

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧА

Руководство для студентов, осваивающих
образовательные программы специалиста
по клинической медицине

Екатеринбург
Изд-во «ИИЦ «Знак качества»
2023

УДК 616-07:378
ББК 53.4
И 328

Печатается по рекомендации
Центрального методического совета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 2 от 26.10.2022 г.)

Отв. редактор
д-р мед. наук, проф. С.В. Цвиренко

Рецензенты:
д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН А.М. Иванов
д-р мед. наук, проф. Д.Ю. Соснин

И 328 ***Избранные вопросы клинической лабораторной диагностики в подготовке врача : Руководство для студентов, осваивающих, образовательные программы специалиста по клинической медицине / С. В. Цвиренко, В. В. Базарный, Л. И. Савельев [и др.]. — Екатеринбург : Изд-во «ИИЦ «Знак качества», 2023. — 174 с. : ил., табл.; 21 см. ; ISBN 978-5-89895-901-2.***

В руководстве в кратком изложении представлены основные теоретические, методологические и частные вопросы клинической лабораторной диагностики, принципиально важные для совершенной клинической практики. Знание указанных вопросов необходимо для успешного освоения алгоритмов лабораторной диагностики при изучении отдельных клинических дисциплин.

Издание предназначено для студентов лечебного и педиатрического факультетов. Вместе с тем оно будет полезным студентам стоматологического и медико-профилактического факультетов, а также ординаторам различных специальностей и специалистам, проходящим профессиональную переподготовку.

УДК 616-07:378
ББК 53.4

ISBN 978-5-89895-901-2

©Авторы, 2023

Авторский коллектив

Сергей Васильевич Цвиренко

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
клинической лабораторной диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Владимир Викторович Базарный

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Леонид Иосифович Савельев

кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической
лабораторной диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Григорий Анатольевич Цаур

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
заведующий лабораторией иммунофенотипирования,
молекулярно-биологических исследований и патоморфологии
ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Лариса Георгиевна Полушина

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической
лабораторной диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Ольга Васильевна Ледянкина

кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры
клинической лабораторной диагностики и бактериологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Тимур Халюрович Уразаев

кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармации
и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Оглавление

Предисловие	6
Введение	8
Раздел 1.	
ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ	11
Раздел 2.	
ОБЩАЯ МЕТОДОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ	15
2.1. Особенности получение лабораторно- диагностической информации	15
2.2. Объекты и методы лабораторно- диагностических исследований	19
2.3. Задачи клинической лабораторной диагностики	21
2.4. Инструменты постаналитической интерпретации результатов	22
2.5. Лабораторно-диагностический цикл	31
2.6. Информативность лабораторно- диагностического теста	34
2.7. Обоснованность назначения клинико- лабораторных исследований	39
Раздел 3.	
ОБЩИЙ АЛГОРИТМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ВИДОВ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	41
3.1. Клинический (общий) анализ мочи	41
3.2. Лабораторное исследование ликвора	49
3.3. Клинический (общий) анализ крови	56
3.4. Биохимические исследования	66

3.5. Коагулологические исследования (исследования системы гемостаза)	74
3.6. Иммунологические исследования	85
3.7. Цитологические исследования	90
3.8. Молекулярно-генетические исследования	95
3.9. Химико-токсикологические исследования	100
 Раздел 4.	
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА	
ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ,	
ПОРАЖЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ	105
4.1. Нарушения основных видов обмена веществ	105
4.2. Воспаление и острофазный ответ	122
4.3. Лабораторная оценка поражения печени	137
4.4. Лабораторные маркеры нарушения функции и повреждения почек	147
Заключение	164
Контрольные вопросы для самоподготовки	165
Примеры оценочных средств (тесты)	167
Список сокращений	171
Список рекомендуемой литературы	173

Предисловие

Данное учебное пособие предназначено для студентов, осваивающих программы специалиста «Лечебное дело» и «Педиатрия». Компетенции, которые формируются в рамках дисциплин и практик «Клиническая лабораторная диагностика», необходимы участковым врачам. При этом акцент сделан на те разделы этой обширной комплексной медицинской дисциплины, которые необходимы для глубокого понимания и осознанного использования возможностей современной лабораторной медицины в клинической практике.

Клиническая лабораторная диагностика (КЛД) — один из наиболее интенсивно развивающихся разделов современной медицины, опирающийся на достижения фундаментальных наук, высоких технологий, в том числе молекулярно-биологических, на современные информационно-вычислительные возможности. Освоенный наукой к настоящему времени огромный потенциал получения ценной информации о состоянии пациента может и должен быть полно использован практикующими врачами. В действительности с тревогой ощущается дистанция, если не сказать разрыв, между теорией и практикой в области применения методов клинической лабораторной диагностики в рамках различных медицинских специальностей. Аналогичная диспропорция зачастую наблюдается и в подготовке врача, когда на ранних курсах изучение теоретических фундаментальных дисциплин недостаточно мотивировано глубоким пониманием необходимости их для современной медицинской практики. На старших же курсах при изучении клинических дисциплин студенты и их наставники часто испытывают нехватку базовых знаний для формирования необходимых компетенций. Опыт показывает, что за пределами университета, в реальных условиях повседневной медицинской практики, восполнить упущения и дефекты основ медицинского образования весьма затруднительно. Важнейшая задача будущего врача-специалиста — построение общей картины того, как устроен человек, что и как может нарушаться, каковы возможности излечения. Как тут не вспомнить фразу, которая наиболее вероятно принадлежит И. Канту: «Нет ничего практичнее хорошей теории». Правдоподобная общая картина, основанная на современных достижениях науки, — не только самый прочный фундамент, но и надежный ориентир развития и совер-

шенствования специалиста, принятия им решений, его профессиональных достижений.

Клинической лабораторной диагностике как учебной дисциплине принадлежит очень важное место в формировании логической и содержательной связи теоретических медико-биологических представлений (условно «теории») и практическим применением этих знаний в области медицины. КЛД изучает способы обнаружения и измерения изменений в организме для нужд клинической практики. Как наука и как дисциплина КЛД не дублирует теоретические и клинические дисциплины, но связывает их, описывает возможности корректного получения важной информации о процессах, лежащих в основе заболевания или патологического процесса для обоснованного принятия наилучших клинических решений. При этом КЛД изучает как общие вопросы, то есть общие закономерности и подходы проведения и интерпретации клинко-лабораторных исследований, так и частные вопросы, касающиеся отдельных заболеваний, патологических процессов, состояний, возрастов. Последнее в большей степени рассматривается во время обучения на клинических дисциплинах и, может показаться, преимущественно используется в клинической практике. Между тем огромный фактический материал, часто противоречивый, не всегда очевидно логичный, а иногда и явно устаревший (изобилует в различных руководствах), затрудняет освоение студентами важного раздела в подготовке врача, что и проявляется при различных видах аттестации. Невнимание к общим вопросам лишает врача возможности адекватной оценки отдельных методов исследования, их корректности, лишает возможности переоценки сложившихся традиционных, а нередко устаревших, представлений и таким образом препятствует развитию клинической практики в соответствии с достижениями науки. Качественное освоение и понимание общих вопросов — надежная основа для надлежащего понимания и использования в практике современных возможностей КЛД.

При подготовке настоящего руководства использован многолетний опыт практической работы авторов в лабораториях системы здравоохранения, а также опыт преподавания клинической лабораторной диагностики студентам и врачам различных специальностей.

Введение

Врач всегда был вынужден принимать решения в условиях дефицита информации о пациенте, его состоянии. Поэтому во все времена врачи настойчиво искали способы получить как можно больше информации о пациенте. Эту особенность деятельности врачей хорошо понимали великие клиницисты. Одно из самых ярких высказываний по этому вопросу принадлежит **W. Osler** (1849–1919): «Медицина — это наука неопределенности и искусство вероятности». **С.П. Боткин** (1832–1889) рассматривал диагноз как более или менее вероятную гипотезу. Иронично эту ситуацию сформулировал **Вольтер** (1694–1778): «Врач — это человек, который берет неведомое вещество и вводит его в неведомое существо».

И сегодня, несмотря на все достижения науки, врач зачастую испытывает дефицит сведений о состоянии организма пациента и всегда хотел бы иметь больше надежных фактов.

История медицины свидетельствует, что все значимые научные открытия в той или иной степени быстро использовались в медицинской практике. Иллюстрацией этого положения могут быть факты создания микроскопа, что привело к формированию основ медицинских знаний. Со временем микроскоп стал одним из важнейших инструментом объективной диагностики и остается таковым до настоящего времени.

Основные открытия в истории клинко-диагностической лаборатории:

1624 г. Галилео Галилей представляет составной микроскоп «окиолино».

1655 г. Корнелиус Дреббель презентует сложный двухлинзовый микроскоп.

1665 г. Роберт Гук публикует труд «Микрография», где вводит термин «клетка», описание клеточного строения.

1674 г. Антон ван Левенгук усовершенствовал микроскоп и смог разглядеть живые объекты под микроскопом (открытие микроорганизмов).

1683 г. Антон ван Левенгук и Рюиш описали капилляры.

1825 г. Франсуа Распайль, Шлейден и Шванн разработали клеточную теорию.

1828 г. К.Э. фон Бэр заложил основы эмбриологии.

1830 г. Роберт Броун открыл клеточное ядро.

Выдающийся французский химик и политический деятель **Ан-туан Франсуа де Фуркруа** (1755–1809) по предложению профессора Ж.Б. Бюке с 1778 г. начал читать курс химии и естественной истории на Медицинском факультете Парижского университета. Позднее добился организации при всех госпиталях Франции специальных химических лабораторий. В течение долгих лет все исследования, связанные с больными, выполняли сами врачи. Однако по мере развития методов и увеличения количества исследований для их выполнения требовались специальные знания, навыки и время. В России первая лаборатория, прообраз современных клинко-диагностических лабораторий, появилась в 1886 г. в Московском военном госпитале (ныне — Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко).

Интересно, что в самом начале XX века в Екатеринбурге было известно о существовании всего двух микроскопов, причем, в частном владении врачами, которые по просьбе коллег выполняли некоторые микроскопические исследования. Постепенно в лечебных учреждениях России формируются, вначале стараниями энтузиастов, а позднее организационно-управленческими предписаниями, специализированные подразделения — клинко-диагностические лаборатории (КДЛ), в которых начинают работать специалисты, часто не ведущие непосредственно лечебную работу. Систематическая работа по подготовке кадров КДЛ начинается с курса, который был организован Екатериной Андреевной Кост в 1925 г. в составе курсов усовершенствования Мосгорздрава на базе больницы имени С.П. Боткина. Этот курс в 1936 г. преобразовался в кафедру клинической лабораторной диагностики Центрального института усовершенствования врачей. Таким образом, начала развиваться самостоятельная медицинская специальность, которая к концу XX века достигла впечатляющих успехов. В 1995 г. Высшей аттестационной комиссией (ВАК) России она была признана как научная специальность в разделе «Медицина».

Несмотря на то, что развитие клинической лабораторной диагностики обусловлено, прежде всего, нуждами клинической медицины, сам процесс совершенствования и технологической специализации методов исследования способствует определенному дистанцированию между специалистами лабораторий и врачами-клиницистами. Последние зачастую плохо осведомлены о важнейших аспектах проведения исследований и интерпретации получаемых результатов. Специалисты лабораторий, углубившись

в сложные аналитические процессы, нередко теряли связь с собственно лечебно-диагностическим процессом. Решение этого угрожающего, но не фатального противоречия представляется в коррекции подготовки специалистов и лабораторного, и клинического направлений.

Что касается додипломной подготовки, то абсолютно необходимым представляется введение в образовательную программу самостоятельной дисциплины — клинической лабораторной диагностики. При этом акцент должен быть сделан на изучение студентами общих вопросов, то есть своего рода «идеологии» современной КЛД, а также общих принципов и закономерностей лабораторно-диагностических подходов и алгоритмов. В то время как частные вопросы, а именно возможности и рекомендации по использованию клинико-лабораторных исследований при отдельных заболеваниях, следует осваивать в рамках отдельных клинических дисциплин. Осуществление последнего на основе хорошего понимания общих положений (общей методологии), безусловно, целесообразнее и эффективнее.

Раздел 1.

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Клиническая лабораторная диагностика — научно-практическая дисциплина, изучающая изменения химического и клеточного состава биожидкостей (биоматериалов) при заболеваниях и патологических процессах для обоснования клинических решений. Под клиническими решениями понимается самый широкий круг вопросов, который приходится решать врачу: формулирование диагноза, оценка состояния больного, принятие схемы лечения или ее коррекция, а также отмена, определение прогноза и другие. За рубежом и в России в последние годы часто используется термин «лабораторная медицина», что подчеркивает масштаб этой обширной области медицинских знаний и практики. Нередко, особенно за рубежом, также используются термины «In vitro-диагностика» и «клиническая химия».

Клиническая лабораторная диагностика входит в группу специальностей, которые используют так называемые объективные методы исследований. Кроме КЛД в нее входят лучевая диагностика (рентген, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), УЗИ, радионуклидная диагностика, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)), функциональная диагностика, патоморфология (прижизненное исследование образцов ткани (операционный и пункционный материал)). Все эти виды исследований дают ценнейшую информацию для врача и играют важнейшую роль в современной эффективной медицине.

Вместе с тем следует отметить, что основным источником информации о больном при принятии медицинских решений (до 70%) являются клиничко-лабораторные исследования, что было зафиксировано в 2003 г в решении конференции влиятельного органа — Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). КЛД отличается доступность методов (по стоимости и эксплуатационным возможностям), а также высокая степень объективности, что связано с получением количественных и качественных показателей, поддающихся контролю. КЛД — единственная не только диагностическая, но и медицинская дисциплина, где могут и используются контрольные материалы (контрольные, стандартные образцы), а также развитый инструментарий внутрилабораторного контроля качества исследований и межлабораторных сличений. Важно под-

черкнуть, что стандартизация и высокое качество исследований — не самоцель, а обеспечение возможности сопоставлять результаты в динамике, в том числе в течение многих лет, а также результатов, полученных в разных лабораториях. Это необходимое условие и предпосылка для развития персонализированного подхода к диагностике и лечению — важному тренду современной медицины.

Еще очень важная особенность КЛД — это возможность раннего и точного распознавания патологического процесса или заболевания, что схематично представлено на рисунке 1. Под влиянием патогенного фактора в организме первыми появляются молекулярно-биологические и биохимические изменения, позднее — ультраструктурные изменения и еще позднее — тканевые и органные, которые могут быть объективно зафиксированы. Логично, что именно с помощью тонких современных методов клинко-лабораторных исследований могут быть определены ранние признаки патологии или неких отклонений, в том числе индивидуального характера. Из представленной схемы следует, что клинко-лабораторные исследования могут быть информативны в ранний бессимптомный доклинический период и в поздний бессимптомный послеклинический период, и таким образом обеспечивать раннюю диагностику и контроль за полным выздоровлением. В период клинических проявлений вместе с собственно диагностической информацией клинко-лабораторные исследования дают важную и обильную информацию о динамике состояния больного, об эффективности лечения и необходимости его коррекции, т. е. обеспечивают мониторинг пациентов.

Перечисленные обстоятельства определяют не только особенности, но и некоторые преимущества КЛД в сравнении с другими важными и очень ценными объективно-диагностическими разделами современной медицины.

Важную роль КЛД провозглашает Международная федерация клинической химии (IFCC) — крупнейшая мировая профессиональная организация: *«Мы продвигаем совершенство в лабораторной медицине для улучшения здоровья во всем мире»*.

Официальная позиция IFCC: лабораторная медицина — медицинская специальность в центре здравоохранения. При оптимальном использовании лабораторная медицина генерирует знания, которые могут облегчить безопасность пациентов, улучшить результаты их лечения, сократить поездки пациентов и привести к более экономичному здравоохранению. Подчеркивается, что ис-

тинная ценность лабораторных тестов — в повышении эффективности лечения и улучшении клинических исходов.



Рис. 1. Проявления патологических изменений и особенности диагностики

Развитие лабораторной медицины, рост ее значимости, эффективность и, в конечном счете, медицинские результаты определяют:

- достижения фундаментальных наук;
- достижения в технике и технологиях;
- изменение медицинской практики с опорой на доказательность и объективность;
- изменение медицинского образования;
- экономические стимулы (экономическая эффективность — больше ценных данных за меньшую стоимость);
- совершенствование регулирующих инструментов.

Безусловно, развитие КЛД — это забота, прежде всего, лабораторных специалистов, однако и врачам клинических специальностей принадлежит важная роль — полное и рациональное использование возможностей современной лабораторной медицины в своей практике. Заинтересованное и осознанное отношение клиницистов к работе лабораторий — главный фактор развития этих лабораторий, и, как следствие, улучшения медицинских результатов.

Дополнительного акцента заслуживает то обстоятельство, что КЛД является источником доказательств эффективности лекарственных препаратов, методов лечения и реабилитации, то есть важным компонентом медицины, основанной на доказательствах.

В последние годы во всем мире и в России активно развиваются принципиально новые подходы в определении направлений раз-

вита медицины, что было сформулировано в 2008 г. **Leroy Hood** (США) как концепция медицины будущего — медицина 4 «П»:

- 1) предиктивная (предсказательная);
- 2) превентивная (профилактическая);
- 3) персонализированная (индивидуализированный подход);
- 4) партисипативная (пациент — участник процесса, его информируют, обучают, помогают в выборе).

Профессор С.Н. Щербо (Россия) в 2015 г. предложил дополнить пятую «П» — прецизионная медицина (прецизионность — степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в конкретных регламентированных условиях).

Подробнее с этими вопросами можно познакомиться в монографии «Персонализированная медицина» (Том 1. Биологические основы. Москва, 2016. Том 2. Лабораторные технологии. Москва, 2017). Заметим лишь, основу 4 из 5 «П» создают точные, высокоспецифичные, в значительной мере молекулярно-биологические методы исследований, которые способны определить не только ранние, начальные признаки патологии, но и предрасположенность к тем или иным заболеваниям, индивидуальные особенности реактивности, фармакокинетики и обоснованно индивидуализировать лечение.

Раздел 2.

ОБЩАЯ МЕТОДОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Особенности получения лабораторно-диагностической информации

Методологическая сущность КЛД сводится к получению информации о состоянии пациента в результате измерения физико-химических (в том числе молекулярно-биологических) свойств и клеточного состава доступных биоматериалов. Собственно, первичные результаты исследования — концентрация определенных веществ, количество и соотношение различных клеток и т. п. — сами по себе мало что дают практическому врачу. Однако эти результаты отражают фундаментальные процессы жизнедеятельности организма, а именно — метаболизм, пролиферацию клеток и их дифференцировку, которые в свою очередь определяют функциональное состояние органов и тканей и организма в целом. Вот такие обобщенные категории уже приемлемы и полезны для повседневного использования. Это не означает, что врач не может или не должен оперировать «высокими» научными понятиями, напротив, это всегда выгодно отличает хорошо подготовленного и ответственного врача. Преобразование первичного результата исследования происходит виртуально и поэтапно, на основе значительного научно-практического опыта. Схематично процесс представлен на рисунке 2. Указанное превращение («свертывание») информации базируется на трех блоках практически выверенных знаний, непрерывно развивающихся и совершенствующихся. Первый составляет совокупность представлений о жизнедеятельности организма, об общих и частных механизмах развития патологии. Для конкретного врача — это уровень профессионального образования, которое в значительной мере складывается в студенческие годы, дополняется и развивается в течение всей профессиональной жизни.

Второй блок условно можно назвать «клиническая аналитика» — совокупность знаний о способах и средствах проведения исследований (измерений), о способах обеспечения качества (правильности) исследований, о факторах, которые могут повлиять на результаты исследований и, соответственно, на клиническую практику

(методы исследования, устройства и приборы, реагенты, расходные материалы, вспомогательные манипуляции, стандартизация и гармонизация, обеспечение качества исследований). Носителями этих знаний, как и исполнителями их практической реализации, являются специалисты КЛД, однако некоторые аспекты должны быть известны и клиницистам.

Общая методология КЛД

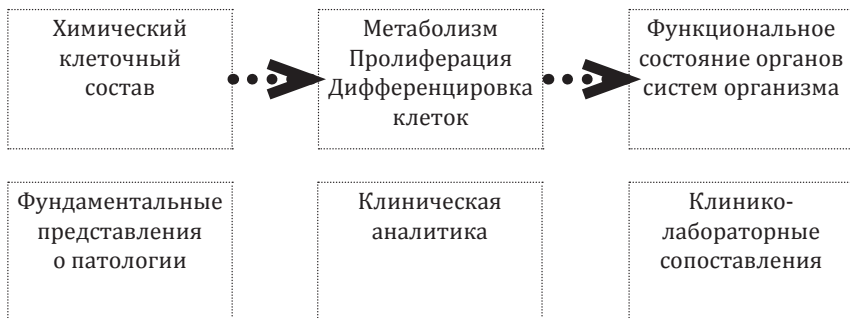


Рис. 2. Этапы и основы преобразования клинически значимой информации

Важнейшим блоком является совокупность накопленного опыта клинико-лабораторных сопоставлений, т. е. установления связи между изменениями лабораторных показателей и изменениями функционального состояния органов и систем, а также организма в целом. Значительная часть медицинских исследований, публикаций по содержанию являются клинико-лабораторными сопоставлениями. На рисунке 3 представлены возможные сочетания информативных (полезных, надежных) и неинформативных (бесполезных, не имеющих практического значения) лабораторных показателей. В результате накопления и всестороннего анализа сведений о информативности показателя формируется представление о его клинико-диагностическом значении (КДЗ). Устоявшиеся формулировки последнего излагаются в различных учебниках, руководствах, рекомендациях. Важно понимать, что эти формулировки не могут быть незыблемыми, их содержание постоянно уточняется, пересматривается, а порой изменяется кардинально. Это происходит не только в силу совершенствования знаний, но и постоянного развития методов исследования, повышения их чувствительности (например, способности определять минимальные различия концентрации веществ, а также снижения нижнего порога детекции веществ) и

специфичности (способности выявлять определенный анализит, но не группу похожих веществ, например, конкретного антигена, гормона, метаболита).

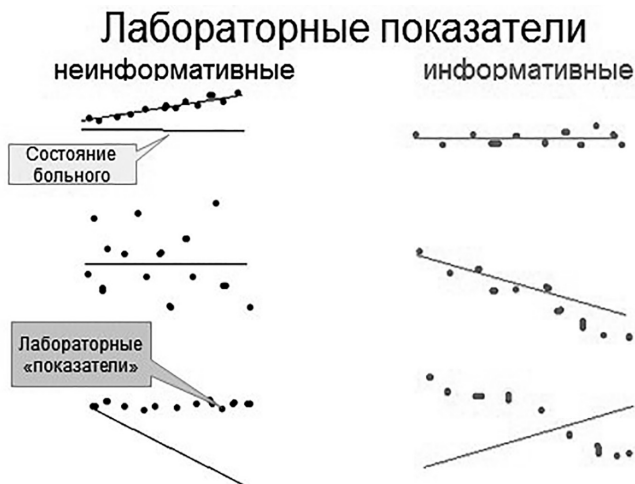


Рис. 3. Возможные варианты сопоставления лабораторных показателей и динамики состояния больного

Убедительной иллюстрацией такой ситуации является существенный пересмотр клинико-диагностического значения определения сердечного тропонина в сыворотке крови при поражении миокарда. Совершенствование метода и повышение его чувствительности привело к тому, что этот анализит («высокочувствительный тропонин») стал определяться у людей без ишемического повреждения, что потребовало кардинального пересмотра клинически значимых критериев. Эту ситуацию образно сформулировал **Jesse R.L.**: «Когда тропонин определяли отвратительным методом, он был прекрасным тестом. Но теперь, когда тропонин определяют прекрасным методом, он стал отвратительным тестом» (J Am Coll Cardiol. 2010; 55:2125–2128). Следует подчеркнуть, что тропонин при этом не стал неприемлемым тестом, он потребовал, с учетом «новых» обстоятельств, скорректированной интерпретации и по-прежнему остается главным критерием ишемического повреждения миокарда.

Важно понимать, что не все изменения в организме, быть может, даже хорошо описанные фундаментальными науками, могут быть измерены или использованы как информативные тесты. Препят-

ствия возникают из невозможности получить биоматериал для исследования, отсутствия приемлемых методов определения аналита, недостаточности или противоречивости клинико-лабораторных сопоставлений, чрезвычайно высокой изменчивости концентрации аналита, или короткого времени присутствия его в средах организма. Последнее, например, относится к концентрации биологически активных веществ, в том числе цитокинам, которым принадлежит огромная роль в механизмах развития патологических процессов, а также защитных компенсаторных реакций. Однако измерение их концентрации пока не находит широкого практического применения. Преодоление такого рода ограничений и есть потенциал развития лабораторной медицины как самостоятельной научно-практической медицинской дисциплины.

С другой стороны, многие клинико-лабораторные тесты предложены довольно давно, когда доступны были преимущественно малоспецифичные методы, но эти тесты прочно вошли в профессиональное сознание врачей, зачастую рекомендуются в солидных источниках, однако по существу давно потеряли свое КДЗ. На смену им появились новые, более специфичные и надежные тесты. Тем не менее, в массовой практике зачастую можно наблюдать существование «архаичных» тестов, устойчивых мифов и заблуждений, надо полагать, искренних. К сожалению, подобные неточности, а порой и несуразности нередко встречаются и в официальных документах, рекомендациях, стандартах, порядках оказания помощи, что требует критичного восприятия и осмысления как со стороны врачей, так и будущих специалистов.

Каждый из трех базовых блоков (рис. 2.) вносит свой вклад в обеспечение адекватного преобразования информации, получаемой при клинико-лабораторном исследовании. Так, негодная аналитика обесценивает самые современные знания и представления. Прекрасные теоретические обоснования и искусная аналитика, не обеспеченные надлежащими клинико-лабораторными сопоставлениями, могут оказаться бесполезными. Гармонизация базовых блоков должна быть глубоко осмыслена и в масштабах дисциплины (КЛД), и в масштабах медицинских организаций при оснащении диагностических лабораторий, а также подборе и подготовке кадров, и в профессиональном сознании каждого врача в отношении использования клинико-лабораторных исследований. Правильные общие представления — залог свободного, осмысленного и творческого использования все возрастающих возможностей современной лабораторной медицины.

2.2. Объекты и методы лабораторно-диагностических исследований

Объектами клинико-лабораторных исследований являются следующие биоматериалы, которые могут быть получены от больного без ущерба для его здоровья (естественно отделяемые) или при минимальном вмешательстве (инвазии):

1. **Кровь** — цельная (в присутствии антикоагулянтов — ЭДТА, цитрат, гепарин), плазма (жидкая часть крови после отделения клеток центрифугированием, может быть бедная и богатая тромбоцитами), сыворотка (жидкая часть крови после коагуляции — образования сгустка и последующего центрифугирования). Наиболее часто используемый материал для исследований. Забор осуществляется, как правило, с использованием специальных приспособлений / систем, например вакуумных пробирок.

2. **Моча** — разовая порция или собранная за определенное время. Наиболее часто используемый материал.

3. **Кал** — информативный материал для паразитологических (обнаружения признаков паразитозов) и копрологических исследований (отражение процессов пищеварения). Особенно часто используется в педиатрической практике.

4. **Желудочный сок и содержимое 12-перстной кишки** могут быть получены путем зондирования. В настоящее время практически не применяется из-за плохой переносимости процедуры, недостаточной стандартизации условий и низкой информативности.

5. **Ликвор** — ценный материал при повреждениях мозга, воспалении оболочек, опухолях, инфекциях. Получение спинномозговой жидкости путем пункции канала требует определенных условий и проводится относительно редко.

6. **Синовиальная жидкость** используется для исследований в специализированных отделениях относительно редко.

7. **Жидкость из серозных полостей** — экссудаты, трансудаты, содержимое кист — не слишком часто, но постоянно исследуемый материал, особенно в хирургических отделениях.

8. **Мокрота** — ценный диагностический материал при правильном получении, что часто весьма затруднительно, особенно в педиатрической практике. При бронхоскопии для исследования может быть получена бронхоальвеолярная жидкость или жидкость бронхоальвеолярного лаважа (смыва). Кроме сложности получения содержимого дыхательных путей существуют ограничения для

стандартизации исследований и количественного выражения результатов.

9. **Сперма** — важный материал для определения фертильности и качества половых клеток для экстракорпоральных технологий оплодотворения.

10. **Отделяемое половых путей** — как женских, так и мужских.

11. **Клетки слизистых покровов** для цитологических исследований.

Соблюдение определенных требований при получении биоматериалов и обеспечение сохранности их состава и свойств играют чрезвычайно важную роль.

Для исследования биоматериалов используются все доступные в настоящее время (в том числе по экономическим соображениям) методы. Среди них основные:

- химические;
- микроскопические;
- гематологические;
- цитологические;
- биохимические, в том числе иммунохимические;
- иммунологические, в том числе иммуногематологические (изосерология);
- молекулярно-биологические;
- генетические;
- микробиологические.

Все указанные методы имеют свою специфику, ориентированы на исследования определенного класса компонентов, опираются на теоретический базис соответствующей медико-биологической науки, требуют соответствующего оснащения, специальной подготовки (знания и навыки специалистов). В связи с этим в рамках единой специальности КЛД выделяют субдисциплины:

- клиническая биохимия;
- лабораторная иммунология;
- лабораторная гематология;
- цитология;
- клиническая молекулярная биология;
- лабораторная генетика;
- лабораторная токсикология;
- клиническая микробиология;
- лабораторная паразитология.

2.3. Задачи клинической лабораторной диагностики

Основные задачи клинической лабораторной диагностики заключаются в следующем:

1. **Обнаружение признаков заболеваний** — диагностика или дифференциальная диагностика. Реализация этой задачи сильно зависит от информативности используемых методов. В историческом аспекте отчетливо проявляется тенденция повышения роли лабораторных критериев в клинической практике. В 1964 **P. Gross** опубликовал результаты своего анализа, из которого следовало, что 55% диагнозов ставились без лаборатории, 15% случаев требовали рутинных (т. е. обычных, самых простых) исследований, а в 5% случаев диагноз не устанавливался несмотря на использование всех возможных методов. К настоящему времени ситуация кардинально изменилась. Так, основным критерием диагностики инфаркта миокарда в соответствии с международными и отечественными рекомендациями является определение уровня сердечного тропонина (I или T) иммунохимическим методом. Диагностика (типирование) вирусных гепатитов, определение стадии заболевания, эффективности терапии невозможны без лабораторного определения маркеров (нуклеиновые кислоты, антигены, антитела). То же касается ВИЧ-инфекции. Ключевым моментом в диагностике и установлении варианта гемобластоза, в выборе, а при необходимости смене программы лечения, в оценке эффективности лечения является иммунофенотипирование клеток (определение поверхностных молекулярных структур — кластеров дифференцировки CD), а также мутаций в определенных генах. Без лаборатории немыслима эффективная помощь при широком круге неотложных состояний (показатели кислотно-основного состояния, газов крови, электролитов др.). Принципиальное отличие сегодняшней картины от положения в середине прошлого века в арсенале лабораторных методов исследований, их ассортименте (в 1956 г. — около 200 тестов и более 6000 — в настоящее время), а также качестве.

2. **Определение характера патологического процесса и его активности**, особенно при волнообразном течении (хронические заболевания, с аутоиммунным компонентом), что, как правило, невозможно или затруднительно с помощью других объективных методов исследования.

3. **Оценка состояния важнейших функциональных систем и компенсаторных возможностей организма** (печень, почки, им-

мунная система, эндокринная регуляция и др.) актуальна у большей части больных, особенно тяжелых и нуждающихся в интенсивных способах лечения и вмешательствах.

4. **Оценка эффективности лечения**, например, цитостатиками по уменьшению опухолевых клеток, или антивирусной терапии по снижению вирусной нагрузки. Если применение антибиотика не приводит к снижению концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови через 24 часа, безусловно, следует поменять антибиотик.

5. **Оценка достижения результата лечения** для обоснования изменения или отмены препаратов и других решений.

6. **Проведение лекарственного мониторинга** — измерение динамики концентрации в крови лекарственных препаратов с узким терапевтически диапазоном (цитостатики, барбитураты, сердечные гликозиды, антиконвульсанты и некоторые другие), использование которых может быть либо неэффективным, либо опасным для жизни пациента, а в ряде случаев строго предписывается протоколами лечения. Такие измерения могут обнаружить прямые фальсификаты, а также некачественные препараты.

7. **Обнаружение отклонений от референтного интервала** (так называемой «нормы») — особая задача, поскольку реализуется при обследовании «здоровых» людей с целью раннего, донозологического обнаружения признаков развития патологии с целью возможно раннего начала лечения и предотвращения осложнений. Это исследования в рамках профилактических осмотров, диспансеризации, добровольных оздоровительных программ, рекомендуемых периодических осмотров и исследований.

Все лабораторные исследования по времени выполнения делятся на **экстренные и плановые**, по целям — **диагностические и мониторинговые** (слежение, наблюдение и ведение больных). Отдельно выделяются скрининговые — для выявления признаков заболевания при массовых исследованиях у определенных контингентов (беременные, новорожденные и другие).

2.4. Инструменты постаналитической интерпретации результатов

Долгое время в клинической практике для интерпретации результатов лабораторных исследований использовались так называемые «нормы» или «нормальные значения», полученные эмпирическим путем, сформировавшиеся в ходе устоявшейся практики. Эти

термины до сих пор часто употребляются не только в разговорной речи, но и в печатных источниках, в том числе иностранных, хотя, строго говоря, уже давно потеряли профессиональный смысл и являются сленгом. Использование этих терминов в некоторой степени оправданно лишь как традиционный способ «облегчения» текста. В 1969 г. на смену расплывчатому понятию нормы R. Gräsbeck и N. Saris предложили термины «референтное значение» (РЗ) и «референтный интервал» (РИ). Развитие такого подхода получило общее признание и привело к формированию теории референтных значений, которая продолжает совершенствоваться («Теория референтных значений: незаконченная симфония». Siest G. и соавторы. CCLM. – 2013. – Vol. 51 (1). – P. 47-64. – <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0682>).

Сопоставление с референтными интервалами (РИ). Это первый по очередности и самый распространенный способ оценить результат, полученный при исследовании биоматериала от определенного пациента. РИ является статистическим показателем и отражает биологические свойства референтной («здоровой») популяции, на которой был определен. РИ предназначен быть зеркалом популяции, и, что очень важно, не может служить критерием суждения о здоровье или патологии.

При оценке результата любого измерения надо понимать, что полученное значение зависит в той или иной степени от множества факторов. Различают **вариацию биологическую и аналитическую**. Последняя зависит главным образом от погрешностей, возникающих в процессе самого измерения, например, точности дозирования реагентов, исправности и устойчивости работы измерительной аппаратуры и других «технических» деталей. Аналитические погрешности (ошибки) могут носить случайный и систематический характер. Выявление и минимизация (полное устранение практически невозможно) аналитических погрешностей и достижение приемлемого качества аналитических процессов — задача специалистов лаборатории. Для этого существует хорошо разработанный и обязательный для использования алгоритм.

Биологическая вариация связана с особенностями организма каждого индивидуума, с особенностями протекания тех или иных процессов, в том числе в зависимости от внутренних и внешних факторов, различных биологических ритмов (суточных, месячных, сезонных), возраста (особенно в детском и пожилом), критических фаз жизни. В биологической вариации выделяют индивидуальную

вариацию — диапазон значений при многократном измерении у одного человека, и межиндивидуальную вариацию — различия диапазонов значений того же показателя у разных людей. Результаты измерения некоего показателя у людей большой группы окажутся в определенном диапазоне, причем, чем ближе значение к границе диапазона, тем реже оно будет встречаться. График зависимости частоты встречаемости и величины значения называется распределением. Распределение в популяции есть сумма индивидуальной и межиндивидуальной вариации индивидуумов (рис. 4).

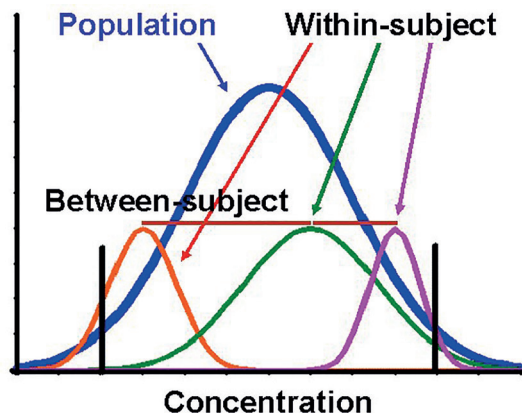


Рис. 4. Графическое изображение компонентов биологической вариации — внутрииндивидуальной и межиндивидуальной

Распределение может быть нормальным (распределение Гаусса) (рис. 5). Такое распределение может характеризоваться средней величиной и среднеквадратическим отклонением (сигма, стандартным отклонением, SD — standard deviation). В этом случае РИ определяется как диапазон между значениями $M \pm 2\sigma$ (среднее значение совокупности измерений минус две величины среднеквадратического отклонения и среднее значение плюс две величины среднеквадратического отклонения). Этот диапазон охватывает 95,5% значений выборки.

Если распределение полученных значений не отвечает математическим критериям нормального распределения (не-Гауссово распределение, «ненормальное») для определения РИ отбрасывают 2,5% самых низких и 2,5% самых высоких значений, т. е. диапазон между 2,5 и 97,5 персентилями, таким образом, РИ также охватывает 95% всех значений (рис. 6).

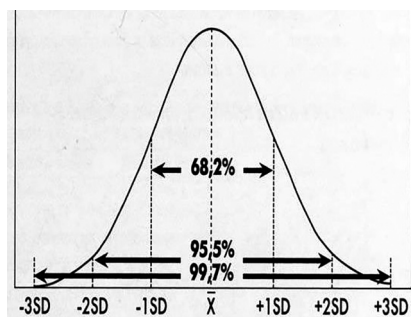


Рис. 5. График нормального распределения величин (результатов)

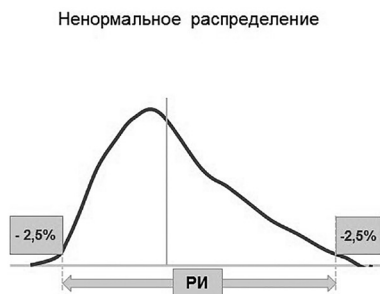


Рис. 6. Пример ненормального распределения величин (результатов)

Уместно обратить внимание, что характеризовать результаты измерений при «ненормальном» распределении значений (встречается довольно часто, особенно в практике медико-биологических исследований) следует не с помощью средней и среднеквадратического отклонения или ошибки средней (что некорректно, но, к сожалению, достаточно часто встречается), а с помощью медианы (Me) и квартилей (25 и 75 перцентиль) и указанием минимального и максимального значений, что более ясно представляет вариацию результатов. На рисунках это выглядит как прямоугольник (диапазон между 25 и 75 перцентильями или две центральные четверти распределения, охватывающие половину всех результатов) с черточкой (медиана делит все распределение пополам) и «усиками» (крайние точки распределения — минимум и максимум).

При оценке результата с использованием РИ очень важно понимать, что обнаруженное отклонение не тождественно установлению факта наличия патологии и уж тем более постановке диагноза. Из условий определения РИ следует, что у 5% здоровых людей показатель выходит за пределы РИ. Очень редко могут встречаться результаты, значительно отличающиеся от РИ. Вместе с тем отклонение — веский повод задуматься о возможной причине и «разобраться» с пациентом.

Каждый врач должен отдавать себе отчет о происхождении и надежности РИ, которые он повседневно использует в своей работе. К сожалению, врачи в подавляющем большинстве (и не только в России, но и в других странах) имеют весьма смутное представление о происхождении РИ. Опрос специалистов лабораторий по-

казывает, что примерно в 90% случаев используется инструкция производителя наборов реагентов или тест-систем, при этом, как правило, отсутствует информация, как РИ был установлен. Примерно 7% опрошенных используют РИ из литературы, а в 3% случаев РИ устанавливается самостоятельно. Тезис, что РИ должен устанавливаться в каждой клинике, безнадежно устарел. Такой подход оправдан лишь в отношении оригинальных методик, разработанных в конкретной лаборатории. Набор достаточно большой референтной группы (группы «здоровых») представляет значительную сложность, кроме того, финансово емко и в реальных условиях медицинских организаций практически неосуществимо. Вместе с тем использование рекомендованных РИ обязательно требует проведения процедуры валидации РИ, т. е. получения в серии специальных измерений доказательств применимости данных РИ в конкретной медицинской организации (что, к сожалению, выполняется далеко не везде). Наконец, проблема РИ — нередко предмет оживленных дискуссий на форумах врачей-специалистов, поскольку от обоснованности РИ в значительной степени зависят клинические решения.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что предпочтительно (правильно) употреблять термин «референтный (или референсный) интервал». Использование старого термина «норма» для упрощения (сокращения) устного и печатного текста допустимо как синонима понятия «референтный интервал», установленный определенным способом на определенной группе условно здоровых индивидуумов. Именно в этом смысле надо понимать термин «норма» и в настоящем пособии.

Важный аспект при использовании РИ применительно к конкретному анализу — соотношение индивидуальной и межиндивидуальной вариации. Крайние положения такого соотношения: высокая индивидуальная вариация при низкой межиндивидуальной вариации и низкая индивидуальная вариация при высокой межиндивидуальной. На рисунке 7 представлены результаты многократных измерений у шести мужчин содержания в сыворотке крови железа и креатинина. Видно, что показатель концентрации железа (правая часть рисунка) имеет высокую индивидуальную вариабельность (абсолютные пределы показывают желтые горизонтальные отрезки) и низкую межиндивидуальную (желтые точки — средняя для каждого обследованного). Очевидно, что верхняя и нижняя границы РИ адекватно отражают пределы вариации концентрации железа, а отклонение показателя за пределы РИ, вероятно, указы-

вает на изменение метаболизма железа у любого пациента. Иное соотношение вариаций для креатинина — низкая индивидуальная вариабельность и высокая межиндивидуальная (левая часть рисунка). Для второго пациента (второй сверху отрезок) снижение фильтрации в почках и увеличение концентрации креатинина может довольно быстро привести к выходу показателя за верхнюю границу РИ и станет заметным для врача. Для шестого пациента, у которого в связи с индивидуальными особенностями изначально уровень креатинина низкий, должно произойти более значительное или более длительное снижение почечной фильтрации, чтобы концентрация креатинина превысила верхнюю границу РИ. Очевидно, что оценка результата с использованием РИ для креатинина будет существенно отличаться для разных пациентов. Использование РИ в подобных случаях не оправдано.

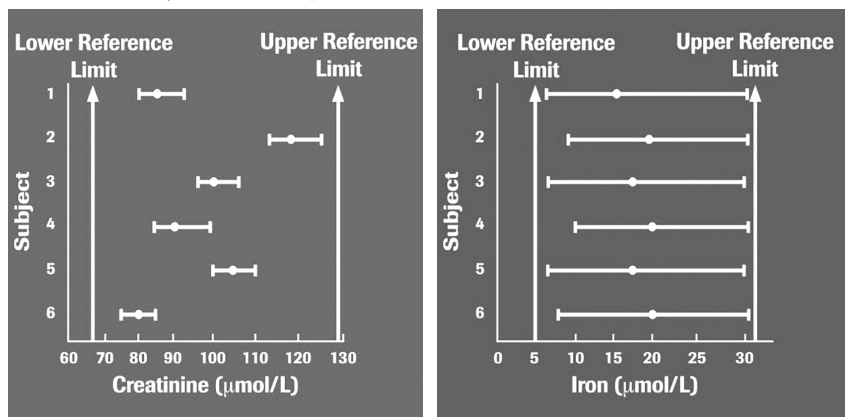


Рис. 7. Результаты многократных, систематических измерений концентрации креатинина (слева) и железа (справа) в сыворотке шести здоровых мужчин (Каллум Фрейзер. Биологическая вариация от теории к практике. М.: Медиздат, 2010.168 с.)

Мерой представленных особенностей биологической вариации является индекс индивидуальности, который по упрощенной формуле рассчитывается как отношение коэффициентов вариации индивидуального и межиндивидуального (Harris EK Clin Chem 1974;20:1535-42):

$$\text{Индекс Индивидуальности} = \text{CV}_{\text{индив}} / \text{CV}_{\text{межиндив}} \quad (1)$$

Если ИИ > 1,4, использование РИ корректно. Удивительно, но такому критерию соответствует только около 20 аналитов, в том

числе рН, лактат. Если ИИ $< 0,6$, то использование РИ для оценки результатов считается некорректным. В группу с низким ИИ попадают около 200 показателей в т. ч. такие часто используемые, как гемоглобин, гематокрит, эритроциты, креатинин, АЛТ, АСТ. Выход таких показателей за границы РИ не может обеспечить «раннюю» диагностику, вместе с тем отклонение от РИ для таких показателей, возможно, «поздний», но значимый признак. Концепция ИИ была разработана достаточно давно (приведены материалы публикации 1974 г.), но для клинических специалистов остается мало известной. Очевидно, что феномен ИИ не отменяет использование РИ, однако дает повод учитывать практикующим врачам особенности биологической вариации. На рисунке 8 представлены значения ИИ для ряда аналитов.

Приведенные сведения свидетельствуют о необходимости самого серьезного отношения врачей и надлежащего понимания сути РИ, а также осознанного отношения к этому на сегодня основному инструменту постаналитической оценки результатов.

Analyte	CVw/CVb	Analyte	CVw/CVb
Iron, total	1.14	CK	0.57
Acid Phosph.	1.11	Magnesium	0.56
Ferritin	1.10	Triglycerides	0.56
Estradiol	0.93	LH	0.52
Phosphate	0.90	Uric acid	0.50
Potassium	0.86	TT4	0.50
Bilirubin	0.84	LDH	0.45
Chloride	0.80	Testosterone	0.41
Albumin	0.74	Cholesterol	0.39
TSH	0.72	Creatinine	0.33
Sodium	0.70	α -Amylase	0.32
Calcium	0.68	FSH	0.32
Protein	0.68	CA 125	0.29
Urea	0.67	CA 19-9	0.26
AST	0.66	Alk. Phosph.	0.26
Glucose	0.64	PSA (t)	0.19
TT4	0.62	CEA	0.17
TT3	0.60	PRL	0.11
ALT	0.58		

Рис. 8. Значения индекса индивидуальности для широко используемых лабораторных показателей (фото Dietmar Stöckl — Dietmar@stt-consulting.com)

Критическое значение изменения (критическое различие) — очень важный инструмент определения значимости отличия результатов в динамике при повторных исследованиях, особенно при мониторинге тяжелых больных, при необходимости объективизировать ответ на лечение. Для этих целей можно рассчитать показатель RCV (reference charge value — критерий критической разницы):

$$RCV = Z \cdot \sqrt{(CV_A^2 + CV_I^2)} \quad (2)$$

где CV_A — коэффициент вариации аналитический, высчитывается в каждой лаборатории;

CV_I — коэффициент вариации индивидуальный, берется из баз данных;

Z — коэффициент 2,77 для вероятности $P < 0.05$ и 3,65 для $P < 0.01$.

Например, для АЛТ $RCV = 57\%$. Это означает, что если при повторном исследовании (на следующий день) получен результат измерения АЛТ, отличающийся от предыдущего измерения менее чем на 57%, то это отличие может быть обусловлено аналитической и биологической вариацией. Другими словами, нет оснований считать, что изменение показателя активности АЛТ в данном случае клинически значимо. Если отличия при повторном измерении отличаются более чем на 57%, то аналитической и индивидуальной вариацией невозможно объяснить разницу, т. е. достоверно существует какая-то другая причина разницы результатов, например, изменение состояния пациента.

К сожалению, надо признать, что не все аспекты практического использования RCV хорошо отработаны, в частности, неопределенна зависимость индивидуальной биологической вариации от наличия заболевания, динамики, степени тяжести. Вместе с тем показатель RCV , безусловно, полезен при мониторинговых исследованиях.

Пороги принятия решений. В отличие от представленных выше уровни (пороги) принятия решений вырабатываются и принимаются сообществами клинических специалистов на основании клинических исследований, обязательно путем консенсуса, что фиксируется обычно либо в международных, либо национальных клинических рекомендациях. Например, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) ниже 100 мг/л исключает наличие сердечной недостаточности. Для оценки уровня в крови общего холестерина предпочтительнее (в соответствии с рекомендациями) использовать не РИ, а пороговые уровни для оценки риска развития ишемической болезни сердца и ее осложнений: низкий — меньше 5,0 ммоль/л; умеренный — 5,0-6,2 ммоль/л; высокий — больше 6,2 ммоль/л. Порог тропонина I для диагностики инфаркта миокарда — 0,012–0,50 нг/мл (в зависимости от тест-системы). Международной практикой доказана эффективность использования порогов принятия решения для гликированного гемоглобина (HbA1c), простат-специфического антигена (ПСА), глюкозы у беременных и некоторых других.

У больных в неотложных состояниях для оценки результатов клиничко-лабораторных исследований используются критические значения, выход за пределы которых, безусловно, требует соответствующих действий врача. При получении критических значений лаборатория экстренно сообщает результат. Порядок действий и критические значения устанавливаются в клинике в виде стандартной операционной процедуры (СОП). В таблице 1 приводятся критические значения, зафиксированные в ГОСТ Р 53079.3-2008 «Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические».

Таблица 1.

Лабораторные исследования, выполняемые по жизненным показаниям, и критические значения результатов лабораторных анализов, требующие немедленных действий

Показатель	Критическое значение
Гематокрит	<14% или больше 60>
Лейкоциты	<2,0*10 ⁹ /л у нового пациента или разница в 1,0*10 ⁹ /л по сравнению с предыдущим анализом при уровне 4,0*10 ⁹ /л; >50,0*10 ⁹ /л у нового пациента
Мазок крови	Наличие лейкоэмических клеток (или бластов)
Тромбоциты	<20,0*10 ⁹ /л или >1000,0*10 ⁹ /л
Ретикулоциты	>20%
Протромбиновое время	>40 с
Культура крови (посев)	положительная
Окраска по Граму ликвора и других жидкостей (плевральной, синовиальной)	положительная
В плазме:	
билирубин	>18 мг/100 мл (новорожденный)
тропонин Т	>0,1 нг/мл
КК-МВ	>6% активности общей КК
кальций	< 6 мг/100мл или >13 мг/100 мл
глюкоза	<40 мг/100мл или >: 500 мг/100 мл
фосфаты	6,5 ммоль/л
натрий	160 ммоль/л
бикарбонаты	40 ммоль/л
D-димер	>500 мкг/мл

В артериальной или капиллярной крови:	
pH	<7.2 или >7,6
pCO ₂	<20 мм рт. ст. или >70 мм рт. ст.

2.5. Лабораторно-диагностический цикл

Все события, связанные с клинико-лабораторными исследованиями, начинаются и заканчиваются «у постели больного». Основные этапы показаны на рисунке 9.



Рис. 9. Этапы клинико-диагностического исследования (лабораторный цикл)

Цикл делится на преаналитический этап (вне- и внутрилабораторный), аналитический и постаналитический.

В **преаналитический этап** входит подготовка больного: при плановых исследованиях пробы забираются натощак, в ряде случаев предписываются особые диетические требования, исключаются определенные продукты питания и лекарства. Далее в соответствии с назначениями забирается биоматериал с соблюдением определенных правил. При необходимости обеспечивается надлежащее хранение (в холодильнике или термостате) с использованием специальных сред или консервантов. Обеспечивается щадящая транспортировка для сохранения свойств биоматериалов. При участии в сборе и доставке биоматериала (моча, кал, мокрота и др.)

больного или его представителей проводится ясный и подробный инструктаж. Биоматериал в лабораторию доставляется, ответственность за адекватность и сохранность биоматериала несет клиническое подразделение (врач и его помощники). Практика показывает, что погрешности преаналитического этапа — основная причина неадекватных результатов исследования (50–80%). Этот этап плохо поддается контролю, есть лишь ограниченное количество критериев уже свершившихся погрешностей. Нарушения не могут быть исправлены.

Аксиомы, требующие безусловного исполнения:

- инициатор (заказчик) лабораторного исследования — врач-клиницист;
- мотив лабораторного исследования — диагностическая гипотеза врача;
- врач определяет круг анализов (перечень назначений) и организует сбор проб;
- исследование оправдано, если оно подтверждает или опровергает предположение врача.

Содержание **аналитического этапа** — выполнение назначенного исследования в строгом соответствии с инструкциями и правилами, что является ответственностью лаборатории. Для получения достоверных надежных результатов в лаборатории кроме оборудования, качественных реагентов и расходных имеются контрольные материалы, развитая идеология оценки и обеспечения качества исследований. Каждая лаборатория обязана выполнять правила внутреннего контроля качества и участвовать в системе внешней оценки качества исследований. Количество аналитических ошибок среди всех наименьшее — 7–20%.

В **постаналитическом этапе** выделяют внутрилабораторную и внелабораторную части. Ошибки этого этапа составляют 9–30% всех погрешностей. В лаборатории проводят порой необходимые расчеты, обработку первичных результатов, валидацию, т. е. подтверждение / одобрение старшим специалистом результатов, оформление результатов и подготовку заключений (в некоторых случаях), организуется доставка результатов заказчикам. Внелабораторная часть включает интерпретацию результатов в конкретной клинической ситуации и принятие на их основе клинических решений.

Опубликованные результаты специального анализа группой экспертов Европейской федерации клинической химии (EFCC) впервые обращают особое внимание именно на этот этап (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение частоты ошибок по этапам клинико-лабораторных исследований ((Plebani M., The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem 2009: 1-10)

Этапы	Основные виды ошибок	Доля ошибок (%)
Пре-преаналитика (внелабораторная)	– недостаточно пробы; – состояние пробы (гемолиз и прочее); – взятие/сбор пробы; – транспортировка; – идентификация; – не та проба;	46–68,2
Преаналитика	– сортировка и распределение проб; – деление проб (аликвотирование, пипетирование, идентификация); – центрифугирование время и/или скорость;	3,0–5,3
Аналитика	– неисправность оборудования; – перенос пробы; – влияния;	7,0–13,3
Постаналитика	– подтверждение аналитических результатов; – не напечатано, кому адресован отчет? – превышено время выполнения анализа; – ошибки/задержка сообщения о критических результатах;	12,5–20
Пост-постаналитика (внелабораторная)	– задержка/неправильная реакция на результаты; – неверная интерпретация результатов; – ошибочный план действий; – заказ ненужной консультации.	25–45,5

Ответственным исполнителем заключительной части лабораторно-диагностического цикла является врач, заказавший исследование. Его профессиональная подготовка / компетенция в части назначения исследований и использования их результатов определяет эффективность всего процесса и поэтому должна быть обеспечена не только системой обучения, но и высокой личной ответственностью.

Относительно недавно качество клинико-лабораторного исследования рассматривалось как соблюдение аналитических процедур в лаборатории. В настоящее время в соответствии с официальной позицией IFCC и отечественного стандарта *качественное лабораторное исследование — это обоснованное назначение (правильно выбранный тест, в правильное время, у правильного пациента), правильно выполненное исследование и оформленный результат, правильное использование результатов исследования (корректная и своевременная интерпретация, верная рекомендация, обоснованное решение).*

2.6. Информативность лабораторно-диагностического теста

Важной характеристикой клинико-лабораторных исследований является их информативность, т. е. содержание в результатах теста важной и достоверной информации для принятия решений. Информативность обеспечивает ряд факторов. Прежде всего, это использование современных тестов, обладающих высокой аналитической специфичностью, т. е. способностью определять конкретный анализ, что достигается, например, применением моноклональных антител, специфичных ферментов, хроматографических и масс-спектрометрических технологий. Неспецифичные, интегральные методы исследований (осадочные пробы, СОЭ и т. п.), плохо поддающиеся стандартизации, постепенно выходят из употребления. Предпочтительны количественные методы, особенно для мониторинга. Использование полуколичественных тестов приемлемо для ориентировочных (скрининговых) исследований (за исключением скрининга на инфекции). Использование качественных исследований допустимо в определенных обстоятельствах. Рекомендуются тесты с установленным КДЗ, с убедительными данными клинико-лабораторных сопоставлений. Повышают информативность исследований использование диагностических алгоритмов, позволяющих исключить избыточные и неинформативные исследования по результатам начальных (ориентировочных) тестов. Емкий ресурс повышения информативности — исключение дублирующих по содержанию тестов, создающих лишь видимость хорошего обследования пациента.

Информативность теста может быть описана количественно с использованием нескольких показателей. На рисунке 10 схематично представлены различные сочетания результатов теста у здоровых и больных. Идеальная ситуация, когда диапазон получаемых результатов у больных не перекрывается с результатами здоровых.

В данном случае значение теста выше, чем крайнее значение у здоровых, будет однозначно свидетельствовать о наличии заболевания. Информативность теста абсолютная, однако такая ситуация встречается крайне редко. В случае, если распределение результатов у больных и у здоровых полностью перекрывается, тест совершенно бесполезен для выявления признаков заболевания. В реальности диапазоны значений у больных и у здоровых частично перекрываются, т. е. некий интервал значений может встречаться

и у здоровых, и у больных. Это так называемая «серая зона», зона неопределенности. Зато за границами «серой зоны» получаемые значения будут однозначно свидетельствовать об отсутствии заболевания или его наличии (рис. 11).

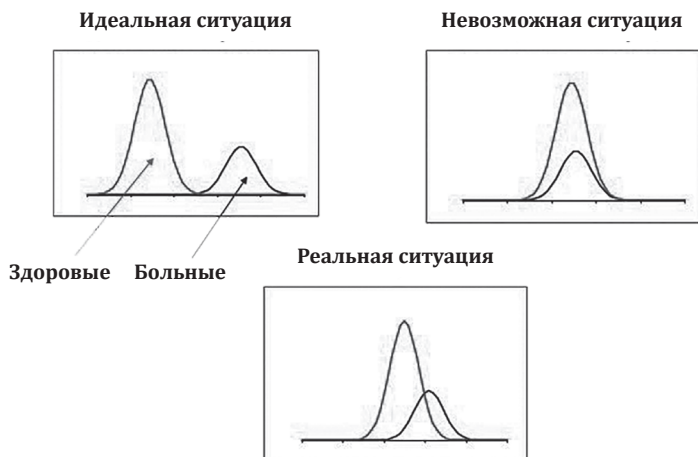


Рис. 10. Возможные распределения результатов лабораторно-диагностических тестов у здоровых и больных

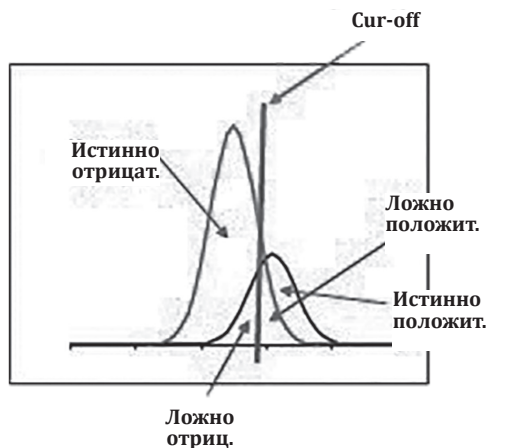


Рис. 11. Распределение результатов теста в группах здоровых и больных

Существенный момент этих логических построений в том, что наличие заболевания устанавливается не на основании анализируе-

мого теста (признака), результаты которого представлены на рисунке 11, а с помощью другого надежного критерия, часто называемого референтным методом или методом «золотого стандарта». Линия cut-off — уровень разделения, может быть выбран произвольно или соответствовать верхней границе РИ, или соответствовать неким рекомендациям. Эта линия (значение, уровень) делит все результаты у здоровых и больных на две категории — положительные и отрицательные. Положительные (в данном случае правее / выше cut-off) и отрицательные (левее / ниже cut-off). Если в качестве cut-off используются границы РИ, то результаты в пределах РИ — отрицательные, т. е. нет отклонения по результатам данного теста; за пределами РИ — положительные т. е. есть отклонение. Положительные результаты у больных — истинно положительные ИП (тест выявляет отклонение у больных) и ложно положительные ЛП — отклонение есть у здоровых людей. Также отрицательные результаты — истинно отрицательные ИО — тест без отклонения (например, в РИ) у действительно здоровых. Ложно отрицательные ЛО результаты — нет отклонений у больных.

	Отрицательный тест	Положительный тест
Здоровые	ИО	ЛП
Больные	ЛО	ИП

С помощью выделенных категорий можно рассчитать пять показателей, которые чаще выражают в процентах, но можно и в долях единицы:

1. *Диагностическая чувствительность:*

$$ДЧ = ИП / (ИП + ЛО) * 100\%. \quad (3)$$

Это доля ИП результатов у больных. Тесты с высокой ДЧ предпочтительны для скрининга.

2. *Диагностическая специфичность:*

$$ДС = ИО / (ИО + ЛП) * 100\%. \quad (4)$$

Это доля ИО результатов у здоровых. Тесты с высокой ДС предпочтительны для дифференциальной диагностики.

Для врача-клинициста чувствительный тест особенно информативен в том случае, когда он дает отрицательный результат (т. е. позволяет установить здоровых). Такой тест не дает пропустить больного, хотя в «подозреваемые» о наличии заболевания попа-

дет какое-то количество здоровых. Специфический тест наиболее эффективен, когда дает положительный результат (т. е. определяет больных). Уровень cut-off мы можем произвольно менять в зависимости от задачи. Повышая его (на рис. 11 перемещая вправо), можно задать максимальную специфичность (100%) при некотором снижении чувствительности теста и тогда значение результата выше cut-off однозначно указывает на наличие заболевания. Подобная ситуация часто встречается в рекомендациях по ведению больных с неотложными состояниями. Напротив, снижая уровень cut-off можно повысить чувствительность теста вплоть до 100%, потеряв при этом специфичность.

При получении результата теста встает важнейший вопрос — как велика вероятность того, что заболевание имеется на самом деле, если результат теста положительный, или с какой надежностью можно исключить заболевание, если тест отрицательный. На эти вопросы отвечают диагностическая значимость (предсказательная ценность) положительного или отрицательного теста/

3. Диагностическая значимость положительного результата:

$$ДЗ (+) = ИП / (ИП + ЛП). \quad (5)$$

4. Диагностическая значимость отрицательного результата:

$$ДЗ (-) = ИО / (ИО + ЛО), \quad (6)$$

т. е. вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста, или вероятность отсутствия заболевания при отрицательном («нормальном») результате теста.

Предсказательная ценность теста по отношению к определенной болезни зависит не только от его специфичности и чувствительности, но и от распространенности (Р) самой болезни (prevalence — выявляемость). Иногда используют термин «претестовая вероятность». Сведения о распространенности заболеваний получают из разного вида медицинских статистических отчетов. С учетом распространенности можно рассчитать:

$$ДЗ (+) = ДЧ * Р / (ДЧ * Р + (1 - ДС) * (1 - Р)). \quad (7)$$

При очень низкой Р числитель стремится к нулю, следовательно, ДЗ (+) также стремится к нулю. Тест с очень высокими характеристиками ДЧ = 0,95 и ДС = 0,98 при распространенности заболевания 3 на 1000 населения (0,003) ДЗ (+) составит всего 12,5%, в то время как при Р = 0,12 ДЗ (+) будет 86,6%.

5. Наконец, интегральным показателем теста является диагностическая эффективность или диагностическая информативность:

$$\text{ДЭ} = \text{ИП} + \text{ИО} / (\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ЛП}) * 100\%, \quad (8)$$

т. е. доля истинных результатов среди всех. Обычно тест считается приемлемым при ДЭ > 70%, хорошим — > 80%, отличным — > 90%.

Дополняет описание информативности тестов ROC-анализ (Receiver operating characteristic) — построение характеристических кривых зависимости ДЧ и ДС от уровня cut-off.

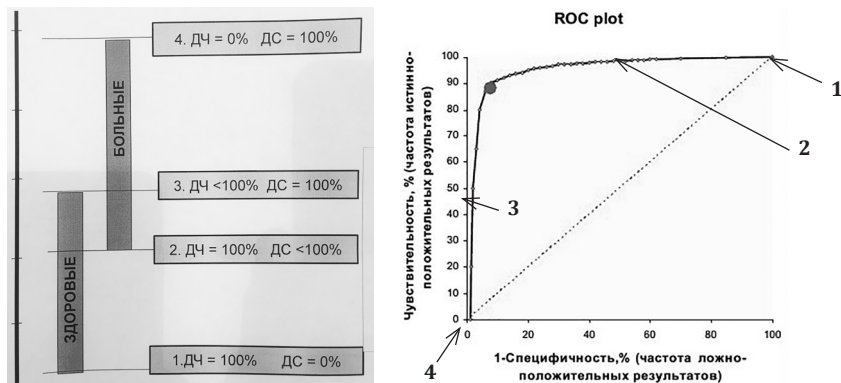


Рис. 12. Ключевые точки соотношения ДЧ и ДС теста при пошаговом изменении cut-off от самого малого до самого большого значения результата теста у здоровых и больных

На рисунке 12 слева прямоугольниками показаны диапазоны значений у здоровых и у больных. Изменяя пошагово cut-off от самого низкого результата, полученного у здоровых (точка 1), и до самого высокого — наибольшее значение, полученное у больных (точка 4), рассчитывая на каждый шаг ДЧ и ДС, наносим на график, где по оси абсцисс — обратная величина ДС (100%-ДС), а по оси ординат — ДЧ. Соединяя точки, получаем кривую, площадь под которой (AUC) эквивалентна ДЭ. В точке 1 ДЧ = 100%, ДС = 0. Между точками 1 и 2 ДЧ = 100% и постепенно растет ДС. Между точками 2 и 3 ДЧ постепенно снижается, а ДС растет, достигает в точке 3 100%. Между точками 3 и 4 ДС = 100%, ДЧ постепенно снижается, достигая 0 в точке 4. ROC-анализ позволяет определить cut-off, при котором наилучшее соотношение ДЧ и ДС (на рисунке 11 точка, наиболее удаленная от пунктирной диагонали).

Представленные показатели информативности не характеризуют тест как таковой, они описывают возможности теста для ре-

шения конкретной клинической задачи. Один и тот же тест может быть высокоинформативным в одной клинической ситуации и совершенно бесполезным (неинформативным) в другой. Эти вычисляемые показатели позволяют сравнивать различные тесты и эффективно выбирать наиболее подходящие для определенной задачи.

2.7. Обоснованность назначения клинико-лабораторных исследований

Отправной точкой проведения клинико-лабораторного исследования является его назначение врачом. Назначение должно быть обоснованным. **Идеальный / обоснованный лабораторно-диагностический тест** — необходимый и достаточный для клинического решения (распознавания болезни, оценки состояния, определения эффективности лечебных действий, для прогноза) и для обеспечения безопасности пациента при возможно малых затратах.

Существует представление, что, возможно, главным критерием обоснованности служат последующие действия врача (или отказ от действия). **Рекомендовать тест не следует, если в результате не будет изменена клиническая стратегия.**

Последствия необоснованных исследований снижают эффективность работы не только медицинской организации, но и самого врача. Избыточное назначение влечет не только необоснованные затраты реагентов, расходных материалов (средств учреждения), но и задержку получения врачом результатов важных исследований из-за перегрузки лаборатории, ухудшает связь клиницистов со специалистами лабораторий из-за занятости персонала последних. Кроме того, избыточные назначения, как правило, ведут к повышению ложноположительных результатов и дальнейшим неоправданным исследованиям и затратам (Fraser C. G., Woodford F. P. Strategies to modify the test-requesting patterns of clinicians // Ann Clin Biochem. – 1987. – Vol. 24. – P. 223–31).

С другой стороны, недостаточное назначение может приводить к снижению клинической эффективности, недооценке рисков и неоправданным затратам (на лечение).

В обзоре необоснованных назначений лабораторных исследований — метаанализ за 15 лет на основе 42 статей за 1997-2012 гг. (The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis / M. Zhi, E. L. Ding, J. Theisen-Toupal [et al.] // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8 (11). – P. 78962) приводится следующая информация:

– избыточное использование лабораторных исследований — 20,6% (доверительный интервал 16,2-24,9%);

- недостаточное использование лабораторных исследований — 44,8% (33,8-55,8%);
- статистически значимых различий между странами нет ($p = 0,38$);
- нет различий между группами исследований ($p=0,05-0,65$) (биохимические, гематологические, микробиологические и молекулярные);
- нет тенденций в рамках изучаемого периода.

Данное исследование показывает, что проблема носит общий характер и крайне актуальна.

Причины необоснованных назначений в общем виде известны и понятны, что создает предпосылки для осознанных, волевых, в том числе личных усилий врачей для их преодоления:

- профессиональная неуверенность врача и недостаток опыта;
- недостаточная осведомленность о КДЗ маркера и особенностях его динамики, что ведет к необоснованно частым повторам;
- полное выполнение «неудачных» протоколов и рекомендаций;
- боязнь административных и судебных разбирательств («охранительные назначения на всякий случай»);
- давление со стороны пациента или его представителей;
- дистанцированность от финансовых последствий необоснованных назначений и небрежное отношение к корпоративным экономическим интересам;
- приверженность «школе», устаревшим, необоснованным традициям в профессиональных коллективах;
- отсутствие системного представления об общих и частных вопросах КЛД, а также ряд особенностей образовательного процесса на додипломном и последипломном этапах.

Опыт лучших клиник в мире свидетельствует, что важнейшим условием максимально полного использования современных возможностей клинической лабораторной диагностики (лабораторной медицины) в интересах лечебно-диагностического процесса и пациентов является тесное и заинтересованное взаимодействие врачей различных специальностей и лабораторий. При этом в зоне ответственности специалистов лаборатории — обеспечение надлежащего аналитического качества исследований, внедрение новых информативных методов и технологий, а также консультативная поддержка. Со стороны врачей необходимо совершенствование знаний в области лабораторной медицины, владение навыком обоснованных назначений, а также обеспечение преаналитических процессов.

Раздел 3.

ОБЩИЙ АЛГОРИТМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ВИДОВ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Из огромного арсенала возможных исследований (более 6 тысяч) в массовой клинической практике используется от 80 до 350 в зависимости от вида и специализации медицинской организации. На рисунке 13 представлена доля (%) разных видов исследований в РФ, по данным государственной статистики.

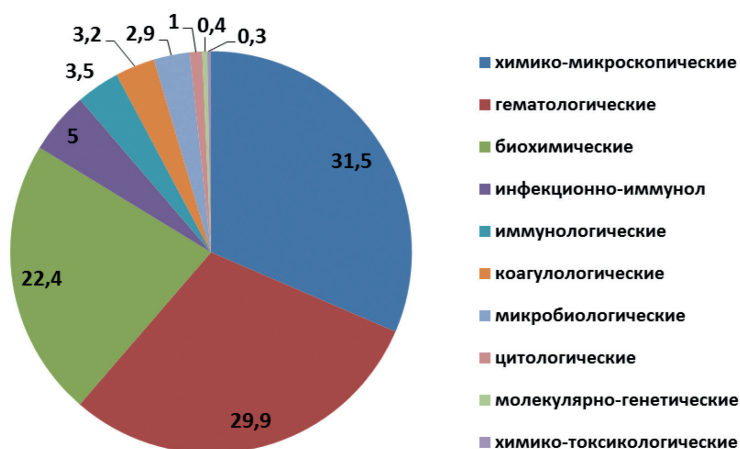


Рис. 13. Структура клинико-лабораторных исследований в Российской Федерации в 2020 году

3.1. Клинический (общий) анализ мочи

Клинический анализ мочи является одним из наиболее востребованных в клинической практике и информативным видом лабораторных технологий. Он занимает подавляющую часть химико-микроскопических исследований. Несмотря на кажущуюся традиционность, эти исследования в настоящее время выполняются на основе высокотехнологических методов анализа и требуют особого внимания к правилам преаналитического этапа.

Преаналитический этап в исследовании мочи. Собираание мочи практически для всех исследований больной проводит сам (исключение составляют дети, тяжело больные, а также необходимость катетеризации) при строгом соблюдении инструкций, которые должны быть составлены в КДЛ для лечебных отделений. Кроме правил собирания биоматериала, в них должны быть указаны допустимые сроки его доставки в лабораторию.

Для общего анализа мочу собирают утром натощак сразу после сна, другие исследования могут требовать сбора мочи за сутки или другой промежуток времени (2–3 ч).

При исследовании утренней мочи (например, для общего анализа) собирают всю порцию утренней мочи (желательно, чтобы предыдущее мочеиспускание было не позже, чем в 2 ч ночи) в сухую и чистую посуду при свободном мочеиспускании. Перед сбором мочи проводят туалет наружных половых органов. Лежащих больных предварительно подмывают мыльным раствором, затем промежность вытирают сухим стерильным ватным тампоном в направлении от половых органов к заднему проходу. У лежащих больных, собирая мочу, необходимо следить, чтобы сосуд был расположен выше промежности во избежание загрязнения из области анального отверстия.

Если в лабораторию доставляется не вся собранная моча, то перед сливанием части ее необходимо тщательное взбалтывание, чтобы осадок, содержащий форменные элементы и кристаллы, не был утрачен.

Катетер или пункция мочевого пузыря могут быть использованы только в крайних случаях — у новорожденных и грудных детей, пациентов с заболеваниями простаты, иногда — для микробиологических исследований. Из длительно стоящего катетера мочу для исследования брать нельзя! Собранную мочу как можно быстрее доставляют в лабораторию.

Сбор суточной мочи. Пациент собирает мочу в течение 24 час. на обычном питьевом режиме (1.5–2 л жидкости в сутки). В 6–8 час. утра он освобождает мочевой пузырь (эту мочу выливают), а затем в течение суток всю мочу собирают в чистый широкогорлый сосуд с плотно закрывающейся крышкой, емкостью не менее 2 л. Последняя порция берется точно в то время, когда накануне был начат сбор (время начала и окончания сбора мочи отмечается). Если не вся суточная моча направляется в лабораторию, то ее объем измеряется мерным сосудом (цилиндром), часть мочи отливается

в чистый сосуд и отправляется в лабораторию с направлением, в котором указан суточный объем.

При необходимости сбора мочи за 2 или 3 часа больной опорожняет мочевой пузырь (эта порция отбрасывается), отмечает время и ровно через 2 (или 3) часа собирает мочу для исследования.

Длительное хранение мочи при комнатной температуре до исследования приводит к изменению физических свойств, размножению бактерий и разрушению клеток. Моча, собранная для общего анализа, может храниться не более 4 часов. Нельзя исследовать мочу во время менструаций.

После проведения цистоскопии анализ мочи можно назначать не ранее 5–7 дней.

Для определения лейкоцитурии и эритроцитурии по Ничипоренко собирают среднюю порцию утренней мочи.

На показатели мочи влияет большое количество различных внешних факторов, и в том числе — лекарственные вещества.

Аналитический этап. Технология анализа мочи может быть традиционной (ручные методы) и с использованием автоматических аналитических систем (мочевых анализаторов).

Стандартный алгоритм исследования мочи включает:

- оценку физических свойств;
- химический анализ;
- микроскопическое исследование.

Постаналитический этап — интерпретация лабораторных параметров.

Физические свойства мочи включают в себя количество, цвет, прозрачность, запах и удельный вес.

Количество выделяемой за сутки мочи (диурез) в норме составляет в среднем 50–80% выпитой жидкости и колеблется от 1000 до 2000 мл. Измерение производят с помощью мерной посуды по нижнему мениску (уровню жидкости). Количество мочи в единичной (случайно) пробе не имеет диагностического значения.

Цвет мочи в норме колеблется от светло-желтого до насыщенного желтого и обусловлен содержащимися в ней пигментами: урохромом А, урохромом Б, уроэтрином, урорезином и др. Цвет мочи в норме зависит от характера питания и питьевого режима.

Запах свежевыпущенной мочи здорового человека своеобразный, слабый ароматический, который, как считают, зависит от содержания в ней минимальных количеств летучих эфирных кислот. При длительном стоянии, в результате щелочного брожения, моча

приобретает резкий неприятный аммиачный запах. Появление патологического запаха мочи связано с некоторыми патологическими состояниями:

- запах ацетона, гниющих яблок — кетонурия;
- запах фекалий — инфекция кишечной палочкой;
- запах зловонный — свищ между мочевыми путями и гнойными полостями и (или) кишечником;
- запах потных ног — глутаровая ацидемия (тип II), изовалериановая ацидемия;
- мышинный (или затхлый) запах — фенилкетонурия;
- запах кленового сиропа — болезнь кленового сиропа;
- капустный запах — тирозинемия;
- запах гниющей рыбы — триметиламинурия;
- запах хмеля — мальабсорбция метионина.

Прием некоторых пищевых продуктов и лекарств придают моче свой запах.

Прозрачность (мутность). Нормальная свежевыпущенная моча прозрачна. Мутность может быть вызвана солями, клеточными элементами, бактериями.

Химический анализ мочи включает в себя обнаружение и определение количества глюкозы, а по показаниям — других компонентов.

Белок. В норме в моче содержится более 10 белков, имеющих различное происхождение и не определяемых в обычных химических реакциях. Выделение белка с мочой (протеинурия) является наиболее важным признаком поражения почек. Выделение белка с мочой у здоровых взрослых не превышает 150 г/сут. (некоторые авторы указывают 100 мг/сут.). Это происходит неравномерно: больше выделяется белка у больных, когда они находятся в горизонтальном положении. Поэтому в ряде случаев важно исследовать суточную протеинурию.

По качественным характеристикам белка выделяют протеинурию селективную (преобладают низкомолекулярные белки, в основном альбумины) и неселективную (преобладают глобулины наряду с альбуминами).

Физиологическая протеинурия наблюдается у здоровых людей. Это может быть ортостатическая протеинурия (у лиц астенического телосложения или с лордозом позвоночника), лихорадочная протеинурия (особенно у детей и пожилых, имеет преимущественно гломерулярный характер), протеинурия напряжения (при тяжелых физических нагрузках, при стрессах, переохлаждении). Появ-

ление белка в моче объясняется нарушением почечной динамики, замедлением кровотока и повышенной проницаемостью базальной мембраны.

Внепочечная протеинурия возникает при повышении гидростатического давления в клубочках, несвязанного с заболеваниями почек, а также с замедлением кровотока, что наблюдается при застойной почке. Такая протеинурия обычно умеренная, не достигает 3 г/сут. При миеломной болезни развивается так называемая протеинурия переполнения, когда в плазме повышается содержание некоторых белков, в частности легких цепей иммуноглобулинов, которые фильтруются неизмененными клубочками. Аналогичный процесс протеинурии встречается при гемолизе, миоглобинурии, синдроме размножения тканей.

Клубочковая протеинурия связана с изменением почечного фильтра, его структурой, проницаемостью, поверхностным электростатическим зарядом. Основная масса альбуминов не проходит через почечный фильтр, так как имеет одинаковый с ним поверхностный заряд и отталкивается от него. При почечной патологии меняется заряд компонентов фильтра — базальной мембраны, эндотелия, подоцитов, и альбумины свободно проходят через фильтр. Имеют значение в повреждении фильтра гликозилирование (гликирование) белков при гипергликемии, взаимодействие с иммунными комплексами, воспалительные, дегенеративные процессы, склерозирование клубочков.

Канальцевая протеинурия встречается реже, чем клубочковая. Она связана со снижением способности проксимальных канальцев к реабсорбции белка. Количество белка обычно не превышает 2 г/сут. Протеинурия селективная. Она представлена альбуминами, а также b2-микроглобулином, легкими цепями иммуноглобулинов и другими белками. Характерным для канальцевой протеинурии является преобладание b2-микроглобулинов над альбуминами. В норме b2-микроглобулины свободно фильтруются в клубочках и полностью реабсорбируются в канальцах. Канальцевая протеинурия встречается при хронических пиелонефритах, остром канальцевом некрозе, отторжении почечного трансплантата, врожденных tubulopathies.

Постренальная протеинурия возникает в результате избыточной секреции белка при воспалительных процессах мочевых путей.

Глюкозурия — повышение уровня глюкозы в моче. В норме глюкоза фильтруется в клубочках, а затем практически полностью

реабсорбируется. Обнаружение глюкозы в моче чаще является патологическим признаком. Причинами этого могут быть гипергликемия, повышение фильтрации и снижение реабсорбции. Данный симптом встречается при значительном употреблении углеводов в норме (алиментарная глюкозурия), а также при различных заболеваниях (лихорадка, ЧМТ, эндокринные болезни, врожденные тубулопатии и др.), но наиболее закономерно выявляется при СД.

При выявлении протеинурии или глюкозурии важно оценивать общее содержание глюкозы и белка в суточной моче.

Наряду с глюкозой в моче могут обнаруживаться и другие сахара: лактоза (при врожденном отсутствии лактазы), пентозы (при дефиците фруктозофосфатаальдозазы), фруктоза (при дефиците кетогексокиназы и тяжелых заболеваниях печени).

Кетонурия — выявление в моче кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная кислота, в-оксимасляная кислота). В норме они выделяются в незначительном количестве, например, при голодании. Заметная кетонурия отмечается при выраженных нарушениях углеводного обмена (сахарный диабет). Другие причины кетонурии — лабильность углеводного обмена у детей (острые инфекции, нервное возбуждение), беременность, лихорадка, интоксикации (прежде всего алкогольная), инфекционные заболевания (грипп, туберкулез и др.), операционная травма. Однако диагностическое значение кетонурии имеет прежде всего при сахарном диабете. Нужно помнить, что отсутствие глюкозурии при кетонурии исключает диагноз сахарного диабета.

Желчные пигменты мочи включают билирубин, уробилин, уробилиноген. Определение желчных пигментов мочи является важным этапом дифференциальной диагностики желтух.

Микроскопическое исследование. В мочевом осадке выделяют организованный (эритроциты, лейкоциты, эпителиальные клетки, цилиндры) и неорганизованный осадок (соли).

Эритроциты. В норме в препарате встречаются единичные эритроциты, увеличение их количества — гематурия. Гематурия может наблюдаться при поражении паренхимы почки (гломерулонефрит, пиелонефрит, опухоли, туберкулез и т. д.), при тяжелой физической нагрузке, поражении мочевыводящих путей (почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря, уретры), патологии крови (геморрагические диатезы, лейкозы, тромбоцитопении), передозировке антикоагулянтов.

Гематурию в зависимости от размеров потери эритроцитов делят на микрогематурию (не меняется цвет мочи; количество эритро-

цитов колеблется от единичных до 10–20 в поле зрения) и макрогематурию (моча становится темно-красной или приобретает цвет «мясных помоев»; эритроциты не поддаются подсчету). Для оценки степени гематурии пользуются количественными методами.

Макрогематурию следует отличать от гемоглобинурии, миоглобинурии, порфирии, так как моча также красная (цвет за счет гемоглобина, миоглобина, порфиринов).

По характеру течения гематурия может быть эпизодической, рецидивирующей, стойкой.

Понятия «выщелоченные» и «невывощелоченные» (измененные и неизмененные) эритроциты не имеют принципиального значения, поскольку это зависит не столько от степени повреждения самих эритроцитов, сколько от осмолярности мочи.

У здоровых мужчин в мочевом осадке встречается 0–3 лейкоцита в поле зрения, у женщин — до 5 лейкоцитов в поле зрения. Увеличение числа лейкоцитов в мочевом осадке свидетельствует о воспалительных процессах в почках или мочевыводящих путях. Появление в осадке эозинофильных лейкоцитов в небольшом количестве может быть обнаружено при заболеваниях аллергической природы (пиелонефрит), шистоматозе. Лимфоциты выявляются при хроническом гломерулонефрите, хроническом лимфолейкозе, при отторжении трансплантата почки.

Количество лейкоцитов и эритроцитов в моче можно определять по методу Нечипоренко или с помощью автоматических аналитических систем — мочевых станций. Важно помнить, что референтные значения исследуемых параметров при этом разные.

В мочевом осадке практически всегда встречаются эпителиальные клетки от единичных в препарате до единичных в поле зрения, они имеют различное происхождение, т. е. десквамация их происходит в отделах мочевых путей, покрытых различными видами эпителия (многослойного, плоского, переходного, кубического и призматического).

Плоский эпителий — наличие этих клеток в моче не имеет особого диагностического значения. В большом количестве они обнаруживаются при уретритах.

Клетки переходного эпителия встречаются при патологии мочевого пузыря. Повышенная десквамация этих клеток наблюдается при остром и хроническом калькулезном цистите, пиелонефрите, почечнокаменной болезни, после инструментальных исследований (катетеризации, цистоскопии), при приеме некоторых лекарственных препаратов (цитостатики, уротропин и др.).

Почечный эпителий в нормальной моче не обнаруживается. Его наличие указывает на тяжелое поражение паренхимы почек при гломерулонефритах, пиелонефритах, нефропатии беременных, некоторых инфекционных заболеваниях, интоксикациях, расстройствах кровообращения.

Цилиндры — белковые элементы осадка, имеют своеобразную цилиндрическую форму и различную величину. Корреляция между количеством белка и количеством цилиндров отсутствует. Цилиндрурия является признаком поражения паренхимы почек. Обычно считается, что вид цилиндров особого диагностического значения не имеет. Тем не менее, гиалиновые цилиндры встречаются при любой протеинурии: лихорадочной, застойной, ортостатической и др. Эпителиальные и зернистые цилиндры являются несомненным признаком дегенеративных изменений в эпителии канальцев; они не встречаются при непораженных почках и не образуются при физиологических альбуминуриях. Восковидные цилиндры всегда служат признаком расширения канальцев и встречаются только при тяжелых почечных процессах, реже — при острых, чаще — при хронических. Гемоглобиновые цилиндры часто встречаются при остром геморрагическом нефрите. Эритроцитарные цилиндры свидетельствуют о гематурии. Они в основном определяются при почечной гематурии (гломерулонефрит, васкулиты, интерстициальные нефриты, инфаркт почки). Лейкоцитарные цилиндры встречаются при воспалительных процессах. Они характерны для острого и интерстициального нефрита, а жировые — для нефротического синдрома. Встречаются при хроническом гломерулонефрите, хронической болезни почек.

Кроме того, в осадке могут быть сперматозоиды, бактерии, дрожжевые и другие грибы.

Наличие кристаллов имеет ограниченное диагностическое значение. Они могут образовываться в зависимости от диеты, при стоянии мочи. Образование кристаллов щавелевой кислоты в свежеразлитой моче при наличии соответствующей клинической картины может свидетельствовать о наличии камня. Кристаллы сульфата кальция наблюдаются при употреблении сернистых вод. Причиной появления кристаллов гиппуровой кислоты могут быть сахарный диабет, гнилостная диспепсия. Трипельфосфаты выпадают в осадок при любых условиях, вызывающих образование щелочной мочи: при питании растительной пищей и питье щелочных минеральных вод, воспалительных заболеваниях мочевого пузыря.

К появлению кристаллов карбоната кальция приводит прием растительной пищи, воспаление мочевого пузыря, щелочное брожение мочи, нарушение работы кишечника, рвота и частые промывания желудка, приводящие к алкалозу.

В современной лабораторной практике наряду с классическими тестами используются диагностические тест-полоски (технология «сухой химии»). С их помощью можно определить не только концентрацию белка, глюкозы, наличие лейкоцитов и эритроцитов. При такой технологии доступен нитритный тест — выявление бактериурии. Следует помнить, что не все патогенные микроорганизмы в моче выявляются с помощью данного теста. При необходимости необходимо классическое бактериологическое исследование.

Для оценки концентрационной функции почек используют *пробу по Зимницкому* (она не входит в клинический анализ мочи, это самостоятельное исследование). Для этого в каждой из 8-ми полученных порций измеряют количество мочи с помощью мерного цилиндра и определяют удельный вес. Оценивают результаты пробы Зимницкого по следующим показателям:

- превышение дневного диуреза над ночным;
- колебания относительной плотности мочи в отдельных порциях в интервале 1.004 — 1.032;
- разница между минимальным и максимальным значением удельного веса мочи не менее 0.007;
- выведение почками не менее 80% введенной жидкости.

При нарушении способности почек к разведению ни в одной порции не будет относительная плотность ниже 1.011–1.013, а при снижении контрационной функции — не выше 1.020. Показатели относительной плотности мочи ниже 1.011–1.013 указывают на гипостенурию. Низкая относительная плотность и снижение ее колебаний называется изогипостенурией. Встречается при хронической почечной недостаточности. Умеренное снижение относительной плотности наблюдается при хронических пиелонефритах, особенно при обострениях (нарушение реабсорбции в канальцах).

3.2. Лабораторное исследование ликвора

Ликвор (цереброспинальная или спинномозговая жидкость, СМЖ) — биологическая жидкость, необходимая для функционирования ЦНС. Образуется в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, в результате диализа плазмы, со скоростью 0.2–0.8

мл/мин. в зависимости от ряда факторов (прежде всего — внутричерепного давления) и обновляется 1–6 раз в сутки.

Ликвор выполняет следующие функции: механической защиты мозговой ткани, экскреторную, транспортную, респираторную, регуляторную. Глубина и характер его изменений находятся в связи с уровнем патофизиологических нарушений. Корректная оценка лабораторных ликворологических симптомов позволяет уточнить диагноз и оценить эффективность лечения.

Преаналитический этап. Ликвор получают путем пункции спинномозгового канала, чаще — люмбальной, в соответствии с методикой, хорошо известной невропатологам и нейрохирургам. Первые его капли удаляют («путевая» кровь). Затем ликвор собирают обычно в 2 пробирки:

- в обычную пробирку (химическую, центрифужную) для общеклинического и биохимического анализа;
- в стерильную — для бактериологического исследования.

На бланке направления на исследование СМЖ врач должен указать не только фамилию больного, но и клинический диагноз, и цель исследования. Следует помнить, что доставляемые в лабораторию образцы ликвора должны быть защищены от перегрева или охлаждения, а образцы, предназначенные для выявления бактериальных полисахаридов в серологических тестах, следует програвировать на водяной бане в течение 3 мин.

Аналитический этап. Собственно лабораторное исследование ликвора проводится по всем правилам, принятым в клинической лабораторной диагностике при анализе любых биологических жидкостей, и включает в себя следующие этапы:

- макроскопический анализ — оценка физико-химических свойств (объем, цвет, характер);
- подсчет количества клеток;
- микроскопия нативного препарата и цитологическое исследование окрашенного препарата;
- биохимическое исследование;
- микробиологическое исследование.

Иногда находят целесообразным и информативным в ряде случаев дополнять исследование СМЖ иммунологическими и другими тестами.

Постаналитический этап — оценка свойств ликвора.

Нормальная СМЖ бесцветна и прозрачна. Сероватый или серо-зеленый цвет ликвора обычно обусловлен примесью микробов и лейкоцитов. Красный цвет СМЖ различной интенсивности (эри-

трохромия) обусловлен примесью эритроцитов, встречающихся при свежих кровоизлияниях или травме мозга. Визуально присутствие эритроцитов обнаруживается при их содержании более 500–600 в мкл.

При патологических процессах жидкость может быть ксантохромной — окрашенной в желтый или желто-коричневый цвет продуктами распада гемоглобина. Необходимо помнить и о ложной ксантохромии — окраске ликвора, вызванной лекарственными препаратами. Реже встречается зеленоватый цвет СМЖ (гнойный менингит, абсцесс мозга). В литературе описан и коричневый цвет ликвора — при прорыве кисты краниофарингиомы в ликворные пути.

Мутность ликвора может быть обусловлена примесью клеток крови или микроорганизмов. При содержании в СМЖ повышенного количества грубодисперсных белков она становится опалесцирующей.

При повышенном содержании в ликворе фибриногена происходит образование фибринозной пленки или сгустка, что наблюдается чаще при туберкулезном менингите. Иногда пробирку с жидкостью оставляют при комнатной температуре на сутки (если необходимо точно установить, образовалась ли пленка). При наличии фибринозной пленки ее переносят на предметное стекло и окрашивают по Цилю-Нильсену или другим методом для выявления микобактерий.

Запах у ликвора обычно отсутствует, хотя при уремической коме может появиться слабый запах аммиака, а при диабетической — ацетона.

Нормальная СМЖ на 98–99% состоит из воды. Тем не менее, исследование ее химического состава представляет собой важную задачу. Оно включает определение уровня белка, глюкозы и хлоридов, а в ряде случаев дополняется другими показателями.

Белок. Более 80% белка СМЖ поступает из плазмы путем ультрафильтрации. Содержание его в люмбальном образце 0.15–0.35 г/л. Повышенное содержание белка в ликворе (гиперпротеинария) может быть обусловлено различными патогенетическими факторами: нарушением мозгового кровотока, повышением проницаемости сосудистых стенок, повышением диализа белковых молекул из плазмы. Это наблюдается при различных заболеваниях ЦНС: воспалительных, опухолевых, сосудистых, нарушении целостности гематоэнцефалического барьера и других.

В ряде случаев важно не только определение общей концентрации белков, но и их фракционного состава. Поскольку основные белки поступают в ликвор из плазмы, то среди них преобладают преальбумин, альбумин и отсутствуют протеины с молекулярной массой большей, чем IgG.

Нередко для выявления диспротеинарии (нарушение соотношения фракций белков в ликворе) применяют осадочные пробы Панди (с карболовой кислотой) и Нонне-Аппельта (с сульфатом аммония), позволяющие установить повышенное содержание в СМЖ глобулинов (преимущественно — гамма-фракции).

Изучение белков ликвора позволяет не только уточнить характер патологического процесса, но и оценить состояние гематоэнцефалического барьера. Индикатором для этих целей может служить альбумин при условии, что его уровень в ликворе определяется иммунохимическими методами. Определение альбумина проводится в связи с тем, что он, являясь белком крови, синтезируется только в печени и поэтому может являться «маркером» белков, проникших из кровотока вследствие нарушенной проницаемости барьеров.

В диагностике демиелинизирующих заболеваний ЦНС определенная роль принадлежит выявлению повышенного уровня IgG в ликворе.

В последние годы повышается интерес к специфическим для ЦНС белкам ликвора — нейронспецифической енолазе, белку S-100, основному белку миелина (ОБМ) и некоторым другим. Одним из перспективных среди них для клинических целей представляется ОБМ. В нормальном ликворе он практически отсутствует (его концентрация не превышает 4 мг/л) и появляется только в условиях патологии, часто — при рассеянном склерозе. Этот лабораторный признак не является специфичным для определенных нозологических форм, но отражает размер поражения (ассоциируется преимущественно с деструкцией белого вещества). Некоторые авторы считают перспективным определение ОБМ в ликворе для мониторинга нейроспида.

Глюкоза содержится в нормальном ликворе в концентрации 2.00–4.18 ммоль/л (по данным разных авторов). Эта величина подвержена значительным колебаниям даже у здорового человека в зависимости от пищевого режима, физической нагрузки, других факторов. Для корректной оценки уровня глюкозы в ликворе рекомендуется одновременно определять ее уровень и в крови, где обычно он в 2 раза выше. Повышенное содержание глюкозы в кро-

ви (гипергликоархия) встречается при сахарном диабете, остром энцефалите, ишемических нарушениях кровообращения и других заболеваниях. Гипогликоархия отмечается при менингитах различной этиологии или асептическом воспалении, опухолевом поражении мозга и оболочек, реже — при герпетической инфекции, субарахноидальном кровоизлиянии.

Некоторое преимущество перед глюкозой в качестве диагностического маркера имеет лактат (молочная кислота), поскольку его концентрация в ликворе (1,2–2,1 ммоль/л) не зависит от таковой в крови. Его уровень существенно повышается при различных состояниях, связанных с нарушением энергетического обмена — менингитах, особенно, вызванных грамположительной флорой, гипоксии мозга и некоторых других.

Хлориды. Содержание в нормальном ликворе — 118–132 ммоль/л. Увеличение концентрации в СМЖ наблюдается при нарушении их выведения из организма (заболевания почек, сердца), при дегенеративных заболеваниях и опухолях ЦНС. Снижение содержания хлоридов отмечается при энцефалитах и менингитах.

Ликвор характеризуется низкой активностью ферментов, содержащихся в нем. Изменение активности ферментов в ликворе при различных заболеваниях носят в основном неспецифический характер и параллельны описанным сдвигам в крови.

При исследовании биологических жидкостей, и СМЖ в том числе, обычно подсчитывают число клеток и цитограмму в мазках, окрашенных азур-эозином (по Романовскому — Гимзе, Нохту, Паппенгейму).

Увеличение содержания клеток в СМЖ (плеоцитоз) появляется чаще при воспалительных заболеваниях, в меньшей степени — при раздражении мозговых оболочек. Наиболее выраженный плеоцитоз отмечается при бактериальной инфекции, грибковых поражениях мозга и туберкулезном менингите. При эпилепсии, арахноидите, гидроцефалии, дистрофических процессах и некоторых других заболеваниях ЦНС цитоз остается нормальным.

В окрашенном препарате ведут подсчет клеточных элементов. Они представлены преимущественно клетками крови (чаще — лимфоциты и нейтрофилы, реже — моноциты, эозинофилы, базофилы), могут встретиться плазматические и тучные клетки, макрофаги, зернистые шары (дегенеративные формы особого вида макрофагов — липофагов в состоянии жировой дегенерации), клетки арахноэндотелия, эпиндимы. Морфология всех этих клеточных элемен-

тов обычно хорошо известна врачам лабораторной диагностики и детально описана во многих руководствах. Уровень плеоцитоза и характер цитограммы ликвора позволяют уточнить характер патологического процесса (табл. 3). Нейтрофильный лейкоцитоз чаще сопровождается острой инфекцией (локальные и диффузные менингиты). Эозинофилия СМЖ наблюдается достаточно редко (при эхинококкозе мозга, эозинофильном менингите) и не коррелирует, как правило, с числом эозинофилов в крови. Лимфоцитарный плеоцитоз ликвора встречается при вирусных менингитах, рассеянном склерозе, в хронической фазе туберкулезного менингита, после операций на оболочках мозга. При патологических процессах со стороны ЦНС отмечается полиморфизм лимфоцитов, среди которых встречаются активированные. Для них характерно наличие обильной бледноватой цитоплазмы с единичными азурофильными гранулами, некоторые клетки имеют отшнуровку или фрагментацию цитоплазмы (клязматоз). Плазматические клетки появляются в цитограмме при вирусном или бактериальном менингите, вялотекущих воспалительных процессах, в период выздоровления при нейросифилисе. Моноциты, подвергающиеся в ликворе дегенерации быстрее лимфоцитов, наблюдаются при рассеянном склерозе, прогрессирующем панэнцефалите, хронических вялотекущих воспалительных процессах. Макрофаги — «санитары» ликвора, появляются при кровоизлияниях, инфекциях, травматических и ишемических некрозах.

Иногда в СМЖ обнаруживаются атипичные клетки — элементы, которые по своим морфологическим особенностям не могут быть причислены к определенным клеточным формам. Атипичные клетки встречаются при хронических воспалительных процессах (туберкулезный менингит, рассеянный склероз и др.), и иногда они являются клетками опухолей. Вероятность находок опухолевых клеток в ликворе при опухолях головного мозга невелика (не более 1,5%). Обнаружение бластных клеток в СМЖ при гемобластозе позволяет говорить о нейролейкозе.

При анализе состава ликвора важно оценивать соотношение белка и клеточных элементов (диссоциацию). При клеточно-белковой диссоциации отмечается выраженный плеоцитоз при нормальном или незначительно увеличенном содержании белка. Это характерно для менингитов. Белково-клеточная диссоциация отличается гиперпротеинархией при нормальном цитозе. Данное состояние характерно для застойных процессов в ликворных путях (опухоль, арахноидит и др.).

Одним из частых заболеваний ЦНС является гнойный менингит. В таких случаях особую актуальность приобретает микробиологическое исследование. Оно включает в себя ориентировочный тест — бактериоскопию препаратов и классические культуральные методики. Бактериоскопия ликвора имеет ограниченное диагностическое значение, особенно при получении прозрачной СМЖ. Мазок, приготовленный из осадка ликвора, полученного при центрифугировании, окрашивают метиленовым синим или по Граму, хотя некоторые авторы считают, что последний вариант окраски «травмирует» форменные элементы и создает артефакты. При менингитах и абсцессах обнаруживается разнообразная флора, соответствующая природе заболевания. Независимо от результатов микроскопии диагноз бактериального менингита обязательно должен быть подтвержден культуральным исследованием, которое становится определяющим в диагностике данной группы заболеваний и выборе адекватной терапии. Его проводят в соответствии с Приказом № 375 МЗ РФ от 23.12.98 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов». Наиболее частой причиной бактериального менингита является грамотрицательный диплококк *Neisseria meningitidis*, который в 80% случаев может быть выявлен уже при бактериоскопии.

В последние годы определенные перспективы в этиологической диагностике нейроинфекций связывают с развитием молекулярно-генетических технологий детекции нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний в ликворе (ПЦР-диагностика).

Таблица 3.

Характерные изменения в ликворе при различных заболеваниях

Патология	Физические свойства	Концентрация белка	Цитограмма кл/мкл
Норма	Бесцветный, прозрачный		0–5, лф
Бактериальный менингит	мутный с опалесценцией	0.08–0.50	> 500, нф
Вирусный менингит	прозрачный или слегка мутный, бесцветный	0.30–1.00	до 500, лф
Энцефалит	прозрачный или слегка мутный, бесцветный	0.15–1.00	до 500, лф
Полиомиелит	прозрачный, бесцветный	0.10–3.00	до 500, лф
Опухоль головного/ спинного мозга	прозрачный, бесцветный или желтоватый	0.10–20.0	10–80 Лф

Геморрагический инсульт	прозрачный, желтоватый или красноватый	0.30–1.50	клетки крови
Ишемический инсульт			10–200 лф
Нейросифилис	прозрачный, бесцветный	0.50–1.50	10–100 лф
Рассеянный склероз	прозрачный, бесцветный	0.25–0.50	3–50 лф
Туберкулезный менингит	бесцветный или слегка мутный, фибриновый сгусток	0.50–3.00	50–500, цитограмма зависит от стадии
Абсцесс мозга	бесцветный или слегка мутный	0.20–1.20	

3.3. Клинический (общий) анализ крови

Это один из наиболее часто назначаемых видов лабораторных тестов. Он выполняется в современных клиничко-диагностических лабораториях с помощью автоматизированных аналитических систем — гематологических анализаторов. Иногда гематологические исследования осуществляют «ручными» методами с использованием камеры Горяева. Независимо от используемой лабораторной технологии важна микроскопия мазка крови или костного мозга, которая позволяет оценить морфологию клеток крови — морфологического субстрата заболевания.

Преаналитические факторы в гематологических исследованиях в значительной степени определяют получаемые результаты тестов. Основные преаналитические факторы:

- подготовка пациента;
- взятие пробы;
- транспортировка и хранение образца;
- влияние лекарственных препаратов и физиопроцедур.

Одна из задач, стоящих перед врачом, — довести до сведения пациента правила подготовки к взятию крови и обеспечить правильность взятия крови процедурными медицинскими сестрами в отделениях.

При плановом назначении лабораторного теста кровь следует брать натощак (после примерно 12 ч голодания, воздержания от приема алкоголя и курения), между 7 и 9 ч утра, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием (в течение 20–30 мин.), в положении пациента лежа или сидя.

Лучший материал для клинического анализа — венозная кровь, взятая в пробирку с антикоагулянтом.

Гематологическая норма

При трактовке результатов исследований, проведенных на гематологическом анализаторе, рекомендуется пользоваться референтными значениями, приведенными в Национальном руководстве по клинической лабораторной диагностике (табл. 4).

Таблица 4.

Нормальные показатели периферической крови у взрослых

Показатели	Нормальные значения	
	мужчины	женщины
RBC, эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,0-5,0	3,9-4,7
HGB, гемоглобин, г/л	130,0-160,0	120,0-140,0
HCT, гематокрит, %	40-48	36-42
MCV, средний объем эритроцита, фл, мкм ³	80-100	
MCH, среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	27-31	
MCHC, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл	30-38	
RDW, ширина распределения RBC по объему (RDW-CV), %	11,5-14,5	
Ретикулоциты, %	0,2-1,2	
WBC, лейкоциты $\times 10^9/л$	4,0-9,0	
Нейтрофилы, %, ($10^9/л$): палочкоядерные сегментоядерные	1-6 (0,04-0,30) 47-72 (2,0-5,5)	
Эозинофилы%, ($10^9/л$)	0,5-5,0 (0,02-0,30)	
Базофилы%, ($10^9/л$)	0-1 (0-0,065)	
Лимфоциты%, ($10^9/л$)	19-37 (1,2-3,0)	
Моноциты%, ($10^9/л$)	3-11 (0,09-0,60)	
Тромбоциты, $10^9/л$	180,0-320,0	
Средний объем тромбоцита (MPV), фл	7,4-10,4	
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	10-20	
СОЭ, мм/час	2,0-10,0	2,0-15,0

Клинический анализ крови позволяет оценить все ростки кроветворения и сделать предварительное заключение о возможной патологии и дать оценку нарушений кроветворения. Знание основ-

ных параметров и умение их интерпретировать необходимо врачу любой специальности. Педиатру важно знать возрастные особенности детского организма. В России отсутствуют общепринятые гематологические «нормы» для детей, поэтому в таблице 5 приведены усредненные данные из различных источников.

Таблица 5

Особенности гематологических показателей у детей разного возраста

Возраст	Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	Эритроциты (*10 ¹² /л)	Гемоглобин (г/л)	Тромбоциты (*10 ⁹ /л)
При рождении	9,0–30,0	3,9–5,9	134–199	220–420
1–2 мес.	5,0–20,5	3,1–5,3	107–171	230–560
3–6 мес.	6,0–17,5	3,1–5,1	95–141	200–440
6–12 мес.	6,0–17,5	3,9–5,1	113–141	180–400
1–5 лет	5,5–17,0	3,9–5,1	110–150	
5–11 лет	4,0–10,0	4,1–5,2	119–150	
11–18 лет	4,0–9,0	м 4,2–5,7 ж 3,8–5,0	м 127–177 ж 119–150	

Примечание: Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство (Т.1, Москва, 2013. Стр. 494–502).

Характеристика эритроидного роста — эритроциты (RGB), гемоглобин (HGB) и гематокрит (HCT). Содержание ретикулоцитов отражает активность эритропоэза в костном мозге. Снижение концентрации гемоглобина в крови, сопровождающееся качественными и количественными изменениями эритроцитов, — **анемия**. Увеличение числа эритроцитов и содержания гемоглобина в крови — **эритроцитоз**. Кроме того, используют расчетные эритроцитарные индексы, возрастные особенности которых представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Эритроцитарные индексы у детей

Возраст	MCV	MCH	RDW
0–1 год	88–123	31–37	14–17
1–2 года	71–84	23–28	13–16
3–5 лет	74–85	25–30	11–13
6–11 лет	77–88	24–30	10–14
12–14 лет	79–81		
Старше 15	82–83		

MCV (mean corpuscular volume) — средний объем эритроцита, выражается в кубических микрометрах (мкм^3) или в фемтолитрах ($1\text{фл} = 1\text{мкм}^3$). Это средний показатель объема всей популяции клеток. MCV увеличен при макро- и мегалоцитарных анемиях, при алкоголизме, диффузных поражениях печени, злокачественных новообразованиях и некоторых других заболеваний. Особенно высоки значения MCV при B_{12} -дефицитных анемиях. Нормальные величины MCV при нормоцитарных анемиях — анемии при хронических заболеваниях, апластические, гемолитические анемии, анемии после кровотечений. Снижение MCV характерно для микроцитарных анемий, прежде всего — железодефицитной анемии. Могут сопровождаться микроцитозом гемолитические анемии, гемоглобинопатии.

MCH (mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг). Характеризует среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах. MCH — более объективный параметр, чем устаревший цветовой показатель, который не отражает синтез гемоглобина и его содержание в эритроците и должен быть исключен из числа применяемых в клинической практике. Показатель снижен при железодефицитных анемиях, увеличен при мегалобластических анемиях.

MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл ; г/л ; %). Показатель MCHC отражает степень насыщения гемоглобином эритроцита или соотношение содержания гемоглобина к объему клетки. Снижение значения MCHC наблюдается при тяжелых анемиях. Увеличение параметра MCHC выше нормальных значений может быть использовано как индикатор ошибок, допущенных на аналитическом или преаналитическом этапах работы.

RDW (red cell distribution width) — показатель гетерогенности эритроцитов по объему, характеризует степень анизоцитоза. Повышение RDW характерно для анемий, отмечается также при миелодиспластических синдромах, метастазах злокачественных новообразований в костный мозг.

Клиническое значение исследования лейкоцитов и лейкоцитарной формулы

WBC (white blood cells) — количество лейкоцитов в крови. Выражается обычно как количество клеток $\times 10^9/\text{л}$.

Увеличение количества лейкоцитов — лейкоцитоз, снижение — лейкопения. Их основные причины приведены в таблице 7.

Таблица 7.

Основные причины лейкопении и лейкоцитоза

Лейкоцитоз	Лейкопения
Инфекционные агенты и токсины бактериальные, грибковые, вирусные инфекции, сепсис, абсцесс, перитонит, остеомиелит, аппендицит, пневмония, пиелонефрит, ангина, отит и т. д.	Инфекции бактериальные: тифы, паратифы, вирусные (грипп, корь, гепатит, СПИД), риккетсиальные (сыпной тиф), протозойные (малярия). Генерализованные инфекции (туберкулез, сепсис).
Воспаление, травмы и некроз тканей (плеврит, инфаркт органов, ревматизм).	Повреждение костного мозга физическими и химическими факторами, лекарственными средствами, вызывающими аплазию и гипоплазию костного мозга
Злокачественные новообразования	Метастазы новообразований в костный мозг
Болезни крови: гемобластозы.	Болезни крови: миелодиспластические синдромы, плазмоцитомы, В12 и фолиевые дефицитная анемия
Результат действия адреналина и стероидных гормонов	Анафилактический шок
	Диффузные болезни соединительной ткани
	Гиперспленизм
	Результат действия лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, тиреостатики, противоэpileптические препараты, антиспазматические пероральные препараты и др.).

Таблица 8.

Лейкоцитарная формула у детей

Возраст	Нейтрофилы	Эозинофилы	Базофилы	Лимфоциты	Моноциты
При рождении	2,7–14,4	< 0,8	< 0,2	2,0–8,0	0–2,0
1 мес.	1,5–5,4	< 0,9		2,8–9,0	0,1–1,7
2–6 мес.	1,0–5,0	< 0,8		4,0–10,0	0,4–1,2
6–12 мес.	1,0–8,5			4,0–12,0	0,2–1,0
1–6 лет				1,5–9,5	
6 лет и старше	1,5–8,0			1,5–8,0 < 1,0	1,1–4,5

Наряду с подсчетом количества лейкоцитов определяют соотношение их фракций — лейкоцитарную формулу. В соответствии с принятыми в мире правилами количество отдельных фракций лей-

коцитов выражают не только в относительных величинах — %, но и в абсолютных — $\cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 8).

После 6 лет в крови ребенка отмечается «перекрест» — преобладание в формуле лимфоцитов сменяется преобладанием нейтрофилов.

Нейтрофилез (нейтрофилия) — увеличение содержания нейтрофилов выше $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или 72%. Степень выраженности нейтрофильного лейкоцитоза зависит от объема костномозгового и сосудистого резерва, активности костномозговой продукции клеток, интенсивности потребления гранулоцитов в тканях, вирулентности микроорганизмов, характера патологического процесса, состояния защитных систем организма. Нейтрофильный лейкоцитоз может быть следствием усиленной продукции клеток в костном мозге, прежде всего — при воспалении, повышенной миграции нейтрофилов из костного мозга в кровь, результатом сочетания действия различных причин.

Реактивный нейтрофильный лейкоцитоз наблюдается вследствие перераспределения клеток в органах и крови и наблюдается после приема пищи, под действием лекарственных препаратов, физических и эмоциональных нагрузок, воздействием холода, тепла, наркоза и др. Реактивный нейтрофилез может быть следствием повышенного выброса нейтрофилов из костного мозга в ответ на инфекционный, септический, гнойно-воспалительный и токсический процессы.

Перераспределительный нейтрофилез характеризуется переходом лейкоцитов из пристеночного пула в циркулирующий. Этому способствуют такие факторы, как повышенное давление крови в капиллярах, нарушение кровотока в мелких сосудах различных органов, подъем уровня адреналина и кортизола. Перераспределительный лейкоцитоз, как правило, незначительный и кратковременный. Данный вид лейкоцитоза отличается от воспалительного тем, что он не сопровождается увеличением числа молодых — палочкоядерных форм нейтрофилов.

Смешанный нейтрофильный лейкоцитоз наблюдается у новорожденных и беременных; он может быть как перераспределительный, так и в результате активации костномозгового кроветворения. Это не исключает развития нейтрофильной реакции при осложнениях.

Нейтрофильный лейкоцитоз развивается при многих острых бактериальных инфекциях, локализованных воспалительных процессах (абсцесс, флегмона, тонзиллит, отит). Часто нейтрофилез со-

провождает такие заболевания, как пневмония, острый холецистит, перитонит, сепсис, эндокардит, остеомиелит, пищевые токсикоинфекции, а также инфекционные заболевания (дифтерия, скарлатина и другие). При оперативных вмешательствах, как результат массивного повреждения тканей, нейтрофилез сохраняется от 12 до 36 ч.

При тяжелых инфекциях, септических и гнойных процессах лейкоцитарная формула меняется за счет увеличения количества палочкоядерных, метамиелоцитов и миелоцитов. Такое изменение лейкограммы с увеличением процентного содержания молодых форм нейтрофилов называют «сдвигом влево»; увеличение же в основном за счет сегментоядерных и полисегментоядерных форм — «сдвигом вправо». Появление токсической зернистости в нейтрофилах отражает тяжесть воспалительного процесса и интоксикации.

Реакции нейтрофильного типа (с лейкоцитозом или без него) возможны при злокачественных опухолях (рак паренхимы почки, молочной и предстательной желез), особенно с множественными метастазами в костный мозг.

Нейтрофилез является одним из основных объективных диагностических критериев любого нагноительного процесса, особенно сепсиса. Установлено, что чем выше лейкоцитоз, тем более выражена положительная реакция организма на инфекцию. Число лейкоцитов в периферической крови, особенно при стафилококковом сепсисе, может достигать $60-70 \cdot 10^9/\text{л}$. Иногда динамика лейкоцитарной реакции имеет волнообразный характер: начальный лейкоцитоз сменяется лейкопенией, а затем вновь наблюдается быстрое нарастание лейкоцитоза. Сепсис, вызванный грамотрицательной флорой, протекает обычно при менее выраженной лейкоцитарной реакции. При грамотрицательном сепсисе нарастание лейкоцитов до $18 \cdot 10^9/\text{л}$ значительно ухудшает прогноз заболевания.

Наряду с увеличением количества лейкоцитов при сепсисе возможно и их снижение до $3,0-4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, что чаще наблюдается при грамотрицательном сепсисе. Наиболее значительное угнетение лейкоцитарной реакции отмечается при септическом шоке ($2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее). Прогноз смертности при остром стафилококковом и стрептококковом сепсисе при лейкоцитозе до $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ достигает 75–100%, более $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$. — 50–60%.

Нейтропения — содержание нейтрофилов в крови ниже $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ или относительное количество $< 35\%$. Основные этиологические факторы, вызывающие нейтропению: вирусные инфекции, апластическая анемия, мегалобластическая анемия, ионизирующая

радиация; химические агенты (бензол, анилин и др.); противоопухолевые препараты (цитостатики и иммунодепрессанты).

Снижение числа нейтрофилов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ — агранулоцитоз (требует особого внимания и нередко — экстренных мер!). В зависимости от механизма возникновения различают миелотоксический и иммунный агранулоцитоз. Миелотоксический агранулоцитоз развивается в результате действия цитостатических факторов (радиация, химические вещества), сочетается с лейкопенией, с тромбоцитопенией и нередко с анемией (т. е. панцитопения). Иммунный агранулоцитоз бывает главным образом двух типов: гаптенный и аутоиммунный, а также изоиммунный.

Существуют также врожденные нейтропении, например — наследственная нейтропения Костманна. Это заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется тяжелой нейтропенией (нейтрофилов или совсем нет, или они представлены 1–2% при нормальном лейкоцитозе) и сопровождается различными инфекциями. Общее число лейкоцитов обычно в пределах нормы (за счет увеличения количества моноцитов и эозинофилов). Нейтропения очень глубокая, содержание нейтрофилов составляет менее $0,51 \cdot 10^9/\text{л}$.

Циклическая нейтропения — заболевание, характеризующееся периодическим, обычно через довольно точный интервал (от 2–3 нед. до 2–3 мес. — у каждого больного ритм собственный и постоянный), исчезновением из крови нейтрофилов. До возникновения «приступа» кровь больного имеет нормальный состав, а при исчезновении нейтрофилов содержание моноцитов и эозинофилов увеличивается.

Эозинофилия — повышение уровня эозинофилов в крови $> 5\%$, а абсолютного количество $> 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ у взрослых и $> 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ у детей. Основные причины:

- паразитарные заболевания (эхинококкоз и другие);
- аллергические болезни (атопический дерматит, бронхиальная астма, хроническая эозинофильная пневмония, пищевая и лекарственная аллергия);
- диффузные болезни соединительной ткани (узелковый периартериит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.);
- опухоли (лимфогранулематоз, рак легкого, яичников и др.);
- иммунодефицитные состояния (синдром Вискотта-Олдрича, гипериммуноглобулинемия Е, спленэктомия и др.);
- эндокринные заболевания (гипофункция коры надпочечников, пангипопитуитаризм);

– инфекционные болезни (бруцеллез, туляремия, туберкулез, бластомикоз, аспергиллез, болезнь кошачьей царапины и др.).

Эозинопения — снижение содержания эозинофилов $< 0,5\%$ или $< 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$; в большинстве случаев обусловлена повышением адренокортикоидной активности, которая приводит к задержке эозинофилов в костном мозге. Эозинопения особенно характерна для начальной фазы инфекционно-токсического процесса. Уменьшение числа эозинофилов в послеоперационном периоде свидетельствует о тяжелом состоянии больного.

Базофилия — повышение уровня базофилов крови $> 2\%$ или $> 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Заболевания и состояния, при которых может выявляться базофилия:

- аллергические болезни (пищевая, лекарственная аллергия);
- болезни крови (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз, некоторые гемолитические анемии);
- эндокринные (гипотиреоз, микседема, сахарный диабет);
- опухоли.

Снижение уровня базофилов крови $< 0,1\%$ трудно оценить из-за малого содержания их в норме.

Лимфоцитоз — абсолютное количество лимфоцитов в крови $> 4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у взрослых, $> 9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — у детей младшего возраста, $> 8,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — у детей старшего возраста. Встречается при некоторых инфекциях, хронических заболеваниях (хронический гепатит, туберкулез, инфекционный мононуклеоз). В клинической практике можно встретиться с реакциями лимфатического типа, когда картина крови напоминает таковую при остром или хроническом лейкозе. Реакции лимфатического типа фиксируются наиболее часто при инфекционном мононуклеозе, но иногда они возникают при туберкулезе, сифилисе, бруцеллезе. Картина крови при остром инфекционном мононуклеозе — вирусной инфекции, возникающей чаще у детей, — характеризуется высоким (умеренным) лейкоцитозом за счет лимфоцитов. Лимфоциты при инфекционном мононуклеозе приобретают морфологическое разнообразие. В крови появляется большое количество активированных или атипичных мононуклеаров, характеризующихся дисплазией ядра и увеличением цитоплазмы и приобретающих сходство с моноцитами. Лимфоцитоз встречается при лимфопролиферативных заболеваниях.

Абсолютная лимфопения — количество лимфоцитов $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$. — наблюдается при острых инфекциях и заболеваниях. Возникновение лимфопении характерно для начальной стадии инфек-

ционно-токсического процесса и связано с их миграцией из сосудов в ткани к очагам воспаления. Основные причины, приводящие к изменению содержания лимфоцитов в крови: панцитопения, прием кортикостероидов, опухоли, почечная недостаточность.

Моноцитоз — увеличение числа моноцитов в крови более 11% или $> 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Причины:

- инфекции (туберкулез, подострый септический эндокардит, вялотекущий сепсис, бруцеллез);
- опухоли (нейробластома, лейкозы);
- диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый периартериит).

Моноцитопения — уменьшение числа моноцитов $< 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$.

Уменьшение числа моноцитов наблюдается в следующих случаях: при гипоплазии и аплазии костного мозга, острых лейкомиях, волосатоклеточном лейкозе, острых инфекциях, при применении некоторых лекарственных препаратов (иммунодепрессантов, глюкокортикоидов).

Клинико-диагностическое значение исследования тромбоцитов

PLT (platelet) — количество тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$).

Тромбоцитопения — снижение количества PLT в крови менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Причины:

– в результате снижения продукции PLT: наследственные тромбоцитопении — синдром Франкони (Фанкони), врожденная тромбоцитопения, краснуха новорожденных, гистиоцитоз; приобретенные тромбоцитопении: лейкозы, миелодиспластические синдромы, миелофиброз, метастазы новообразований в костный мозг; дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (мегалобластные анемии), ночная пароксизмальная гемоглобинурия, вирусные инфекции, интоксикации, наследственные аномалии, ионизирующее облучение, миелодепрессивные препараты, циклическая тромбоцитопения, почечная недостаточность.

– в результате повышения деструкции PLT: инфекции (значительное, иногда катастрофическое снижение PLT, наблюдается при Конго-Крымской геморрагической лихорадке), эклампсия беременных, гемолитико-уремический синдром (ГУС), ВИЧ-инфекция, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, хронический лимфолейкоз, хронический активный гепатит, посттрансфузионная тромбоцитопения; гемодиализ, кровотечения, разрушение в селезенке (гиперспленизм при болезнях

накопления, лимфомах, волосатоклеточном лейкозе, миелопролиферативных заболеваниях, портальной гипертензии);

– в результате потребления PLT: синдром ДВС.

Тромбоцитоз — повышение количества PLT в крови выше $450 \times 10^9/\text{л}$. Может быть реактивным и опухолевым. Реактивный тромбоцитоз наблюдается также при злокачественных новообразованиях, после операций, при воспалительных заболеваниях (ревматизм, туберкулез, остеомиелит), после спленэктомии, циррозе печени, кровотечениях, в период выздоровления при мегалобластных анемиях, лечении кортикостероидами, острым гемолизе.

Опухолевый тромбоцитоз характерен для миелопролиферативных новообразований (хронический миелолейкоз и другие, которые редко встречаются в педиатрической практике).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — показатель, который традиционно входил в лабораторно-диагностический комплекс «Клинический анализ крови» (ранее использовался термин «Общий анализ крови»). В последние годы клинко-диагностическое значение СОЭ пересматривается в связи с низкой специфичностью и выраженной зависимостью от множества факторов. Не следует использовать СОЭ с дифференциально-диагностической и мониторинговой целями. Допускается в качестве скрининга при условии использования метода Вестернгрена и желательно с помощью автоматизированных СОЭ-метров.

Таким образом, изменения клинического анализа крови позволяют выявить как реактивные изменения (при воспалении, травме и т. д.), так и болезни крови (анемии, лейкозы и другие). Поэтому знание базовых основ лабораторной гематологии, понимание гематологической нормы и клинко-диагностического значения изменений в клиническом анализе крови является одной из важнейших компетенций врача любой специальности. Для более подробного изучения гематологических исследований рекомендуется сайт Американского общества гематологов hematology.org.

3.4. Биохимические исследования

Биохимические исследования являются емким по задачам и количеству тестов разделом КЛД. На них приходится более 20% всех исследований (рис. 12). Во второй половине XX века эти исследования были наиболее информативными и перспективными, отражали технологический уровень не только лабораторий, но и в целом

медицины. На сегодняшний день они прочно вошли в повседневную практику лабораторий и, хотя в некоторой степени уступили лидирующие позиции иммунным, иммунохимическим и молекулярно-генетическим исследованиям, остаются важным источником объективных данных о больном. Объем биохимических тестов в отдельных специализированных клиниках, например, Областной детской клинической больницы, достигает 55% всех клинко-лабораторных исследований.

Суть биохимических исследований — определение изменений концентрации веществ (обычно встречающихся во внутренней среде) или появления веществ, нехарактерных для здорового организма, при действии патогенных факторов. В роли аналитов — информативных показателей — могут выступать самые разные вещества от простых ионов до сложных белков и комплексов. Изменение концентрации аналитов с учетом особенностей получения биоматериала и патофизиологических механизмов развития заболеваний интерпретируется для оценки метаболических процессов, поступления нутриентов, целостности клеточных и тканевых структур, функциональных свойств клеток и органов, реакции регуляторных систем организма.

Для проведения биохимических исследований могут использоваться любые доступные биоматериалы, но чаще всего — это кровь цельная (с определенным антикоагулянтом), сыворотка (после отделения сгустка крови), плазма (после отделения форменных элементов крови в присутствии антикоагулянта), моча, ликвор.

В принципе, все биохимические исследования проводятся по единой схеме — *специфическое взаимодействие подготовленного биоматериала с химическим, физическим или биологическим фактором*, что сопровождается генерацией сигнала, который измеряется и с использованием калибровки переводится в принятый вид результата (концентрация, активность и т.п.). При выполнении биохимических исследований особенно важны и обязательны приемы обеспечения правильности измерения (система контроля качества). В биохимических тестах часто используется свойство химических веществ вступать в реакции с изменением физико-химических свойств реакционной среды, например абсорбции света (цветные реакции). Для определения концентрации электролитов применяются специальные электроды (ионселективные). Характерно, что интенсивное развитие лабораторных технологий сопровождается повышением специфичности методов (аналитическая специфичность), что позволяет определять именно конкретное вещество

(аналит), а не группу похожих/родственных соединений. Для этих целей в качестве аналитических инструментов все чаще используют ферменты (ферментативные методы), антитела, в том числе моноклональные (иммунохимические методы), различные виды хроматографии и масс-спектрометрии. Применение современных аналитических технологий не только повышает специфичность, но также аналитическую чувствительность (нижний предел детекции и способность различать минимальные различия в концентрации). Специфичность и чувствительность методов, вместе со скоростью выполнения, контролируемым качеством (надежностью) с помощью специальных сывороток с известным содержанием аналита и удобством практического поточного применения характеризуют тенденцию развития биохимических исследований и обуславливают постепенное вытеснение традиционных, привычных, устаревших, «архаичных» тестов. Так, современные ферментативные методы позволяют достаточно точно определять концентрацию именно глюкозы, а не группы восстанавливающих веществ в крови, именуемых «сахар крови» (старый ортотолуидиновый метод). Заметно сокращается клинико-диагностическое значение результатов метода «электрофорез белков сыворотки крови», по сути, полуколичественного, ориентировочного. Канули в лету «нагрузочные функциональные пробы печени», многие клиники отказались от использования собирательных, «интегральных» тестов, например, «тимоловая проба», «сулемовая проба» и т. п. В таблице 9 представлены аргументы отказа от некоторых видов биохимических исследований, ранее широко применявшихся и укоренившихся в сознании врачей (Н.А. Игонина и соавт. Разумный выбор лабораторных исследований. Устаревшие и ненадежные тесты. Лабораторная служба 2019, Т. 8, № 3, с. 7–13.)

Таблица 9.

Устаревшие биохимические тесты, использование которых не рекомендовано

Сиаловая проба, Сиаловые кислоты, Серомукоид	Устаревшие, нестандартизованные, выходящие из употребления тесты для диагностики заболеваний соединительной ткани. Также применялись для диагностики острого воспаления.
Остаточный азот	Устаревший тест для оценки состояния белкового обмена, оценки выделительной и фильтрационной функции почек.
Тимоловая проба	Устаревший, нестандартизованный тест, проба, выявляющая нарушение соотношения белков сыворотки, обычно наблюдаемое при патологии печени.

Перечень веществ (аналитов), которые могут быть определены современными биохимическими методами и для которых установлено клинико-диагностическое значение, либо накапливаются данные об их перспективности, включает сотни наименований и постоянно расширяется. Основные тесты, наиболее часто определяемые в клинической практике, обычно делят на группы (табл. 10).

Таблица 10.

Группы аналитов измеряемых биохимическими методами

Метаболиты (субстраты)	Общий белок, Альбумин, Глюкоза, Лактат, Креатинин, Креатинин (энзиматический), Мочевина, Мочевая кислота, Триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, Холестерин, Общий билирубин, Прямой билирубин, Железо-связывающая способность (ЖСС), Фосфор неорганический, Бикарбонат
Ферменты	АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), Щелочная фосфатаза (ЩФ), Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), Креатинкиназа общая (КК), Креатинкиназа МВ (КК-МВ), Гидроксibuтиратдегидрогеназа (ГБДГ — сердечный изофермент ЛДГ (1-2)). Амилаза, Липаза, Кислая фосфатаза (КФ), Холинэстераза (неспецифическая)
Электролиты *	K^+ , Na^+ , Cl^- , Li^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
Газы крови и кислотно-основное состояние (КОС)*	pO_2 , pCO_2 , pH, бикарбонат (стандартный, истинный), ВВ (сумма буферных оснований), ВЕ (дефицит буферных оснований)
Специфические белки +	HbA1c (гликозилированный гемоглобин), С-реактивный белок (СРБ), Трансферрин, Ферритин, Растворимые рецепторы трансферрина (РТФР), Прокальцитонин (ПКТ), Пресепсин, Альфа-1-антитрипсин, Альфа-1-кислый гликопротеин (орозомукоид), Бета-2-микроглобулин, Гаптоглобин, Д-димер, Микроальбумин, Миоглобин, Преальбумин, Церулоплазмин, С3 компонент комплемента, С4 компонент комплемента, Ig A, Ig G, Ig M, IgE (общие), Анти-стрептолизин О (АСЛО), Аполипопротеин А1, Аполипопротеин В, Ревматоидный фактор (РФ)
Гормоны и биологически активные вещества (БАВ)+	Тиреотропный гормон (ТТГ), Общий и свободные трийодтиронин (Т3) и Тироксин (Т4), Инсулин, с-пептид, Гормон роста (СТГ). Кортизол, Половые гормоны (ФСГ, ЛГ, Пролактин, Прогестерон, Эстрадиол, Тестостерон). Витамин D. Витамин B12, Фолиевая кислота, Интерлейкин 6, Эритропоэтин
Металлы	Железо, Магний, Кальций (общий)

Лекарства	Метатрексат, барбитураты, эуфеллин, антиконвульсанты, сердечные гликозиды и другие
-----------	--

Примечание: * — определяются, как правило, в закрытых автоматизированных аналитических системах с комплексом специальных электродов; + — используются иммунохимические методы исследования.

Результаты определения «**метаболитов / субстратов**» как и большинства других аналитов сравнивают с референтными интервалами или критическими значениями. При этом надо понимать, что концентрация аналита, как правило, не отражает интенсивности метаболического пути. Повышение концентрации происходит, когда образование метаболита превышает его превращение или удаление из организма. Это может быть связано как с увеличением образования при отставании удаления, так и с нарушением механизмов потребления/выведения при обычной скорости образования. Также понижение концентрации метаболита связано с преобладанием превращений над образованием (поступлением). Учет этого обстоятельства вместе с пониманием обменных и патофизиологических механизмов в конкретной клинической ситуации позволяет с помощью измерения концентрации аналитов получить ценную объективную информацию о динамике состояния больного.

Изменение активности ферментов в биожидкостях связано, прежде всего, с увеличением или снижением количества молекул фермента в биожидкости. Нельзя отрицать изменения свойств самих ферментов и появления «парадоксальной» активности, что требует углубленного анализа, но они не часты. Для определения количества ферментов в биожидкостях кроме традиционного определения ферментативной активности в последние годы применяется и прямое определение количества ферментов как уникальных белковых структур (иммунохимические методы), что точнее, но значительно дороже.

Все ферменты плазмы крови делятся на три группы:

1. Конститутивные (секреторные) ферменты:

- факторы свертывания крови и фибринолиза;
- защитные факторы (пропердин, комплемент, лизоцим);
- регуляторные факторы (ренин, ангиотензин);
- липопроteinлипаза, псевдохолинэстераза, церулоплазмин.

Диагностический интерес обычно представляет снижение их активности, часто свидетельствующее о патологии печени, где они/их предшественники образуются.

2. Экскреторные (пищеварительные) ферменты — липаза, α-амилаза, эластаза, трипсин, щелочная фосфатаза и др.. Их синтез происходит в пищеварительных железах, выводятся они преимущественно в ЖКТ (в кровь попадает очень небольшая часть ферментов). Повышение активности экскреторных ферментов в крови свидетельствует о наличии:

- блока экскреции в кишечник (закупорка или сдавление выводящих протоков);

- поражения пищеварительных желез (воспаление, травма и т. д.).

3. Индикаторные (клеточные) ферменты — АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинкиназа (КК), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), кислая фосфатаза (КФ) и некоторые другие. Синтезируются и работают внутри клеток; в норме попадают в кровь в минимальном количестве (при обновлении клеточного пула). Повышение активности этих ферментов в крови — «сигнал» о повреждении тканей или органов и выходе содержимого клеток в межклеточное пространство и плазму крови.

Клеточные ферменты могут быть органоспецифичными (их мало, и они, как правило, трудны для определения) и органонеспецифичными (подавляющее количество). Для интерпретации результатов исследования используются сведения о количественном содержании отдельных ферментов в органах, а также локализации ферментов в клетках. Так, АЛТ, ЛДГ, основная часть КК, часть АСТ находятся в цитоплазме и могут быстро покидать клетки, в то время как глутамат-дегидрогеназа, часть КК и основная часть АСТ связаны с митохондриями и их появление/увеличение в крови свидетельствует о более тяжелом повреждении клеток.

Активность (количество) ферментов зависит от скорости выхода ферментов из клеток (степень повреждения клеточных мембран, прочность их фиксации со структурами клеток, размеры молекул фермента), скорости синтеза ферментов в клетках (сохранность белоксинтезирующей функции), скорости инактивации ферментов (протеолиз, связывание белками), скорости выведения в почках и макрофагальными клетками, что важно учитывать при интерпретации результатов активности (количества) ферментов.

Ведущие механизмы гиперферментемии при патологических состояниях:

1. Некроз клеток, выход ферментов в межклеточное пространство и в кровь (КК, ЛДГ, АЛТ и АСТ при инфаркте миокарда).

2. **Цитолиз** — повреждение биомембран и потеря ферментов из клеток + ускорение синтеза ферментов (АЛТ и ЛДГ при вирусном гепатите).

3. **Ускорение синтеза фермента** при активации клеток (ЩФ при рахите или заживлении переломов костей).

4. **Чрезмерная активация ферментов** в пораженном органе или в кровяном русле (острый панкреатит — активация сериновых протеаз, ДВС крови).

5. **Блок экскреции ферментов** в кишечник (ЩФ и ЛАП при холестазе) или в мочу (амилаза).

В ряде случаев клинико-диагностическое значение определения активности ферментов значительно повышает количественная оценка изоферментного спектра в крови. **Изоферменты** — молекулярные разновидности фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, но различающиеся по молекулярной массе и аминокислотному составу, а в связи с этим электрическому заряду молекулы, иммунологическим свойствам, устойчивости к термическим и химическим воздействиям.

В клетках разных органов синтезируются и преимущественно представлены разные изоферменты, например, креатинкиназа МВ встречается исключительно в миокарде.

Гиперферментемия вместе с изменением изоферментного спектра может указывать на тканевую локализацию патологического процесса и тем самым повысить информативность лабораторного исследования.

Исследование электролитов, показателей газов крови и КОС особенно важны и информативны при тяжелых, неотложных состояниях, являются при этом предметом постоянного мониторинга жизненно важных функций органов и систем, а также критериями эффективности интенсивной терапии. Как правило, выполняются в экстренном порядке, зачастую непосредственно в реанимационном отделении на высокотехнологичных автоматизированных анализаторах, нередко силами сотрудников таких подразделений. В плановом порядке проводятся редко.

Группа анализов «**Специфические белки**» — динамично расширяющийся сектор исследований, выполняемых в основном с помощью иммунохимических и, соответственно, высокоспецифичных и высокочувствительных методов. Изменение содержания определенных белков свидетельствует о конкретных процессах, что обеспечивает высокую информативность таких показателей, иногда

играющих ключевую роль в диагностике (например, сердечный тропонин при ишемическом повреждении миокарда) или мониторинге заболеваний (СРБ, прокальцитонин, мозговой натрийуретический пептид — BNP и др.).

Особенностью исследования концентрации гормонов и других биологически активных веществ (БАВ) является их высокая индивидуальная вариация и динамизм. Следует различать содержание свободного гормона, который активен и действует на соответствующие рецепторы как в периферических, эффекторных тканях, так и в центральных регуляторных центрах, и общее содержание гормона, большая часть которого связана с белками, специфичными или универсальными транспортерами. Благодаря механизмам обратной связи для гипофиз-зависимых гормонов характерно значительное изменение концентрации тропных гормонов при относительно малых изменениях концентрации свободных периферических гормонов. Так, для общей оценки состояния гипофизарно-тиреоидной системы следует измерить концентрацию ТТГ, а при его концентрации в пределах рекомендуемого интервала (0,4–4,0 мЕ/л, по некоторым данным < 2,5 мЕ/л) исследования Т3 и Т4 нецелесообразны.

Определение концентрации лекарств в крови (терапевтический лекарственный мониторинг) служит для обеспечения высокой эффективности лечения при минимальных побочных осложнениях для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Низкая, недостаточно эффективная концентрация требует увеличения дозы, напротив, высокая, опасная для пациента — введения антидота и уменьшения дозы. Без качественного лекарственного мониторинга сегодня немыслима цитостатическая терапия при опухолях и трансплантации органов и тканей, многих других сложных клинических задач.

На результаты биохимических исследований может оказывать значительное влияние ряд факторов, которые следует исключить или минимизировать:

1. Прием пищи повышает уровень глюкозы и липидов в крови, а также изменяет другие показатели. Кроме того, гиперлипемия вызывает светорассеивание, что искажает результаты оптических методов определения большинства аналитов. В связи с этим необходимо исключить прием пищи за 12 часов до забора крови.

2. Кровь для плановых исследований необходимо забирать утром с 7 до 10 часов. Вынужденный забор в иные часы требует обязательно указать время, что должно учитываться при интерпретации.

3. Следует исключить за 1-3 суток до исследования некоторые продукты питания и лекарственные вещества, способные влиять на результаты, что указывается в инструкции теста.

4. При получении крови следует стремиться к минимальной травматизации тканей во избежание повреждения клеток, в том числе клеток крови (гемолиз), что ведет к искажению содержания K^+ , ЛДГ. Кроме того, проба с гемолизом (свободный гемоглобин в плазме/сыворотке) непригодна для оптических методов.

5. Для некоторых исследований, особенно определения параметров газов крови и КОС, принципиально важно, из каких сосудов забирается кровь. Наиболее полная картина динамики газов может быть получена при взятии крови из артерии и легочного ствола, поскольку кровь из вен будет отражать особенности в отдельном бассейне. Свойства смешанной крови из поверхностной сети (палец, мочка уха, пяточка (у новорожденных)) сильно зависят от температуры (при глубоком прогреве параметры приближаются к таковым в артериальной крови, что широко используется в педиатрической практике).

Таким образом, биохимические показатели используются для диагностики и мониторингования (слежения, контроля развития и лечения заболевания). Кроме того, биохимические показатели могут быть ранними признаками действия неблагоприятных факторов и изменений состояния здоровья до появления клинических и даже функциональных и морфологических признаков.

3.5. Коагулологические исследования

Коагулологические исследования (исследование системы гемостаза) позволяют оценить важнейшую систему организма, которая, поддерживая кровь в жидком состоянии в нормальных условиях, постоянно готова к образованию сгустков — тромбов — с целью прекращения кровотечения и восстановления стенки при повреждении сосудов.

Цели гемостазиологических исследований:

1. Определение угрозы и механизмов нарушения образования тромба и развития геморрагического синдрома или кровотечения.

2. Установление склонности к тромбообразованию (тромбофилии) и угрозы локальных и системных нарушений кровообращения.

3. Контроль за эффективностью терапии и коррекции механизмов гемостаза (антикоагулянты прямого и непрямого действия, тромболитические и антиагрегантные препараты, ингибиторы протеаз).

Система гемостаза представляет сложное взаимодействие факторов сосудистой стенки, тромбоцитов (и в меньшей степени других форменных элементов крови), гуморальных протеинов (прокоагулянтов, антикоагулянтов, ферментов фибринолиза), объединенных и контролируемых множеством биоактивных веществ-регуляторов. Последнее обуславливает тесную связь системы гемостаза с реакциями организма на действие внешних факторов, в том числе патогенных, с приспособительными перестройками (например, беременность), а также с развитием типовых патологических процессов — воспаление, опухолевый рост, иммунные (в том числе и аутоиммунные) реакции, атерогенез и другие. Однако это не означает, что исследования гемостаза следует проводить всем больным. Решающую роль при назначении лабораторных тестов имеет наличие клинических признаков нарушения гемостаза, угроза осложнений, связанных с системой гемостаза, и доказательства влияния их результатов на клинические решения, например, выбор терапии.

Материалами являются цельная кровь, плазма с цитратом, богатая тромбоцитами для исследования тромбоцитов (бережное центрифугирование 150 g — 5-7 мин.), и плазма с цитратом, бедная тромбоцитами для исследования коагуляции (1500-2000 g — 10-15 мин). Центрифугирование — не позднее 1 час. после взятия крови при комнатной температуре. Всегда следует учитывать влияние не только препаратов направленного действия на гемостаз, но и возможное побочное действие принимаемых лекарств (НПВП, антидепрессанты, статины, эстрогены, ингибиторы протеаз и других). На показатели гемостаза влияют инфузии и трансфузии декстранов, электролитов, раствора глюкозы, плазмы, гепарина, эритроцитарной массы. После в/в инфузии кровь исследуют не ранее чем через 1 час (если возможно), иначе отметить в направлении возможность гемодилюции. Взятие крови — только из вены, атрамватичная флеботомия без/или с минимальным наложением жгута < 1 мин.!, для плановых исследований натощак, предпочтительно в утренние часы. До взятия крови по возможности избегать физических нагрузок, стрессов, а также смены режима дня, изменений в питании, приема алкоголя. В качестве антикоагулянта используют

3,2% (0,109M) трехзамещенный двухводный цитрат натрия. Важно полное и осторожное смешивание крови с антикоагулянтом. Образцы крови транспортируются при комнатной температуре 18-25 °С. Аналиты стабильны при комнатной температуре до 4 часов, что требует особой организации этих исследований. В направлении на исследование важно указать предполагаемый диагноз и вопросы врача, требующие уточнения в лаборатории.

Критерии для отказа в принятии образца крови на исследование гемостаза (ISO 15189, ГОСТ 53079.4):

- кровь в несоответствующей пробирке (другой антикоагулянт);
- недозаполненная или переполненная пробирка (кровь : цитрат \neq 9:1);
- охлажденная проба крови (для большинства гемостазиологических исследований);
- отсутствие этикетки на пробирке / контейнере; ошибки в маркировке пробирки (инициалы, дата, время); отсутствие перечня исследований;
- сгустки в пробах крови с цитратом;
- выраженный гемолиз в плазме;
- задержка с доставкой биоматериала (истекло время стабильности аналита в образце);
- материал взят в вакуумные пробирки с истекшим сроком годности.

Для оценки функционального состояния системы гемостаза используются десятки тестов, которые можно сгруппировать:

1. Исследование тромбоцитов — для определения механизмов тромбоцитарно-сосудистого звена:

Количество — подсчет на гематологическом анализаторе (импедансный метод подсчета частиц). При этом возможна погрешность при повышенной агрегационной активности тромбоцитов в образце крови — агрегаты слипшихся пластинок определяются как одна частица. В больших гематологических анализаторах (5-DIF) подсчет тромбоцитов проводится по двум каналам — оптическому и импедансному, а их результаты должны совпадать. Расхождение показателей свидетельствует о повышенной агрегации, «ложной тромбоцитопении», поскольку оптический метод точнее. Возможен подсчет «глазом» в камере на фазово-контрастном микроскопе. Старый метод — по Фонию в мазке крови (менее точный и длительный).

Тромбоцитарные индексы — общий объем тромбоцитов, тромбоцит (РСТ, 0,150 — 0,320%), средний объем (MPV, 5,0-10,0 фл), ва-

риабельность объема — тромбоцитарный анизоцитоз (12,0-18,0%), рассчитываются программой гематологического анализатора.

Агрегатометрия — определение скорости и характера агрегации тромбоцитов. Измеряют спонтанную и индуцированную агрегацию (АДФ, коллаген, ристомин) в плазме, богатой тромбоцитами, оптическим методом и импедансным — в цельной крови. В некоторых лабораториях применяют агрегометрию проточного типа (Анализатор функции тромбоцитов «PFA-100», Siemens).

Иммунофенотипирование тромбоцитов — определение поверхностных структур (кластеров дифференцировки CD) для оценки функционального состояния. Весьма информативный метод, используется в высокотехнологичных специализированных лабораториях.

Дополнительно — исследование морфологии тромбоцитов в мазке крови, мегакариоцитов в препаратах костного мозга.

2. Глобальные тесты — характеризуют результат работы всего каскада свертывания. Они подходят для диагностики общего состояния свертывающей системы крови и выраженности патологии, с одновременным учетом всех привходящих факторов, влияющих на гемостаз. Глобальные методы играют ключевую роль на первой стадии диагностики: они дают интегральную картину происходящих изменений в свертывающей системе и позволяют предсказывать тенденцию к гипер- или гипокоагуляции в целом.

Тромбоэластография — динамическая регистрация изменения вязкости цельной крови при добавлении индуктора тромбообразования, быстрый интегральный тест, может использоваться в операционной, реанимационном зале, родовой. Основные показатели и их изменение при различных состояниях показаны на рисунках 14, 15.

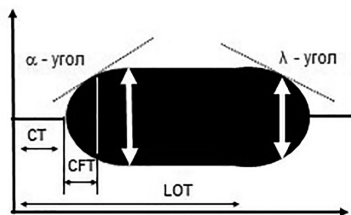
Тест генерации тромбина (тромбиновый потенциал, эндогенный тромбиновый потенциал) — можно использовать бедную плазму или богатую тромбоцитами плазму.

Тест тромбодинамики — относительно новый тест отечественной разработки, распространен в крупных клиниках, негомогенный: реализует пространственную модель роста сгустка, использует свободную от тромбоцитов плазму, фиксирует информацию о формировании сгустка в виде графика, что дает возможность вычислить ключевые параметры системы свертывания крови. Нередко выявляет признаки патологии при отсутствии сдвигов других показателей.

Параметры тромбоэластограммы

(графическое представление изменения вязкости крови)

РАСЧИТЫВАЮТСЯ НА КОМПЬЮТЕРЕ АВТОМАТИЧЕСКИ



CT — время начала свертывания
CFT — время формирования сгустка
LOT — время начала лизиса сгустка
MCF — макс. формирование сгустка
ML — макс. лизис сгустка
 α — скорость образования фибрина
 λ — скорость лизиса фибрина

Время выполнения теста - 10-15 мин

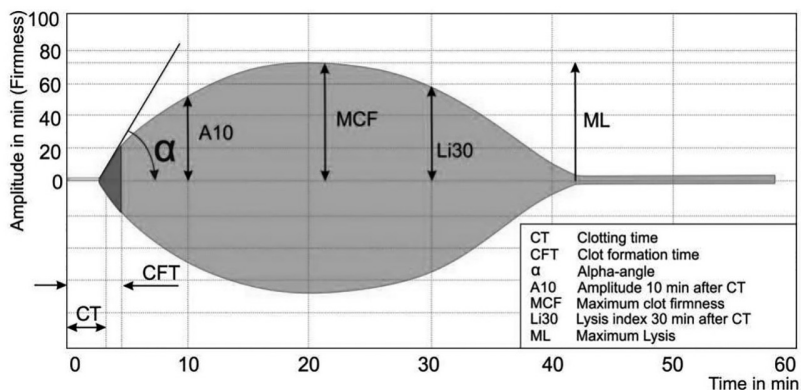


Рис. 14. Примерный вид записи тромбоэластограммы и рассчитываемые параметры для интегральной оценки системы гемостаза, реализованные в различных приборах

3. «Локальные» тесты характеризуют результат работы отдельных звеньев каскада свертывающей системы крови, а также отдельных факторов свертывания. Они незаменимы для возможного уточнения локализации патологии с точностью до фактора свертывания. Вместе с тем обладают низкой чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям, нефизиологичны, сложны в интерпретации результатов.

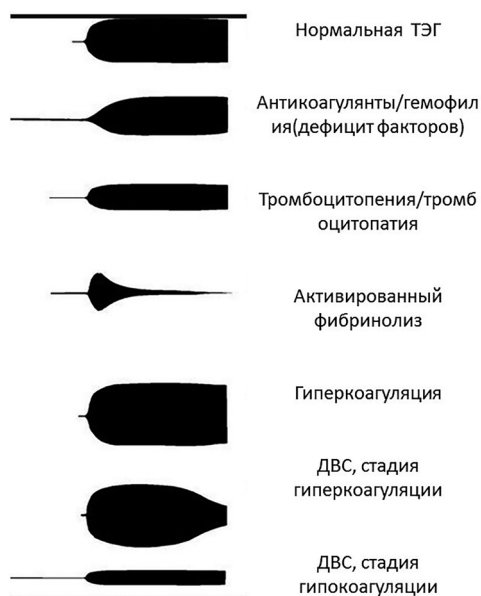


Рис. 15. Типичные варианты изменения параметров тромбозластограммы

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), также используется название АПТВ — парциальное время, характеризует скорость прохождения внутреннего пути свертывания, используется бедная плазма (не реализуется тромбоцитарный механизм свертывания), контактный путь активации.

Протромбиновое время (ПВ, протромбиновый тест, международное нормализованное отношение (МНО)) отражает скорость прохождения внешнего пути свертывания, используется бедная плазма, не чувствителен к дефициту факторов внутреннего пути свертывания (рис. 16).

Узкоспециализированные методы для выявления изменений в концентрации отдельных факторов. Для этих целей кроме клотинговых методов (основанных на измерении образования сгустка) используют хромогенные субстраты и иммунохимические методы с моноклональными антителами к определенным белкам (методы дорогостоящие, с использованием автоматизированных систем, выполняются в специализированных лабораториях).

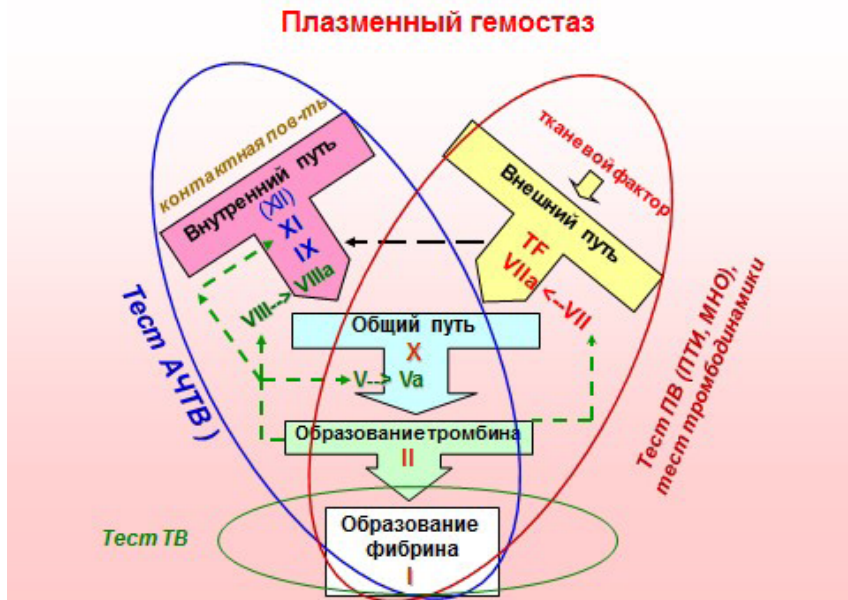


Рис. 16. Плазменный гемостаз

4. **Продукты деградации фибрина.** Образование фибрин-полимера сопровождается одновременной активацией системы фибринолиза и появлением в крови различных продуктов расщепления фибрина, в том числе D-димеров. Метод определения количества D-димеров стандартизирован (в отличие от других аналогичных тестов) и получил широкое применение в клинической практике, в том числе при ведении больных с COVID. Тест надежно выявляет возмущение системы тромбообразования, его активность, является признанным маркером тромботических состояний, позволяет исключить внутрисосудистую тромбоэмболию (ВТЭ), диагностировать и мониторировать ДВС, определить длительность антикоагулянтной терапии.

5. **Молекулярно-генетические методы** используются для обнаружения вариантов генов, ассоциированных с определенными дефектами (Лейденовская мутация) или особенностями гемостаза (полиморфизмы), а также для определения изоформ CYP2A9, фермента, определяющего скорость инактивации лекарственных препаратов, в том числе не прямых антикоагулянтов.

Таблица 11.

Основные скрининговые тесты и направленность их использования

Кровоточивость	Склонность к тромбообразованию
Фибриноген	Фибриноген
Количество тромбоцитов	Количество тромбоцитов
Время кровотечения (по показаниям)	Время кровотечения (по показаниям)
АЧТВ	D-димер
Протромбиновое время (ПВ% или по Квику)	
Тромбиновое время	

Примечание: одобрено Всероссийской Ассоциацией по изучению тромбозов, геморрагии и патологии сосудов имени А.А. Шмидта — Б.А. Кудряшова, научным обществом «Клиническая гемостазиология».

Клинические мотивы для лабораторного исследования системы гемостаза:

- склонность к кровотечениям (в том числе у родственников);
- склонность к тромбозам (инфаркты, инсульты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), венозные / артериальные тромбозы и др., в том числе у родственников);
- тромбогеморрагические проявления (ДВС);
- выраженных нарушений гемостаза нет, но предполагается инвазивное вмешательство, в том числе хирургическая операция;
- лечение препаратами, влияющими на гемостаз (гепарин, варфарин, прадакса, эликвис, ксарелто и другие).

При кровоточивости рекомендуется:

- провести глобальный тест гемостаза (экспресс-исследование цельной крови) — время свертывания крови (выявление грубых нарушений), лучше тромбоэластография;
- оценить тромбоцитарный гемостаз — время кровотечения, количество тромбоцитов, агрегатометрия;
- оценить коагуляционный гемостаз — АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген, по результатам возможно определение отдельных факторов, антикоагулянтов, фибринолиз, тромбодинамика.

Общий алгоритм представлен на рисунке 17.

Скрининг:

1. Подсчет тромбоцитов → ?Тромбоцитопения
2. Время кровотечения
3. АЧТВ
4. ПВ (% по Квику, МНО)
5. Фибриноген или ТВ (тромбиновое время)

Уточняющие тесты:

- ф.VIII и ф.IX (активность, ингибиторы)
- Агрегация тромбоцитов с АДФ, арахидонатом, ристомисином
- Фактор Виллебранда (количество, активность, мультимерность)

Дальнейшие тесты:

- Дефицит ф. XIII?
- Гиперфибринолиз ? (t-PA, PAI-1, α_2 -AP)
- Дисфибриногенемия?

Рис. 17. Алгоритм использования лабораторных тестов при кровоточивости

При склонности к тромбозам, о чем свидетельствуют клинические предикторы (повторные эпизоды тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), венозный стаз (беременность, иммобилизация, варикоз вен), васкулиты, рак, миелопролиферативные заболевания, прием оральных контрацептивов, длительное введение гепарина), а также лабораторные предикторы (тромбоцитоз $> 600 \cdot 10^9/\text{л}$), гиперфибриногенемия ($> 6-8 \text{ г/л}$), присутствие волчаночного антикоагулянта (ВА), дефицит антитромбина III (АТ III), протеина С (ПрС), протеина S (ПрS), избыток ф.VIII, тромбогенные мутации G1691A, G20210A), рекомендуется:

1. *D-димер определить точным количественным методом.* Нет D-димера — нет тромбоза. Следует учитывать, что показатель повышается также при инфекционных и воспалительных заболеваниях, после травм и хирургических операций, особенно на костях и суставах, при злокачественных новообразованиях, при активном атеросклерозе и сахарном диабете, при беременности (до 3-4 раз), в пожилом возрасте, при малоподвижности и иммобилизации.

2. Тест Паракоагуляционная проба с о-фенантролином на растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК-тест) считается неточным и устаревшим.

3. Тромбоциты (количество), гематокрит.

4. Антикоагулянты — АТ III, ПрС (состояние системы, активность).

5. Волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела.

6. Возможны генетические исследования — мутации генов ф.V, протромбина.

7. Возможны исследования на увеличение содержания фактора VIII, гомоцистеина, фибриногена.

Тромбофилии различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные). Описаны генетические дефекты и частота встречаемости, установлен механизм тромбогенеза, созданы методы диагностики (генетические, иммунохимические, функциональные). У большинства людей с тромбофилией никогда не возникнут тромбозы. Тромбофилию следует рассматривать обязательно в контексте других факторов риска возникновения тромбозов, или как предвесника рецидивирования тромбозов для решения вопроса о первичной или вторичной профилактике соответственно. В большинстве случаев терапия острых тромбозов не зависит от того, была ли диагностирована тромбофилия или нет. В каких случаях целесообразен скрининг на тромбофилию:

- спонтанная венозная тромбоэмболия (ВТЭ), или ВТЭ в возрасте до 50 лет;

- ВТЭ у беременных или женщин на гормональной терапии;

- при повторных тромбозах;

- ВТЭ в нетипичных местах локализации;

- членов семьи — носителей тромбофилии;

- при повторных выкидышах, или гибели плода после 20-й недели;

- при тяжелой преэклампсии;

- при принятии решения о длительной антикоагулянтной терапии после тромбоэмболии глубоких вен или ТЭЛА, особенно при отсутствии провоцирующего фактора.

При диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) для диагностики и мониторинга рекомендуется:

1. D-димер (активация свертывания и фибринолиза).

2. Динамика уровня фибриногена, АТ-III, АЧТВ, ПВ, ТВ (потребление плазменных факторов).

3. Динамика количества тромбоцитов и их спонтанной агрегации, а также обнаружение шизоцитоза, фрагментации эритроцитов, умеренной анемии (клеточные маркеры ДВС).

Таблица 12.
Оценка вероятности ДВС (по О.А. Кузнецовой, 2013)

Признак	Критерии Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH)	Баллы
Основное заболевание	Наличие обязательно	1
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	50–120 < 50	1 2
Маркеры, связанные с образованием и деградацией фибрина (D-димер, фибрин-мономеры, продукты деградации фибрина)	Умеренно увеличены Значительно увеличены	2 3
Фибриноген (г/л)	< 1	1
Удлиннение ПВ	Удлиннение < 3 раза, в 3–6 раз	1 2
Диагноз ДВС		= или > 5

Лабораторное тестирование при приеме препаратов, влияющих на гемостаз, имеет основную цель — не допустить передозировки и осложнений (кровотечения), дополнительную — оценить эффективность лечения.

Лабораторный контроль гепаринотерапии (нефракционированный гепарин):

- АЧТВ должен быть повышен в 1,5–2,5 раза по сравнению с референтным интервалом;
- возможно тромбиновое время, время свертывания крови;
- дополнительно — тромбоциты (риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении) и антитромбин-III — не менее 70%.

Применение прямых ингибиторов тромбина (дабигатран / прадакса) оценка не требуется.

Применение прямых ингибиторов Ха (фондапаринукс, пероральные — ривароксабан / ксарелто, апиксабан / эликвис, эдоксабан) — оценка не требуется.

Контроль за лечением фибринолитическими препаратами (стрептокиназа, урокиназа, ацилированный комплекс плазминоген / стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена).

Оценка риска осложнений:

- снижение плазминогена (уровень должен быть не менее 65%);
- снижение фибриногена (уровень должен быть не менее 1,0-1,5 г/л);

– повышение АЧТВ.

Оценка эффективности препаратов:

- нарастание уровня D-димера > 500 нг/мл;
- возможно ТВ, тромбоэластография(ТЭГ).

Лабораторный контроль за лечением антиагрегантами (ингибиторы ЦОГ-1 (аспирин, кардиомагнил, тромбо АСС), блокаторы АДФ-рецепторов (клопидогрель, тиклопидин), ингибиторы ТЦ фосфодиэстеразы (дипиридамол), блокаторы ТЦ рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб, эпифибатид)) обычно не требуется.

Оценка эффективности препаратов:

- агрегация ТЦ с индукторами (арахидонатом / АДФ / адреналином);
- возможно на тромбоэластографе.

Таблица 13.

Важнейшие тесты для оценки расстройств гемостаза

Кровоточивость	Тромбозы
Тромбоциты, время кровотечения, агрегация ТЦ АЧТВ ПВ (ПТИ, МНО) Фибриноген (ТВ)	D-димер Тромбоциты, НСТ Антикоагулянты (АТ III, ПрС Волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела Генетическое тестирование Фактор VIII, гомоцистеин, фибриноген
Скрининг	ДВС
Время свертывания крови Тромбоэластометрия Тромбоциты, АЧТВ, ПВ Тромбодинамика	Фибриноген динамика Тромбоциты динамика

Примечание: Ярец Ю. И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ», 2018. 26 с.

3.6. Иммунологические исследования

К концу XX века окончательно сложилось представление об иммунной системе организма как об общей регулирующей системе, наряду с нервной и гуморальной (эндокринной), обеспечивающей тотальный контроль за количеством и генетической однородностью клеточных и тканевых структур и недопущение во внутрен-

ную среду чужеродных агентов. Без преувеличения в любом физиологическом и тем более патологическом процессе, а также в защитных и приспособительных реакциях закономерно участие иммунной системы, а зачастую и определяющая роль их исходов. Накопленные фундаментальные знания в области иммунологии породили несколько важных и продуктивных прикладных направлений современной медицины:

1. Определение количества и свойств антител позволяет диагностировать и мониторировать многие инфекции и инвазии.

2. Специфические антитела позволяют обнаруживать соответствующие патогенетически значимые антигены.

3. Искусственно получаемые моноклональные антитела — ценнейший аналитический инструмент, принципиально изменивший лабораторно-диагностическую практику в области биохимических, гормональных, гематологических (иммунофенотипирование и сортировка клеток) и других видов исследований.

4. Применение моноклональных антител открыло невиданные возможности в патоморфологии (иммуногистохимия).

5. Высокоспецифичную и направленную (таргетную) терапию с использованием моноклональных антител к определенным БАВ и структурам.

В значительной мере расшифрованы иммунные (аутоиммунные) механизмы развития заболеваний и нарушения в самой иммунной системе, сопровождающиеся неадекватной реакцией на внешние стимулы (иммунодефицитные состояния и гиперчувствительность / аллергия), а также на собственные неповрежденные ткани (аутоиммунные заболевания). Однако сказанное не означает необходимость исследования состояния иммунной системы и отдельных ее механизмов у всех (и даже у широкого круга) больных. Такие исследования необходимы там, где их результаты могут изменить вид и интенсивность лечения.

Нередко понятие «иммунологические исследования» трактуется неоднозначно и расширенно, например, сюда относят определение антител к инфекционным агентам, неспецифические скрининговые реакции и некоторые другие. В связи с этим неоднозначны статистические сведения о количестве таких исследований. Тем не менее, по результатам статистической отчетности на инфекционно-иммунологические исследования приходится 5% всего объема, а на иммунологические — 3,5%.

Под термином «иммунологические исследования» в клинико-лабораторной диагностике следует понимать тесты, характе-

ризирующие клеточный состав и функциональное состояние самой иммунной системы, определение аутоантител, определение аллергических антител. При этом используются методы преципитационные, аглютинационные, иммунохимические (иммунолюминесцентный, иммунофлюоресцентный, иммуноферментный), а также проточная цитометрия, позволяющая определять различные молекулярные структуры на поверхности клетки (CD-кластеры дифференцировки) и тем самым вид и функциональную активность клеток морфологически неразличимых.

После тщательного клинического и анамнестического обследования больного лабораторные исследования для оценки состояния и диагностики заболеваний самой иммунной системы проводят обычно в два этапа. Разработанные в нашей стране рекомендации (Р.В. Петров и соавт., 1992) со временем несколько модифицировались в соответствии с развитием лабораторных технологий и опыта отдельных клиник, но принципиально сохраняясь до настоящего времени. На первом этапе целесообразно выполнить ориентировочные тесты количественных и качественных отклонений основных компонентов врожденного и приобретенного иммунитета пациента. Если выявлены нарушения или нет нарушений, но есть клинические проявления, то переходят к исследованиям второго этапа — специализированные, уточняющие, обычно требующие особых условий и оборудования. Аналогичные подходы реализуются и в международной практике. Причем, считается, что эффективность скрининговых исследований заболеваний иммунной системы достигает 75% при затратах намного меньших по сравнению со специализированными методами.

Тесты I этапа (уровня). Ориентировочные тесты, выявляют грубые нарушения, могут быть выполнены в любой клинико-диагностической лаборатории:

1. Общее количество лейкоцитов — $4,0-8,8 \cdot 10^9/\text{л}$.
2. Относительное и абсолютное количество лимфоцитов ($1,2-3,0' 10^9/\text{л}$), моноцитов ($0,09-0,60 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($2,0-3,5 \cdot 10^9/\text{л}$), эозинофилов ($0,02-0,30 \cdot 10^9/\text{л}$).
3. Относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3+) (проточная цитометрия или подсчет в мазке под микроскопом с использованием флюоресцирующих антител) $0,6-2,5-10^9/\text{л}$ или 41–59%.
4. Относительное и абсолютное количество В лимфоцитов (CD19+, CD20+, CD21+, CD72+) (проточная цитометрия, или под-

счет в мазке под микроскопом с использованием флюоресцирующих антител) — 0,1–0,9–109/ или 15–35%.

5. Концентрация иммуноглобулинов (г/л) в сыворотке крови (иммунохимический анализ): IgG — 6,5–16,0; IgA — 0,9–3,5; IgM — 0,6–2,5.

6. Прямые методы оценки фагоцитоза основаны на изучении взаимодействия микрофагов с объектом фагоцитоза. При микроскопической оценке учитываются:

- фагоцитарная активность нейтрофилов (количество клеток, участвующих в фагоцитозе) — 40–80%;

- фагоцитарный индекс (среднее количество фагоцитированных частиц в фагоцитирующей клетке), фагоцитарное число — 4–9.

Проточная цитометрия позволяет расширить информативность исследования фагоцитоза за счет количественной оценки внутриклеточных процессов киллинга микроба, однако доступна лишь в отдельных иммунологических лабораториях.

7. Общая гемолитическая активность сыворотки (СН-50) — оценка функциональной активности системы комплемента. Это один из традиционных полуколичественных скрининговых тестов, который в последнее время заменяется количественным определением уровня отдельных фрагментов системы комплемента.

8. Привычным стало определение наличия суммарных антител к ВИЧ.

В некоторых клиниках (лабораториях) на 1 уровне дополнительно исследуют:

9*. Для оценки фагоцитоза (спонтанного и индуцированного) — НСТ-тест — реакцию окисления нитросинего тетразолия активными формами кислорода, которые генерируют фагоцитирующие клетки при «дыхательном взрыве» с образованием окрашенного продукта. Фактически НСТ-тест — дублирующий показатель фагоцитарной активности. Некоторые исследователи считают, что реальная диагностическая ценность данного теста ограничивается диагностикой врожденного гранулематоза — генетически детерминированного дефекта фагоцитоза.

10*. Абсолютное и относительное количество CD4+ субпопуляции Т-лимфоцитов (ранее определялись как хелперы).

11*. Абсолютное и относительное количество CD8+ субпопуляции Т-лимфоцитов (ранее определялись как супрессоры).

12*. Соотношение CD4+/CD8+.

13*. Абсолютное и относительное количество NK-клеток (на-

туральных киллеров, CD16+, CD56+), а также других иммунорегуляторных популяций, что имеет значение в онкогематологии и для решения исследовательских задач.

Исследования второго специализированного (аналитического) уровня направлены на конкретизацию дефекта в иммунной системе, их проводят в специализированных лабораториях, где (кроме указанных пунктов 9-13) определяют субпопуляции В-лимфоцитов, субклассы иммуноглобулинов (IgG1-4, IgM1-3, IgA1-2). Все шире используется определение концентрации в сыворотке фрагментов комплемента (C1, C3, C4), цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IF- γ , TNF- α). Вместо устаревшей нестандартизированной реакции бласт-трансформации лимфоцитов (РБТЛ) часто анализируют спонтанный и митогениндуцированный синтез цитокинов лимфоцитами, например, квантифероновый тест в диагностике туберкулеза. Определяют антителопродуцирующую активность *in vitro* на митогены, цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, исследуют экспрессию активационных и апоптотических рецепторов на поверхности фагоцитов и лимфоцитов.

Все показатели, имея самостоятельное клинико-диагностическое значение, особенно ценны в комплексе и вместе с клиническими данными позволяют достаточно полно оценить состояние системы, наличие и степень врожденного или приобретенного иммунодефицита или активационной дисфункции.

Современные иммунохимические методы исследования позволяют выявлять наличие и динамику содержания большой группы «аутоантител» к циркулирующим молекулам и тканевым структурам, например антинуклеарные, антимитохондриальные, антимикросомальные. Эти антитела отличаются большей или меньшей органоспецифичностью, а наличие их незакономерно при аутоиммунных заболеваниях. Вместе с тем обнаружение в сыворотке крови определенных аутоантител имеет порой решающее значение для установления (уточнения) диагноза, определения прогноза, выбора метода лечения и контроля эффективности терапии.

Лабораторные технологии принципиально расширили возможности диагностики и мониторингирования атопических заболеваний. Сначала иммунохимический анализ позволил определять общее содержание в крови IgE, ключевых участников гиперчувствительности реагинового типа. Однако относительно быстро стало ясно, что общее количество этих иммуноглобулинов в крови может резко увеличиваться при многочисленных патологических состояниях.

Совершенствование метода позволило в настоящее время измерять количество аллерген-специфических IgE, а также сформировать диагностические панели, ускоряющие поиск и установление патогенетически значимых аллергенов.

Современная клиническая практика не только клинического аллерголога-иммунолога, врача любой специальности немыслима без обоснованных и рационально выбранных иммунологических исследований.

Особый раздел клинической лабораторной иммунологии — оценка трансплантационного иммунитета, включающая HLA-типирование и индивидуальную совместимость донора и реципиента (кросс-матч), что обеспечивает безопасность реципиента в посттрансплантационном периоде.

Иммунологические тесты позволяют выявить основные типы иммунопатологических синдромов:

- инфекционный (проявляется хроническими инфекциями вследствие врожденного или приобретенного дефектов иммунной защиты);
- аллергический (бронхиальная астма, крапивница, пищевая аллергия);
- аутоиммунный (системная красная волчанка);
- лимфопролиферативный (лимфомы).

3.7. Цитологические исследования

Цитологические исследования — небольшой по объему (около 1% всех клинико-лабораторных исследований), но очень ценный источник диагностической информации, важной для клинических решений, в том числе в экстренных условиях, например, в ходе хирургического вмешательства. Широко используется для проведения массовых профилактических осмотров, выбора групп риска с последующим систематическим наблюдением, а также для морфологической верификации патологии.

Суть метода — морфологический анализ клеточного материала, полученного различными способами доступной локализации, в том числе из патологического очага.

Задачи клинической цитологии:

- оценить характер патологического процесса;
- выявить «группы риска» развития рака и наблюдать за степенью клеточных изменений;

– при наличии опухоли определить гистогенез и степень ее дифференцировки.

Ранняя своевременная диагностика опухолей складывается из двух этапов:

– массовое обследование — скрининг (выявление предопухолевых и опухолевых процессов во всей популяции);

– уточняющая диагностика в отобранных во время скрининга группах.

Цитологический анализ включает: обработку доставленного материала, приготовление препарата, окраску, микроскопию, трактовку цитологической картины, заключение, в котором дается оценка полученного материала, определяется характер процесса (доброкачественный или злокачественный), при возможности устанавливается нозологическая единица согласно принятым морфологическим классификациям.

Способы получения и характер материала для цитологического исследования:

1. Цитологическое исследование пункционного материала, полученного тонкой иглой (аспирационная пункция тонкой иглой — АПТИ) из опухолей, опухолевидных образований любой локализации: головы, шеи, молочной, щитовидной железы, лимфатических узлов, костей, кожи, легких, средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Осуществление данного метода необходимо проводить под контролем ультразвука или компьютерной томографии.

2. Цитологическое исследование эксфолиативного материала — секретов, экскретов, отделяемого и соскобов с поверхности эрозий, язв, ран, свищей, мокроты, промывных вод, экссудатов, транссудатов. Капля отделяемого различных органов наносится на стекло и готовится мазок. Возможно делать мазки-отпечатки с места выделения. Жидкости и содержимое кист получают путем пункции полостей (плевральной, брюшной и др.) и кист. Если материала мало, то его наносят на предметное стекло и распределяют в виде тонкого мазка. Если жидкости много, то она подвергается предварительному центрифугированию, а затем готовят мазки из осадка. Отпечатки со слизистых и кожных покровов, возможно делать непосредственно на стекло. В других случаях мазки готовят из соскобов шпателем или специальными щетками.

3. Цитологическое исследование эндоскопического материала, полученного при бронхоскопии, катетеризации бронхов, эзофаго-,

гастро-, дуодено-, лапаро-, ректоромано-, колоно-, цистоскопии и других видов эндоскопического обследования при любой локализации патологического очага.

4. Цитологическое исследование биопсийного и операционного материала — мазков-отпечатков, соскобов с биопсийных кусочков и операционного материала. Отпечаток со среза биоптата или кусочка оперативно удаленной ткани наносят прикосновением поверхности среза к стеклу. Это исследование значительно повышает эффективность диагностики. Цитологическое заключение может быть получено значительно раньше, чем гистологическое.

Доставка, регистрация и маркировка материала

Материал для цитологического исследования должен быть доставлен в лабораторию в ближайшие сроки после получения (жидкость, моча, содержимое кист, промывные воды, экссудаты, мокрота). Флаконы с материалом и стекла-мазки должны быть маркированы и сопровождаться направлением.

Направление должно содержать следующую необходимую информацию:

- фамилия, имя, отчество, возраст и пол больного;
- локализация патологического процесса и способ получения материала;
- в каком виде материал направляется (жидкость, стекла-мазки), количество;
- краткий анамнез с указанием на наличие и характер вредных воздействий, предшествующего лечения (гормонального, лучевого, химиотерапии);
- данные других методов исследования (рентген, эндоскопия) при подозрении на системное заболевание;
- анализ крови;
- описание status localis;
- клинический диагноз.

Качество цитологического анализа определяется качеством биоматериалов и препаратов, в получении которых в той или иной мере участвуют врачи и медицинский персонал. Необходимые правила и предосторожности должны строго соблюдаться, что требует не только внимания, но и определенных навыков. Обеспечение надлежащей техники приготовления препаратов, качества используемых стекол, надежности фиксации, способов окраски — зона ответственности лаборатории. С целью окрашивания цитологических препаратов наиболее часто применяются красители: краски Рома-

новского-Гимзе, Лейшмана, Майя-Грюнвальда, широко используют методики окраски с применением гематоксилина, а также цитохимические методы.

Методика микроскопического исследования материала

Оценка цитологической картины осуществляется с обязательным привлечением данных клиники и других методов исследования. Описание цитологической картины должно проводиться по одной схеме и включать в себя осмотр при малом увеличении и при иммерсии. Особое внимание обращается на следующее:

- фон препарата, наличие и характер межуточного вещества;
- количество и расположение клеток, образование комплексов или структур, сохранность клеточных границ;
- размеры и формы клеток;
- ядро — форма, размер, расположение, окрашиваемость, количество;
- ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- характер строения хроматина;
- ядрышки — количество, форма, размеры, четкость границ;
- цитоплазма — объем, окраска, четкость границ, секреция, включения, вакуолизация;
- наличие многоядерных клеток, фигур деления.

Термины, использующиеся при описании и оценке цитологической картины

Гипертрофия — увеличение объема органа, ткани, клеток, внутриклеточных структур.

Гиперплазия — увеличение числа структурных элементов ткани и клеток.

Пролиферация — размножение клеток (митоз).

Дифференцировка — «созревание», структурная и функциональная специализация (в норме эти процессы происходят одновременно).

Метамплазия — переход одного вида ткани в другой, родственный вид. Возникает в связи с предшествующей пролиферацией недифференцированных клеток и начинается с размножения камбиальных клеток, дифференцирующихся в направлении эпителия другого типа.

Атипия — отличие от нормальных клеток структуры, функции, дифференцировки.

Анаплазия — приобретение клетками новых, не присущих нормальным клеткам свойств и структурных особенностей. При ана-

плазии происходит дифференцировка клеток, приобретение ими эмбриональных свойств.

Дисплазия — нарушение дифференцировки в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием в них атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры без инвазии базальной мембраны. Процесс обратимый. В зависимости от степени пролиферации и выраженности атипии выделяют: слабую, умеренную и выраженную дисплазию.

Признаки злокачественности:

– **клетка** — изменение размера, формы, ядерно-цитоплазматического соотношения; многоядерность с отчетливым ядерным полиморфизмом; атипия расположения ядра; диссоциация в созревании ядра и цитоплазмы;

– **ядро** — увеличение размера ядра; изменение формы ядра (ядерный полиморфизм); контур ядра неправильный, неравномерно извилистый, грубо очерчен; ядерная мембрана неравномерно утолщена;

– **хроматин** — неравномерность, грубость, разряженность; в недифференцированных опухолях — тонкодисперсный, равномерный; гиперхромия;

– **нуклеолы** — определяются чаще, гипертрофированы, полиморфизм, численно увеличены.

Типы цитологических заключений:

1. **Картина воспаления** — элементы воспаления (лейкоциты нейтрофильные и эозинофильные, лимфоидные элементы, гистиоциты, фиброциты и фибробласты, плазмоциты); реактивные и дегенеративно-дистрофические изменения в клетках.

2. **Пролиферирующие клеточные элементы.**

3. **Диагностическое заключение о доброкачественном процессе или опухоли** (цитологическая картина саркоидоза, цитограмма соответствует хондроме).

4. **Клетки с признаками атипии** — как правило, доброкачественные элементы; признаки атипии могут быть обусловлены быстрым ростом, воспалением (необходимо повторить исследование после терапии).

5. **Подозрение на принадлежность к элементам злокачественного новообразования** (клетки с выраженными признаками атипии или дегенеративно-дистрофические измененные клетки).

6. **Диагностическое заключение о злокачественной опухоли** (плоскоклеточный ороговевающий рак, болезнь Ходжкина и т. д.)

7. *Описательный ответ* — может быть дан при малом количестве материала, если он представлен элементами воспаления или периферической крови, отдельными клетками с выраженными дистрофическими изменениями. Обязательно указывается причина отсутствия диагностического заключения.

8. *Отрицательный ответ* — клеток злокачественного новообразования не обнаружено. Описывается какими элементами материал представлен.

Эффективные цитологические исследования требуют высокой профессиональной подготовки специалиста лаборатории, тесного взаимодействия с врачами и особенного внимания к преаналитическим факторам.

3.8. Молекулярно-генетические исследования

На этот вид клинико-лабораторных исследований в России приходится лишь 0,4% всего объема. Однако это наиболее бурно развивающийся сектор лабораторной медицины. Многие виды современной высокотехнологической медицинской помощи невозможны без молекулярно-генетических исследований. Кроме того, это один из ключевых факторов объективного обоснования персонифицированного подхода к ведению пациентов с различными заболеваниями и состояниями, т. е. развития персонифицированной медицины.

Объекты изучения в молекулярной биологии и молекулярной генетике

Гены

Описаны различные генетические явления, которые могут происходить в генах:

1. Генетические полиморфизмы — сосуществование в пределах популяции двух или нескольких различных наследственных форм, находящихся в динамическом равновесии в течение нескольких поколений. Считается, что для генетического полиморфизма характерно, что частота встречаемости каждого из вариантов превышает 1%.

Существуют ситуации, что все полиморфные варианты являются нормой, например, существование различных групп крови по системе АВО. В то же время есть ситуации, при которых какой-то из полиморфных вариантов связан с изменением функции определенного белка. Например, генетические полиморфизмы в генах, отвечающих за свертывание крови, приводят к развитию генетически обусловленной тромбофилии, то есть повышенной свертываемости крови.

2. Мутации — стойкое изменение структуры гена, приводящее либо к отсутствию соответствующего фермента (это типично для наследственных заболеваний), либо, наоборот, к повышенной, часто неконтролируемой активности (это характерно для опухолевых заболеваний).

Описано несколько разновидностей генных мутаций: замены, делеции и вставки одного или нескольких нуклеотидов, транслокации, дупликации и инверсии различных частей гена. В том случае, когда изменяется лишь один нуклеотид, говорят о точечных мутациях.

Хромосомы

Выявлено несколько механизмов возникновения хромосомных мутаций: делеции, транслокации, дупликации, инверсии.

Области применения:

1. Медицинская генетика — для поиска маркеров наследственных заболеваний.

2. Репродуктивные технологии — для исключения наиболее частых хромосомных нарушений (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского-Тернера, полисомии X, синдрома Кляйнфельтера) и ряда генетических мутаций.

3. Диетология — рекомендации по коррекции диеты, исходя из генетически-обусловленной (не)переносимости лактозы, глютена.

4. Онкология — диагностика ряда сарком, определение генетических подгрупп глиом, медуллобластом, выбор препаратов для таргетной терапии, исходя из генетического профиля опухоли при раке молочной железы, раке легкого, колоректальном раке, меланоме, раке желудка, раке эндометрия, гастроинтестинальных стромальных опухолях.

5. Онкогематология — хромосомные и генные мутации, связанные с плохим или, наоборот, благоприятным прогнозом заболевания, а также выявление оставшихся в ходе терапии единичных опухолевых клеток (минимальная остаточная болезнь).

6. Трансплантология — подбор пары донор — пациент при пересадке почки и костного мозга, а также мониторинг приживления донорского костного мозга (гематопоетический химеризм).

7. Ревматология — выявление гена HLA-B*27 при серонегативных спондилоартропатиях и гаплотипов, связанных с повышенной иммунологической реактивностью.

8. Инфекционная микробиология — диагностика заболеваний, передающихся половым путем, герпес-вирусов, вирусных гепати-

тов, респираторных вирусов, медленно-культивируемых бактерий, чувствительности к антибактериальным препаратам, изменение вирусной нагрузки при проведении противовирусной терапии.

9. Человеческое любопытство.

Методы

Скрининг генома/экзома

1. Секвенирование нового (следующего) поколения (next generation sequencing, NGS) — одновременное определение нуклеотидных последовательностей десятков, сотен и тысяч генов с последующим биоинформационным анализом для выявления как известных, так и ранее неописанных мутаций. Исходный материал или ДНК, или РНК. Последнее получило название транскриптомный анализ. Детекция — секвенатор следующего поколения.

2. Микроматричный анализ (microarray) — выявление известных мутаций путем гибридизации на чипе высокой плотности, чаще всего используется в виде технологии экспрессионного анализа — определения того, какие РНК экспрессируются (активны), а какие нет. Позволяет выявлять сотни и тысячи маркеров одновременно. Исходный материал РНК. Детекция — сканер для биочипов.

3. Исследование профиля метилирования. Может выявляться либо в ходе метил-специфичной ПЦР, или гибридизацией на чипе. Исследуется участки ДНК, которые могут быть подтверждены метилированию. Картина глобального метилирования заметно отличается в здоровых и опухолевых клетках. Детекция — сканер для биочипов.

4. Исследование профиля однонуклеотидных замен (SNP array) — еще один вариант одновременного определения только известных точечных мутаций в количествах сотен тысяч или миллионов путем гибридизации на чипе высокой плотности. Исходный материал ДНК. Детекция — сканер для биочипов.

Определение точечных специфических нарушений

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

2. Секвенирование (обычное, по Сэнгеру) в отличие от NGS может определять только 1 ген (чаще даже 1 фрагмент 1 гена) одновременно. Детекция — секвенатор (он же генетический анализатор)

3. Точечное исследование нуклеотидных замен (single nucleotide variation, SNV) проводится путем ПЦР с последующим анализом методом аллельной дискриминации

4. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) — окрашивание отдельных генов или фрагментов хромосом флуоресцентно-мечеными красителями. Детекция — на флуоресцентном микроскопе.

Оценка изменения числа и структуры хромосом

1. Кариотипирование — изучение структуры и количества хромосом при световой микроскопии.

2. Многоцветная флуоресцентная гибридизация *in situ* (mFISH)

3. Сравнительная геномная гибридизация (array CGH) — определение мутаций путем сравнения ДНК пациента с ДНК здорового донора. Для этого и то и другое окрашивается флуоресцентно-мечеными красителями. Детекция — сканер для биопчипов.

Цели

1. Выявление мутаций при моногенных заболеваниях (муковисцидоз, галактоземия, синдром Жильбера, гемофилия) → для окончательного установления диагноза.

2. Выявление генетических полиморфизмов при генетически обусловленных состояниях (тромбофилии, нарушения обмена фолатов) → для определения тяжести заболевания и потенциального назначения патогенетической терапии (например, коррекция свертываемости крови).

3. Пренатальная диагностика хромосомных заболеваний (трисомии 13,18,21), отдельных моногенных заболеваний, резус-фактора плода как при амниоцентезе, так и по крови матери → для планирования рождения здорового ребенка.

4. Непереносимость отдельных продуктов питания (лактазная недостаточность взрослого типа, целиакия) → подбор специальной диеты для предотвращения нарушений ЖКТ.

5. Диагностика отдельных видов онкологических и онкогематологических заболеваний (перестройки гена EWSR1 → саркома Юинга, перестройки гена CIC → CIC-DUX4-саркома, химерный ген BCR-ABL1 → хронический миелоидный лейкоз, транслокация t(15;17)(q22;q12) → острый промиелоцитарный лейкоз). Генодиагностика онкологических заболеваний в ряде случаев помогает поставить диагноз, определить прогноз уже установленного заболевания, найти наиболее подходящий маркер для отслеживания эффективности химиотерапии.

6. Определение маркеров, связанных с чувствительностью к таргетной терапии онкологических заболеваний (мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, перестройки ALK, ROS1), назначением иммуноонкологических препаратов (микросателлитная нестабильность).

7. Определение мутаций, связанных с резистентностью опухолевого клона при проведении таргетной терапии (мутация T315I в

гене ABL1 при хроническом миелоидном лейкозе, мутация T790M в гене EGFR при аденокарциноме легкого) → назначение препаратов 2-3-й линии терапии, к которым сохраняется чувствительность.

8. Выявление циркулирующей опухолевой ДНК для диагностики солидных опухолей или подбора таргетной противоопухолевой терапии при невозможности операции или биопсии (рак легкого).

9. Определение прогноза острых и хронических лейкозов на основании инициальных признаков (гиподиплоидный кариотип (<45 хромосом), делеции TP53) → назначение более интенсивного лечения с планированием пересадки гемопоэтических стволовых клеток.

10. Контроль ответа на терапию онкогематологических заболеваний (величина минимальной остаточной болезни) → исчезновение опухолевых клеток в организме пациента (отсутствие минимальной остаточной болезни) после одного или двух курсов химиотерапии острых лейкозов связано с высокой вероятностью достижения длительной ремиссии (выздоровления) — от 75 до 95% в зависимости от типа лейкоза и возраста пациента; и, наоборот, длительная персистенция опухолевых клеток снижает вероятность достижения стойкой ремиссии до 5–20%.

11. Определение генетически обусловленной токсичности отдельных химиотерапевтических препаратов (6-меркаптопурин и полиморфизм гена TPMT, абакавир и HLA-B*5701).

12. Подбор пары донор — реципиент при трансплантации почки и костного мозга.

13. Определение соотношения между ДНК донора и ДНК пациента после трансплантации костного мозга. Одновременное сосуществование в организме пациента после трансплантации клеток донора и самого пациента получило название гематопоэтический химеризм. Величина донорского химеризма 95% или выше свидетельствует о приживлении и нормальном функционировании донорского костного мозга, снижение этого показателя свидетельствует об отторжении или развитии рецидива заболевания.

14. Определение HLA-ассоциированных заболеваний (серонегативные спондилоартропатии, нарколепсия).

15. Выявление ДНК или РНК-возбудителей инфекционных заболеваний, а также маркеров их резистентности к антибактериальным препаратам → диагноз и этиотропная терапия.

16. Борьба с фальсификацией продуктов питания (выявление ДНК генетически модифицированных организмов) → снижение

риска контаминации продуктов питания продуктами ГМО или фальсификации более дорогих продуктов более дешевыми.

17. Определение микробного пейзажа ЖКТ.

18. Генетический паспорт для одновременного определения наследственных заболеваний, происхождения, (потенциального) риска развития многофакторных заболеваний с наследственным компонентом, эффективности лекарственных препаратов, предрасположенности к различным видам спорта, переносимости отдельных продуктов питания.

Все указанные подходы, методы и технологии молекулярно-генетических исследований представлены в отдельных лабораториях страны и нашей области в зависимости от специализации медицинских организаций и востребованности со стороны клинических специалистов. Такие исследования перестают быть экзотикой и стремительно развиваются.

3.9. Химико-токсикологические исследования

Особенный вид клинико-лабораторных исследований, выполняемых в основном в специализированных лабораториях, лишь отдельные виды исследования могут проводиться в обычных лабораториях. Целью данных исследований является определение химических веществ экзогенного происхождения (ксенобиотиков), способных вызвать интоксикацию, отравление или гибель организма. При этом осуществляется изолирование, обнаружение, идентификация токсичных веществ и их метаболитов, а также определение их концентрации в биологических объектах, преимущественно в крови и моче. Развитие и распространение высокотехнологичных химико-токсикологических исследований связано с развитием клинической токсикологии для диагностики отравлений и контроля эффективности методов детоксикации.

В соответствии с номенклатурой к химико-токсикологическим исследованиям относятся **клинико-токсикологический анализ** (КТА) и **анализ алкоголя и наркотических средств** при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения (АНС). В химико-токсикологических лабораториях могут также проводиться исследования для **терапевтического лекарственного мониторинга** (ТЛМ) с целью коррекции дозировки препаратов. Концентрация лекарственного вещества в крови не должна превышать верхнюю границу терапевтического диапазона, при этом обеспечивать необ-

ходимый фармакологический эффект. ТЛМ особенно важен при лечении цитостатиками, препаратами с узким терапевтическим диапазоном, препаратами, способными к кумуляции в организме и при патологии элиминирующих органов — почек и печени. Основной объект исследования — кровь.

Судебно-химический анализ и допинг-контроль в спорте занимают обособленное положение в химико-токсикологическом анализе и выполняются в специализированных учреждениях.

Основными объектами исследования для КТА являются кровь и моча. В большинстве случаев достаточно определить группу химических веществ, к которой принадлежит яд (бензодиазепины, барбитураты, опиаты и т. д.), а не конкретное вещество. Если есть возможность, то должна выполняться токсиметрическая оценка степени (определение концентрации яда в крови) и стадии отравления (динамика концентраций яда). Кроме того, для лабораторной диагностики отравления и оценки степени тяжести химической травмы используют некоторые биохимические показатели: активность холинэстеразы сыворотки крови (при отравлениях фосфорорганическими и другими антихолинэстеразными соединениями), свободный гемоглобин в плазме (гемолитические яды), глюкоза сыворотки (отравления сахароснижающими препаратами), кислотно-основное равновесие крови (отравления спиртами и гликолями). Важнейшим условием проведения исследований в целях диагностики острых отравлений являются сроки выполнения анализа — они должны быть максимально короткими и выполняться в круглосуточном режиме.

При АНС основным объектом для анализа является моча. Кровь используется только для анализа алкоголя и при определенных условиях наркотических веществ. Принципиальным является установление самого факта злоупотребления алкоголем, наркотиками или другими психоактивными веществами (ПАВ). Оценка степени опьянения — это в большей мере задача врача-нарколога, т.к. зависимость степени опьянения от концентрации вещества в крови, особенно у лиц с толерантностью к соответствующим ПАВ, индивидуальна. Кроме того, быстрота проведения анализа принципиального значения не имеет при условии правильного хранения образца биоматериала освидетельствуемого. В то же время для подтверждения употребления ПАВ имеет значение определение не только фармакологической группы, к которой оно принадлежит, но и его более точная идентификация. Например, в ряде случаев име-

ет значение разделение героина и кодеина, которые принадлежат к одной группе — опиатам. Иногда необходимо определить, как долго обследуемый употребляет (или не употребляет) наркотики и ПАВ, в этом случае в качестве объекта исследования могут выступать дериваты кожи — волосы и ногти, а также потожировые выделения кожи.

В зависимости от имеющихся сведений об анализируемом образце — клинические данные о пострадавшем, анамнез заболевания, криминалистические сведения и т. д. — может быть использован один из трех вариантов проведения химико-токсикологических исследований:

1. Направленный анализ — анализ объектов, о которых известно, что они содержат целевые вещества. К этому варианту относятся все случаи ТЛМ; кроме того, направленный анализ проводится для контроля выведения ксенобиотика, ранее установленного как причина отравления, т. е. для оценки эффективности детоксикационной терапии. Предварительные и скрининговые методы анализа при этом не используются. Применяются только методы специфичные для целевого соединения.

2. «Расширенный» направленный анализ — анализ объектов, когда имеются только косвенные сведения, указывающие на возможную причину отравления и химическую природу токсичного вещества: анамнестические данные и свидетельства очевидцев, характерная клиническая картина отравления и т. д. В этом случае проводится анализ на группы веществ, которые могут вызывать выявленные патологические сдвиги. Предварительные методы в этом случае, как правило, не используются, применяется какой-либо скрининговый и подтверждающий методы. В клинической практике чаще всего встречается именно такой вариант анализа.

3. Ненаправленный анализ — это наиболее сложный случай исследования, который проводится при отсутствии каких-либо сведений о природе токсичного вещества. «Ненаправленный» анализ требует принципиально другой стратегии проведения исследования. При этом в анализе используется весь арсенал имеющихся в лаборатории методов, т.к. применение нескольких групп методов анализа позволяет взаимно дополнить и уточнить полученные результаты. Такой вариант анализа встречается, как правило, только в судебно-химической практике, когда проводится исследование трупа с неспецифичной патоморфологической картиной и неизвестными обстоятельствами наступления смертельного исхода.

Для правильной организации, эффективного проведения и интерпретации химико-токсикологических исследований важны знания о токсикокинетике, включающей представление о всасывании, распределении во внутренних средах, биотрансформации и выведении различных токсикантов. Для решения большинства задач достаточно анализа мочи, т.к. практически все ксенобиотики выделяются с мочой или в неизмененном виде, или в виде специфичных метаболитов. Исследование крови представляет интерес в тех случаях, когда для принятия решения имеет значение определение концентрации вещества в крови, либо не удастся получить пробу мочи. При необходимости могут использоваться и другие объекты — слюна, промывные воды желудка, желчь, ликвор, дериваты кожи (волосы, ногти).

Различные химико-токсикологические исследования проводятся по общей схеме:

- предварительные испытания;
- скрининг;
- подтверждающие исследования;
- количественные измерения.

Предварительные испытания — физико-химические исследования доставленных в лабораторию образцов: осмотр, оценка цвета и запаха, определение pH и температуры, в некоторых случаях качественные реакции. Оценивается пригодность объекта для анализа, возможность его фальсификации.

Скрининг — поэтапно отсеиваются различные группы веществ и отдельные соединения. Используются высокочувствительные иммунохимические методы с групповой специфичностью, хроматографические методы. В клинико-токсикологическом анализе зачастую этого бывает достаточно, т.к. выбор лечебной тактики зависит именно от групповой принадлежности вещества. Это позволяет сократить время анализа, что в условиях оказания неотложной медицинской помощи имеет первостепенное значение. В силу высокой чувствительности скрининговых тестов в ряде случаев мы получаем ложноположительные результаты. По этой причине при анализе наркотических средств для доказательства необходима более точная идентификация ксенобиотика, для чего далее проводится целенаправленное подтверждающее исследование.

Подтверждающие методы должны быть основаны на ином физико-химическом принципе, чем использованный скрининговый метод. Подтверждающий метод должен обладать высокой чувстви-

тельностью и специфичностью. В настоящее время это комбинированные методы анализа, основанные на сочетании хроматографического разделения сложных смесей веществ и их идентификации по характерному масс-спектру. В КТА грань между скрининговым и подтверждающим исследованиями стирается, и выбираются технологии анализа оптимальные для получения максимально информативного результата за кратчайший интервал времени.

Количественное определение — т. е. определение концентрации токсичного вещества в биологических объектах, не является обязательной частью каждого химико-токсикологического исследования, если яд обнаружен. В КТА определение концентрации яда в крови применяется для оценки степени тяжести отравления. Определение концентрации яда в крови в динамике используется для оценки эффективности проводимой дезинтоксикационной терапии. Вместе с тем очень часто концентрация яда в крови прямо не характеризует тяжесть состояния больного и поэтому ее определение не дает новой диагностической информации. Систематическое употребление наркотических веществ и других соединений приводит к развитию толерантности.

Химико-токсикологические лаборатории оснащаются самым современным аналитическим оборудованием — различными хроматографами, масс-спектрометрами, иммунохимическими анализаторами, поскольку результаты их исследований кардинально влияют на принятие клинических решений и результаты освидетельствования.

Несмотря на некоторую обособленность химико-токсикологических исследований они являются закономерной и гармоничной составляющей клинической лабораторной диагностики, обогащая традиционную практику новейшими аналитическими технологиями.

Раздел 4.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ПОРАЖЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

4.1. Нарушение основных видов обмена веществ

Обменные (метаболические) процессы лежат в основе жизнедеятельности клеток, тканей, органов и организма в целом. В связи с этим может сложиться впечатление, что оценка метаболических нарушений — повседневная задача врача в отношении каждого больного. Безусловно, достаточные представления врача о сути биохимических реакций очень важны для понимания патогенеза и саногенеза. Однако в практике оценка собственно состояния обменных процессов необходима не так часто, обычно показатели метаболических нарушений используют для обнаружения и мониторинга определенных патологических явлений.

Основные причины изменения обмена веществ:

1. *Энзимопатии* — преимущественно наследственные дефекты отдельных ферментов. Проявляются, как правило, у детей различного возраста. Требуют зачастую специальных видов биохимических и молекулярно-генетических исследований в специализированных лабораториях.

2. *Повреждения органов и тканей внешними факторами* — химическими, физическими, токсическими, биологическими, в результате расстройства системного и локального кровообращения, иммунной дисфункции, особенно при повреждении жизненно важных органов (печень, почки, легкие)

3. *Патология регулирующих систем* — повышенная и пониженная продукция гормоны, БАВ, нарушение количества и свойств клеточных рецепторов.

4. *Адаптационные перестройки метаболизма* при высоком функциональном запросе тканей в патогенных условиях.

5. *Дефицитные состояния* — голодание и нарушение усвоения, дефицит нутриентов, в том числе витаминов, макро— и микроэлементов.

Доля «обменных показателей» среди всех биохимических исследований в Свердловской области составляет 68%, что актуализи-

рует их рациональное использование в соответствии с истинным клинико-диагностическим значением.

Одно из наиболее частых исследований в клинике до 15% среди общего числа выполняемых тестов — **определение концентрации глюкозы крови (цельной, плазмы, сыворотки)**, в Свердловской области — 13,2%. В амбулаторно-поликлиническом звене примерно 430 исследований на 1000 человек населения в год, в стационарах (ЦРБ) — примерно 730 на 1000 больных в год. Концентрация глюкозы — очень динамичный показатель, довольно быстро изменяется в зависимости от множества факторов. Считается, что показатель остается актуальным в течение 15 мин. после забора крови при реальном времени от взятия пробы до выдачи результата в центральной лаборатории (не прикроватная диагностика) около 1 часа. Получаемый результат сильно зависит от соблюдения преаналитических предосторожностей. Взятие крови натощак не менее 8 (лучше 12) часов после приема пищи, возможно быстрое отделение сыворотки/плазмы от форменных элементов (для предотвращения потребления глюкозы клетками, особенно при выраженном лейкоцитозе) или использование специальных пробирок с гелем для изоляции клеток и жидкой части после центрифугирования. Возможно применение пробирок с добавлением фторида для ингибирования гликолиза. И, наконец, возможно быстрое проведение собственно измерения.

Уровень глюкозы в крови — отражение баланса:

- поступления/усвоение в ЖКТ, которое зависит от состояния щеточной каймы энтероцитов и полноценного пристеночного (мембранного) пищеварения; его нарушение приводит к формированию синдрома мальабсорбции, особенно у детей раннего возраста; усвоение активируется гормонами щитовидной железы Т₃ и Т₄;
- расщепления гликогена (гликогенолиз) в печени и поступление глюкозы в кровь; гликоген других клеток (много в мышцах) утилизируется только на месте; активируется адреналином, глюкагоном;
- новообразование глюкозы из неуглеводных источников (глюконеогенез) в печени и почках (в других тканях практически не происходит); стимулируется глюкагоном и глюкокортикоидами (гормоны «стресса») за счет синтеза de novo ключевых ферментов;
- окисление практически во всех тканях, особенно активно в нервной (основной потребитель в покое) и в мышцах при нагрузке; активируется адреналином, глюкагоном, Т₃, Т₄;

- синтез гликогена в печени, мышцах и в других тканях; активирует инсулин;
- синтез липидов в жировых клетках и в печени; активирует инсулин;
- выделение с мочой при концентрации выше почечного порога (9,99 ммоль/л см. далее).

Регуляция уровня глюкозы в крови осуществляется по принципу обратной связи.

Нервная регуляция:

- центр в продолговатом мозгу;
- влияние симпатического отдела вегетативной НС — повышает, парасимпатического — понижает.

Гормональная регуляция:

- инсулин — понижает;
- адреналин, глюкагон, кортизол (глюкокортикоиды), соматотропный гормон (СТГ), тиреоидные (Т3 Т4), адренокортикотропный гормон (АКТГ) — повышают, являясь функциональными антагонистами инсулина, а некоторые оказывают прямое контринсулярное действие (препятствуют действию инсулина).

Почечная (пассивная) регуляция (выведение «излишков»).

В разных тканях транспорт глюкозы имеет особенности, но принято выделять инсулинозависимые ткани — мышцы, жировые клетки, печень и инсулинонезависимые — все остальные, менее массивные — нервная, соединительная, эритроциты, эндотелий, почки, потребляют глюкозу в зависимости от потребности и концентрации в крови.

Гипогликемия — это состояние, при котором концентрация в сыворотке крови меньше чем 3,9 ммоль/л с характерными проявлениями (тревожность, сердцебиение, тремор, потливость, головная боль, спутанность сознания, невнятная речь, припадки, ненормальное поведение, потеря сознания). Симптомы быстро исчезают при введении глюкозы. Развивается при длительном голодании, нарушении всасывания в ЖКТ (синдром мальабсорбции), хронических заболеваниях печени, недостаточности гипофиза, коры надпочечников, щитовидной железы, передозировке инсулина или гипогликемических препаратов, инсулиноме (гиперплазия островков), заболеваниях ЦНС. Может встречаться у лиц с индивидуальными особенностями секреции инсулина на прием пищи, или у постящихся в ответ на прием алкоголя. Помощь оказывается не дожидаясь результатов анализа на глюкозу.

Гипергликемия — состояние повышенной концентрации глюкозы в крови более 6,1 ммоль/л. Развивается при сахарном диабете, поражении ЦНС, гиперфункции щитовидной железы, гипопифиза, коры надпочечников, сильном эмоциональном и психическом возбуждении, травмах, повреждениях («стресс»).

Концентрация глюкозы в крови отражает:

- состояние регуляторных систем (НС, гормоны, БАВ);
- функциональное состояние печени и почек — основных исполнителей регуляторных и компенсаторных изменений метаболизма глюкозы;
- состояние процессов усвоения (всасывания) углеводов в ЖКТ, что и составляет клинико-диагностическое значение этого исследования.

В связи с этим мотивом назначения исследования глюкозы у пациентов поликлиники и у больных стационара вне неотложных состояний и вне зависимости от причин обращения и профиля заболевания может быть, прежде всего, возможно раннее выявление сахарного диабета как наиболее частого заболевания с нарушениями обмена глюкозы (если ранее диагноз не ставился, а предыдущий анализ выполнялся более года назад). При отсутствии отклонений повторение исследования глюкозы, как правило, не требуется. Динамическое исследование может быть обоснованным при использовании препаратов, значительно влияющих на метаболизм глюкозы, а также на функциональное состояние печени и почек. Однако следует учитывать, что уровень глюкозы для выявления снижения функции печени — критерий неинформативный. Мониторинговое исследование глюкозы может быть полезным при установленном или подозреваемом синдроме мальабсорбции, однако надо принимать во внимание вред от частых заборов крови у маленьких детей.

В документе Ассоциации клинической биохимии (Великобритания) исследование глюкозы рекомендуется использовать в следующих случаях:

1. Диагностика и мониторинг лечения сахарного диабета и других гипергликемических состояний, а также мониторинг пациентов с риском развития этих состояний.
2. Диагностика и мониторинг лечения гипогликемии и мониторинг пациентов с риском развития гипогликемии.
3. Мониторинг пациентов, получающих глюкозосодержащие внутривенные жидкости.

Для интерпретации результатов динамических исследований полезно учитывать, что критическая разница (RCV) для глюкозы составляет 24%.

Иная ситуация у тяжелых больных при неотложных состояниях. Критические состояния, как правило, сопровождаются развитием инсулинорезистентности, снижением толерантности к глюкозе и гипергликемией. Впервые развитие гипергликемии при геморрагическом шоке описал Клод Бернар в 1877 г. Многочисленные наблюдения показывают, что даже умеренная гипергликемия (ГГ) опасна для организма и провоцирует повреждение тканей. Так, ГГ влияет на осложнения и летальность при термической травме и у больных с хирургическими вмешательствами. Размер инфаркта миокарда всегда больше в условиях ГГ (независимо от диабета). ГГ сопровождает неблагоприятный исход после черепно-мозговой травмы и инсульта, усиливает проявления эндотоксического шока. Перечень подобных примеров можно продолжать. Гипергликемию при неотложных состояниях можно рассматривать как отражение гиперпродукции БАВ. Известно, что прямое повреждение функции рецепторов к инсулину вызывают адреналин, норадреналин, кортизол, глюкагон, факторы роста, провоспалительные цитокины (ИЛ-6), свободные жирные кислоты (НЭЖК), т. е. БАВ, которые выделяются в больших количествах при тяжелых, неотложных состояниях. Катехоламины подавляют секрецию инсулина, а ангиотензин-II оказывает прямое антиинсулиновое воздействие.

Гипергликемия в свою очередь повышает активность нейтрофилов и их взаимодействие с эндотелием, что сопровождается нарушением проницаемости микрососудов и адгезией клеток крови. Описано усиление протеолиза, нарушение метаболизма в митохондриях с активацией перекисного окисления липидов. При этом свободные радикалы запускают мощное образование оксида азота (NO), что вызывает электрическую нестабильность в сердце и снижает тонус периферических сосудов вплоть до развития шока.

Результаты «Лейвеновского исследования» свидетельствуют, что возникновение и сохранение ГГ у больного в критическом состоянии достоверно связано с ухудшением исхода. Пациенты с глюкозой > 6,1 ммоль/л дольше находились на ИВЛ, в РАО, в стационаре. У них чаще наблюдались инфекционные осложнения и летальные исходы. Глюкоза крови — простой, доступный критерий тяжести состояния тяжелого и вероятности неблагоприятного исхода, разумеется, при тщательном соблюдении всех преаналитических предосторожностей.

Еще один широко распространенный тест в клинической практике — **определение глюкозы в моче**. Хорошо известно, что глюкоза вместе с другими низкомолекулярными веществами плазмы крови свободно переходит в гломерулярный фильтрат, а затем интенсивно всасывается (реабсорбируется) в проксимальных канальцах. Содержание глюкозы в выделяющейся моче — 0,06-0,83 ммоль/л или примерно 1-15 мг/100 мл. Суточная экскреция глюкозы с мочой составляет менее 2,78 ммоль/сут. или 0,5 г/сут. Такие величины не определяются обычно используемыми методами, в том числе глюкозооксидазным. Поэтому считается, что глюкозы в моче здорового человека нет.

Однако максимальная скорость реабсорбции глюкозы в канальцах имеет некую величину, обычно около 300 мг/мин. При попадании глюкозы в ультрафильтрат в количестве, превышающем возможности реабсорбции, глюкоза будет определяться в конечной моче. Уровень глюкозы в крови, при котором появляется глюкозурия (при сохранной функции канальцев), называют «почечный порог глюкозы» — $8,88 = 9,99$ ммоль/л, или 160-180 мг/дл. Считается, что у маленьких детей порог выше — $10,5 = 13,0$ ммоль/л.

Другая причина появления глюкозы в моче — снижение реабсорбции в канальцах в результате нарушения метаболизма в почках или прямого поражения эпителия канальцев.

Таким образом, глюкозурия — маркер гипергликемии выше порогового значения при нормально функционирующих почках, или снижения функционального состояния эпителия канальцев. В клинической практике возможна комбинация этих механизмов.

В клинической практике для оценки состояния углеводного обмена, в частности, для контроля гликемии, широко используется **определение в крови уровня гликированного (гликозилированного) гемоглобина — HbA_{1c}**. В водном растворе глюкоза, как и другие моносахариды, в небольшом количестве (примерно 0,002%) находится в «открытой» форме со свободной альдегидной группой, что обуславливает неферментативное взаимодействие с белками, липидами и другими веществами. Особенно подвержены гемоглобин, белки эритроцитарных мембран, альбумин и другие белки крови, белки эндотелия, коллаген. Гликирование изменяет свойство отдельных белков, а также клеточных и тканевых структур. Интенсивность процесса зависит от концентрации и вида моносахарида. Доказано, что гликирование — важнейший и ранний механизм клеточных и тканевых расстройств в патогенезе сахарного диабета. В лаборато-

рии можно определять фруктозамин — продукт гликирования белков плазмы крови, который отражает уровень гликемии у пациента в течение последних 2-3 недель. Однако предпочтение отдается определению гликированного гемоглобина HbA_{1c} — ретроспективному показателю наличия и продолжительности гипергликемии за последние 2-3 месяца. Показатель весьма ценен для контроля за лечением сахарного диабета, а в последнее время признан и для диагностики заболевания. Референтный интервал — 4–5,2%.

Информативный и ценный показатель в оценке состояния пациентов, особенно тяжелых, в критических состояниях — концентрация в крови лактата (молочной кислоты). Лактат образуется в результате восстановления конечного продукта анаэробной ветви гликолиза пировиноградной кислоты (ПВК). Процесс активируется при повышенном энергетическом запросе в клетках, преобладании анаэробного гликолиза над возможностями окисления ПВК в цикле Кребса (в митохондриях), в частности при высокой физической нагрузке, гипоксии, нарушении кровообращения, действии цитотоксических факторов. Накапливающийся в клетках лактат не только отражает дисбаланс в энергетическом метаболизме, но и вызывает различные функциональные нарушения. Лактат поступает в кровь и может окисляться в некоторых тканях, а кроме того, используется для глюконеогенеза (новообразование глюкозы) в печени и почках. В последнем случае глюкоза поступает в кровь и снова может использоваться в тканях (цикл Кори). Глюконеогенез протекает почти исключительно в печени и почках и регулируется в дополнение внутриклеточным метаболическим факторам глюкагоном и глюкокортикоидами за счет усиления синтеза ключевых ферментов. Выброс указанных гормонов характерен для состояния напряжения («стресс»). Очевидно, что концентрация лактата в крови зависит от соотношения его образования в тканях и функционального состояния печени и почек. Характерный сдвиг процессов в этой ситуации представлен на рисунке 18.

Определение лактата доступно для большинства лабораторий, а кроме того, входит как обязательный показатель в меню анализаторов неотложных состояний наряду с газами крови, показателями кислотно-основного состояния (КОС), электролитами и некоторыми метаболитами. Референтный интервал лактата 0,5–2,2 ммоль/л (у новорожденных до 2,9 ммоль/л). Клинико-диагностическое значение определения лактата:

– нарастание концентрации — признак развивающейся гипоксии;

- снижение концентрации — критерий эффективности проводимой терапии;
- уровень лактата — прогностический признак исхода (при 9 ммоль/л летальность до 90%).

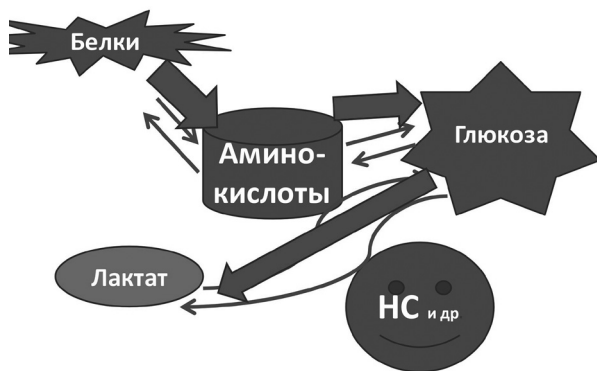


Рис. 18. Сдвиг баланса белкового и углеводного обмена в условиях «стресса»

Стратегический запас источника энергии — липиды, в основном в виде нейтральных триглицеридов. Мобилизация липидов характерна для патогенных ситуаций и обеспечивается выбросом липолитических гормонов, в том числе гормонов стресса, а также БАВ. При этом в крови повышается уровень свободных неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), а в клетках усиливается бета-окисление жирных кислот. Продукты последнего — высокий уровень восстановленности НАД (НАДН), напоминающий нарушение окислительных процессов, например при гипоксии, и тормозящий некоторые метаболические реакции, повышение содержания в клетках производных жирных кислот (ацил-КоА), угнетающих транспорт веществ через митохондриальные мембраны. Кроме того, избыток ацетил-КоА способствует усиленному образованию кетоновых тел, концентрация которых возрастает в крови и в моче. Подобная ситуация наблюдается и при тяжелом сахарном диабете. Лабораторная оценка описанных сдвигов липидного обмена в клинической практике, как правило, не используется, однако объясняет характерный симптом — запах ацетона и наличие кетоновых тел.

В последние годы в лабораторной практике появилась возможность надежно определять концентрацию НЭЖК, что получило положительную оценку со стороны клиницистов. Повышенный уровень НЭЖК — отражение инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, метаболического синдрома, фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наш опыт показывает возможность с помощью этого показателя объективно контролировать эффективность лечения ожирения, в частности, у детей.

Оценка показателей нарушения липидного обмена чрезвычайно актуальна в связи с распространенностью в популяции, нарастанием частоты избыточной массы тела, ожирением, развитием метаболического синдрома и выраженным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Различают гиперлипидемии (и дислипидемии) первичные — обусловленные генетическими дефектами в системе метаболизма липидов (моно- и полигенные мутации). Такой механизм доказан, однако поскольку липидный метаболизм регулируется более ста генами, практически приемлемый вариант молекулярно-генетической диагностики пока не разработан. Вторичные гиперлипидемии вызваны патогенными факторами и другими заболеваниями (сахарный диабет, нефротический синдром и другие).

Транспорт и метаболизм липидов в водной среде организма обеспечивается при участии специфичных комплексов липопротеидов, включающих триглицериды, фосфолипиды, белки (апопротеиды) и холестерин (свободный и эфир с жирной кислотой). Различают пять классов липопторотеидов: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), которые отличаются по составу перечисленных выше компонентов, размеру, электрофоретической подвижности, функциональной роли (рис. 19). Основные этапы превращения и функции липопротеидов представлены на рисунке 20.

Особого внимания заслуживает рецептор-зависимый транспорт ЛПНП в высокодифференцированные, филогенетически поздно возникшие клетки (рис. 21), обеспечивающий направленный транспорт ценных для организма полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК, например, класса омега-3).

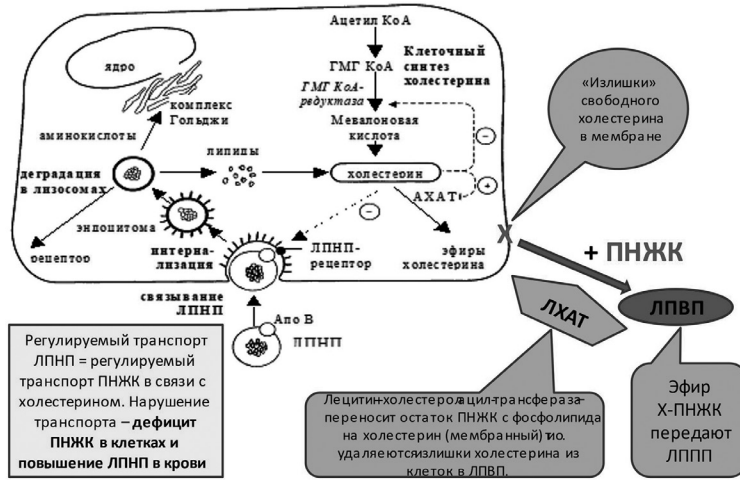


Рис. 21. Внутриклеточный метаболизм холестерина

Нарушение этого механизма в результате модификации ЛПНП (окисление, гликирование), влияния факторов острофазного ответа, наследственных факторов приводит к дефициту ПНЖК в клетках и связанному с этим нарушению структуры и свойств мембран, изменению рецепции гормонов (например, инсулина и развитию относительной недостаточности), изменению ионного транспорта, а также нарушению баланса производных ПНЖК — эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, простаглицлинов, лейкотриенов), влияющих на процессы гемокоагуляции, тонус и проницаемость сосудов, активность воспалительного ответа. Одновременно содержание ЛПНП в крови возрастает, и они активно захватываются клетками-«мусорщиками» (scavenger, макрофаги осевшие в стенке сосудов с особыми рецепторами), что приводит к образованию пенных клеток и является ранним событием атеросклеротического процесса.

Лабораторные маркеры гипер- и дислипидемий в клинической практике:

- содержание в сыворотке крови триглицеридов;
- общее содержание холестерина;
- содержание альфа-холестерина (холестерин ЛПВП) определяется прямо;
- содержание холестерина ЛПОНП чаще вычисляется из содержания триглицеридов, может определяется прямо;

- содержание холестерина ЛПНП (бета-холестерин) = общий холестерин — альфа холестерин — холестерин ЛПОНП;
- содержание апопротеидов А (Апо-А);
- апопротеиды В (апо-В);
- апопротеид (а) — ЛП(а).

Последние три считаются более информативными, но существенно дороже и пока используются ограниченно. Важно подчеркнуть необходимость использования комплекса показателей. Измерение лишь общего холестерина, что, к сожалению, часто используется в отечественной практике, существенно снижает информативность исследования.

Метаболизм белков (и соответственно в целом азотистый обмен) играет ключевую роль в организме, поскольку все структурные, обменные, функциональные и регуляторные процессы определяются уникальными свойствами белков. В последние годы возможности определения отдельных (индивидуальных) белков значительно расширяются в связи с совершенствованием, прежде всего, иммунохимических методов в клинической лабораторной практике. Число информативных маркеров в различных разделах лабораторной медицины непрерывно растет. Вместе с тем в повседневной работе широко используются традиционные показатели, занимающие значительную часть объема биохимических исследований. Следует подчеркнуть, что о важнейших параметрах белкового обмена приходится судить по косвенным признакам или по малой части всех белков, доступных для исследования. Так, в крови содержится лишь 4% всех протеинов.

Важнейший аспект в клинической практике — оценка соотношения синтеза и распада белков. Эти процессы непрерывны и в обычных условиях они уравновешены, хотя в отношении отдельных белков сильно отличаются по интенсивности. В связи с этим выделяют белки быстро обновляющиеся и медленно, что отражает полупериод жизни, варьирующий от минут до многих месяцев. Преобладание синтеза структурных и функциональных белков (анаболизм) характерно для периодов заживления повреждений, выздоровления, роста, беременности. Лабораторная оценка такой ситуации, как правило, не требуется. Преобладание распада белков — катаболизм (нередко используют термин «гиперкатаболизм» или «гиперметаболизм», подчеркивая интенсивность и значимость процесса у тяжелых больных в неотложных состояниях), характерно в той или иной степени для всех патологических процессов и об-

условлено непосредственным действием повреждающих факторов, дефицитом энергии в клетках при гипоксии, нарушении кровообращения, нарушением поступления и усвоения питательных веществ. Немалую роль играет выброс «стрессовых» гормонов и БАВ. Гиперкатаболизм и ускоренная потеря массы тела больных ассоциирована с увеличением летальности, длительностью госпитализации, снижением антиинфекционной резистентности. Лабораторная оценка такого сдвига важна для формирования адекватной помощи и нутритивной (питание) поддержки, особенно оптимального поступления белка, что существенно влияет на результаты лечения.

В результате распада белков освободившиеся аминокислоты используются для глюконеогенеза и восполнения глюкозы как наиболее востребованного источника энергии. Конечными продуктами распада аминокислот являются CO_2 , H_2O и токсичный аммиак (NH_3), который обезвреживается путем синтеза мочевины. Таким образом, усиление катаболизма сопровождается преобладанием выведения азота из организма над поступлением и, соответственно, увеличением выделения мочевины (основной формы выведения азота — 70–90%). Считается, что легкая катаболическая реакция характеризуется потерей азота мочевины до 6 г/сут.; средняя — 6–12 г/сут.; тяжелая — более 12 г/сут. Последнее соответствует 75 г белка и более. Суточная потеря азота при некоторых обширных процессах может достигать 25 г.

Соответствующие клинические рекомендации признают маркерами гиперкатаболизма в крови снижение общего содержания белка, концентрации альбумина, абсолютного количества лимфоцитов. Следует заметить, что общий белок — более консервативный показатель по сравнению с быстро обновляющимся альбумином. В литературе имеются предложения использовать более чувствительные маркеры нутритивного статуса, в частности, снижение уровня сывороточного преальбумина (менее 300 мг/л), трансферрина, ретинол-связывающего белка, однако пока они используются редко.

Определение общего содержания белка в сыворотке крови (общий белок — ОБ) — один из наиболее часто назначаемых тестов — входит в первую пятерку биохимических тестов («у всех и всегда», что едва ли оправдано). Содержание у взрослых — 64–83 г/л; у детей до 2 лет — 56–75 г/л, до 1 года — 51–73 г/л, у новорожденных — 46–70 г/л, у недоношенных — 36–60 г/л.

Хорошо известны причины снижения ОБ:

1. Нарушение синтеза:
 - недостаточность питания;

- нарушение переваривания и всасывания белка в ЖКТ;
- поражение печени;
- длительное лечение кортикостероидами.

2. Потери белка:

- нефротический синдром;
- сахарный диабет;
- кровотечения;
- обширные ожоги;
- увеличение выпотных жидкостей.

3. Распад белка:

- тиреотоксикоз;
- опухоли;
- лихорадка.

4. Гипергидратация (разжижение крови).

Повышение ОБ обусловлено:

- дегидратацией (обезвоживанием);
- острыми и хроническими инфекциями (синтез иммуноглобулинов);
- аутоиммунными болезнями (синтез иммуноглобулинов);
- парапротеинемическими гемобластозами (синтез иммуноглобулинов).

Около 55% ОБ приходится на **альбумин** (35–52 г/л), который синтезируется исключительно в печени (в отличие от ОБ) в количестве 15 г в сут., что обеспечивает обновление пула на 4%. Альбумин более динамичный показатель по сравнению с ОБ. Уникальные связывающие и транспортные свойства альбумина чрезвычайно важны для обеспечения гомеостаза в тканях. Альбумин относительно легко проходит через капиллярную стенку (примерно 5% за 1 час) и чуть более половины всего альбумина находится вне сосудистого русла. Концентрация альбумина очень чувствительна к изменению проницаемости микрососудистой стенки, что важно учитывать при интерпретации результатов ее измерения. Указанные обстоятельства обуславливают более высокую информативность этого показателя.

Внимания заслуживают рекомендации Ассоциации клинической биохимии (Copyright Association for Clinical Biochemistry 2012 Review date: 30/11/2013 ACB Website — www.acb.org.uk): «Измерение ОБ имеет мало значения без одновременного измерения альбумина... ОБ не отражает функцию печени... Измерение ОБ практически не имеет значения, но может свидетельствовать о необходимости дальнейших исследований».

Параметры азотистого обмена традиционно оцениваются у широкого круга пациентов и, по-видимому, в некотором избытке. Для рационального назначения таких исследований следует четко представлять их клинико-диагностическое значение.

Мочевина — основной конечный продукт метаболизма азот-содержащих веществ. Синтезируется главным образом в печени в реакциях орнитинового цикла для обезвреживания токсичного для клеток свободного аммиака (NH_3). Не используется в синтезах, не метаболизирует. Выводится в основном с мочой. Как низкомолекулярное соединение беспрепятственно фильтруется в клубочках и может активно реабсорбироваться в канальцах. Суточное выведение значительно варьирует. Источники вариации: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), скорость оборота белка (потребление и катаболизм), состояние водного баланса. Примерно 10% мочевины выделяется через кишечник и с потом. Концентрация мочевины в плазме, как правило, выше при высокой мышечной массе тела и большом потреблении белка, и ниже у астенических лиц и с низким потреблением белка. Концентрация мочевины в крови имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Референтный интервал — 2.5–7.8 ммоль/л. Критическая разница (RCV): 42%.

Измерение мочевины имеет ограниченное значение для оценки функции почек и с этой целью не должно использоваться в качестве общего теста. Полезна мочевина, может быть, при подозрении на наследственные нарушения синтеза (орнитинового цикла), в прогнозировании тяжести острого панкреатита, для мониторинга последствий почечной заместительной терапии, а также при подозрении на недостаточность почек, поскольку концентрация мочевины в крови имеет тенденцию к росту прежде повышения концентрации креатинина. Последнее связано с усилением реабсорбции мочевины при нарушении кровообращения в почке, а не со снижением фильтрации в клубочках. Этот механизм следует прежде всего рассматривать при интерпретации получаемых результатов. Для оптимизации назначений определения мочевины у пациентов полезно учитывать рекомендацию Ассоциации клинической биохимии (Великобритания, 2012) — «Трудно приписать определенную причину для «ненормальной» концентрации мочевины, особенно, если изменение небольшое». Вместе с тем отметим, что концентрация мочевины в крови входит в целый ряд шкал оценки тяжести больных в практике реаниматологии и интенсивной терапии (APACHE III, SAPS, LOD, а также других в сочетании с креатинином).

Мочевая кислота также является конечным продуктом метаболизма азотсодержащих веществ, в частности, пуриновых оснований (аденин, гуанин). Пуриновые и пиримидиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот, нуклеотидов (пул макроэргических метаболитов — АТФ, ГТФ и др.) и нуклеозидов, поступают с пищей и синтезируются в организме. Катаболизм пиримидинов (тимин, цитозин, урацил) протекает до CO_2 , H_2O и NH_3 при отсутствии очень редких генетических дефектов. Катаболизм пуриновых оснований через гипоксантин и ксантин приводит к образованию мочевой кислоты. В печени в сутки образуется до 0,5–1,0 г. В сыворотке крови около 3/4 мочевой кислоты находится в свободной форме, и меньшая часть — в связанной с белками. Растворимость ее низкая и концентрация в крови близка к насыщающей. Две трети мочевой кислоты выделяется почками. Она медленно фильтруется в клубочках, реабсорбируется и секретируется в канальцах. Одна треть метаболизма уратов происходит в кишечнике под воздействием кишечных бактерий. Реабсорбция уратов в ЖКТ пассивна и зависит от концентрации уратов в просвете кишечника. Обычно процессы синтеза и выделения мочевой кислоты в организме сбалансированы. Референтный интервал: у детей до 14 лет — 120–320 мкмоль/л; у женщин — 150–320 мкмоль/л; у мужчин — 210–420 мкмоль/л.

Различают 3 формы дисбаланса с развитием гиперурикемии:

1. Метаболическая — связана с увеличением синтеза мочевой кислоты:

- при чрезмерном поступлении пуринов с пищей (сардины, жирное мясо, печень, почки, мясные экстракты, сухое вино, пиво и др.);

- при генетических дефектах ферментативной системы обмена мочевой кислоты (синдром Леша-Нихана);

- при повреждении тканей, чрезвычайной функциональной нагрузке и повышенном распаде клеток (усиленный апоптоз, распад опухолей, гемобластозы, хронический гемолиз, цитостатическая терапия и т. п.).

2. Почечная — связана с нарушением экскреции мочевой кислоты:

- при нарушении функции почек;
- при уменьшении объема внеклеточной жидкости;
- под влиянием токсических или лекарственных средств;
- при накоплении кетоновых соединений;
- при артериальной гипертензии.

3. Смешанная — одновременно нарушены синтез и экскреция мочевой кислоты.

Классическое заболевание, обусловленное гиперурикемией, — подагра. Однако количество лиц в популяции с гиперурикемией, более или менее выраженной (в России до 20% мужчин и до 4% женщин), значительно больше больных подагрой. Оценка концентрации мочевой кислоты обязательно входит в протоколы ведения больных с цитостатической терапией. Кроме того, в последние годы уровень мочевой кислоты в крови пациентов привлекает значительное внимание не только врачей-ревматологов, но и терапевтов, кардиологов и других. Показана связь частоты сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета II типа и других распространенных заболеваний с гиперурикемией. Очевидно, что диагностический потенциал анализа мочевой кислоты до сих пор далеко не раскрыт.

Креатинин также относится к азотистым метаболитам и входит в число наиболее часто используемых биохимических показателей крови. Однако его клинико-диагностическое значение связано исключительно с оценкой функции почек и, в частности, величины клубочковой фильтрации. Креатинин образуется из креатин-фосфата неферментативным путем. Креатин-фосфат — макроэргический продукт (аналог АТФ), участвующий главным образом в обеспечении мышечного сокращения. Его содержание в ткани жестко регулируется и практически постоянно. Соответственно, суточное образование и выведение креатинина постоянно для каждого организма 1–2 г (0,5–1,6 для женщин), зависит от массы мышц, мало зависит от рациона. Креатинин легко фильтруется в клубочках почек и практически не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. Поэтому, креатинин профильтровавшийся = креатинин мочи, соответственно:

$$[\text{Кр}]_{\text{сыворотки}} * \text{объем сыворотки} = [\text{Кр}]_{\text{мочи}} * \text{объем мочи}$$

$$\text{Объем сыворотки} = [\text{Кр}]_{\text{мочи}} * \text{объем мочи} / [\text{Кр}]_{\text{сыворотки}}$$

где $[\text{Кр}]$ — концентрация креатинина.

Объем сыворотки, профильтровавшийся в почках, и, соответственно, очищаемый почками от креатинина, называется клиренсом эндогенного креатинина и отражает фильтрационную способность почек. Измерив концентрацию креатинина в сыворотке крови, суточный объем выделенной мочи и концентрацию креатинина в собранном объеме, можно вычислить клиренс и оценить клубочковую фильтрацию.

Кроме того, важно подчеркнуть, что уровень креатинина в сыворотке линейно зависит от фильтрации в почках, что широко используется для определения скорости клубочковой фильтрации расчетным способом.

Таким образом, измерение креатинина сыворотки используется для определения клиренса и СКФ, для определения расчетного показателя СКФ. Креатинин полезен при остром повреждении почек (вместе с измерением калия), информативен для мониторинга прогрессирования и лечения острой почечной недостаточности и хронических заболеваний почек. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что креатинин не является полезным в качестве скринингового теста для ранней почечной недостаточности. Слегка повышенный креатинин не может определять нарушение функции почек. При интерпретации результатов определения креатинина следует учитывать его низкий индекс индивидуальности (0,46) и относительно малую критическую разницу (около 20%).

В некоторых источниках и сегодня можно встретить показатель **остаточный азот**. В лабораториях он давно не определяется, хотя термин «гиперазотемия» используется. Различают гиперазотемию ретенционную (нарушение выведения): 1) почечная (гломеруло-, пиелонефрит, амилоидоз, туберкулез почек); 2) внепочечная (тяжелые нарушения кровообращения в почках, нарушение оттока мочи); продукционную (кахексия, лейкозы, обширные ранения, инфекции, кишечная непроходимость, сепсис и другие тяжелые состояния).

4.2. Воспаление и острофазный ответ

Одна из наиболее часто встречающихся задач для врача любой специальности — обнаружение признаков воспаления, установления этиологии, оценка активности и характера процесса, особенно у тяжелых больных и пациентов после хирургических и других вмешательств. Арсенал инструментов решения этих задач постоянно увеличивается и совершенствуется, в том числе и клиничко-лабораторных, за счет новых технологий и детального изучения механизмов развития воспаления. Именно последнее позволяет разрабатывать новые перспективные тесты, ценность которых должна будет доказать клиническая практика. При этом часть традиционных тестов, в том числе указанных в различных руководствах, теряют свое значение и выходят из употребления. Тесты, еще недавно вос-

принимаемые как ключевые, требуют критической переоценки. С другой стороны, многие разработанные и предлагаемые на рынке маркеры воспаления требуют тщательной апробации.

К концу XX века оформился очередной этап научных представлений о воспалении как о компоненте врожденного иммунитета, закономерной реакции иммунной системы на появление патогенов (чужеродных или измененных своих структур). Распознавание образов патогенности (молекулярные паттерны микроорганизмов PAMP и собственных клеток — DAMP-) через семейство рецепторов (Toll-like receptor — TLR) на макрофагах и других клетках приводит к образованию множества биологически активных веществ (БАВ), в том числе цитокинов (IL-1, IL-6, TNF), эйкозаноидов (производных арахидоновой кислоты — простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, простоглицины), протеиназных факторов (каликреин, фрагменты комплемента), молекул адгезии. Именно БАВ определяют локальные проявления (изменения микроциркуляции, повышение проницаемости, эксудацию и эмиграцию лейкоцитов) и общие изменения в организме (лихорадка, активация лейкопоэза, нейроэндокринной системы, иммуногенеза, функциональной активности печени, в том числе синтез белков острой фазы (БОФ)). БАВ мобилизуют механизмы врожденного и приобретенного иммунитета для нейтрализации патогенов. Стимулирующее влияние БАВ должно находиться под надежным регулирующим контролем противовоспалительных факторов. Нарушение оптимального баланса этих двух тенденций ведет к снижению (недостаточности) защитных, ограничивающих функций и иммуногенеза, либо к чрезмерной реакции организма, формированию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS), сепсису, органной недостаточности. Образно значение соотношения двух тенденций можно проиллюстрировать рисунком 22.

Традиционные клиничко-лабораторные критерии воспаления давно используются, прочно вошли в профессиональное сознание врачей, часто приводятся в руководствах, но требуют критического переосмысления:

Лейкоцитоз с изменением соотношения разных ростков, появлением молодых форм (сдвиг влево) не утратили значения, продолжают быть самыми частыми. Нередко лейкоцитоз сменяется лейкопенией, особенно у тяжелых больных (один из критериев ССВО).

Повышение СОЭ. Эмпирическому открытию феномена (сначала у беременных, позднее при воспалении) более 100 лет. Показатель

повышается не только при воспалении, но и при интоксикациях, ишемическом поражении тканей, при опухолях, кровопотере, инвазивных вмешательствах. СОЭ повышается через 24 часа или несколько дней после повышения температуры или лейкоцитов. Иногда СОЭ может значительно повышаться у здоровых людей. Вместе с тем нормальная СОЭ не исключает заболевания. Подробно изучены механизмы оседания эритроцитов, влияние различных факторов, основным из которых считается диспротеинемия, изменение соотношения белков плазмы с преобладанием крупнодисперсных. Показано влияние величины гематокрита, размеров и формы эритроцитов, количества лейкоцитов, стероидные гормонов, лекарственных веществ и растворов. На результат определения СОЭ существенно могут повлиять плохо контролируемые преаналитические (время постановки) и аналитические факторы. Лишь отсутствие практики повторных и систематичных измерений скрывает низкую воспроизводимость метода. Этот тест обладает низкой информативностью и специфичностью, его клинко-диагностическое значение не следует переоценивать, а использовать можно как ориентировочный, но не решающий.

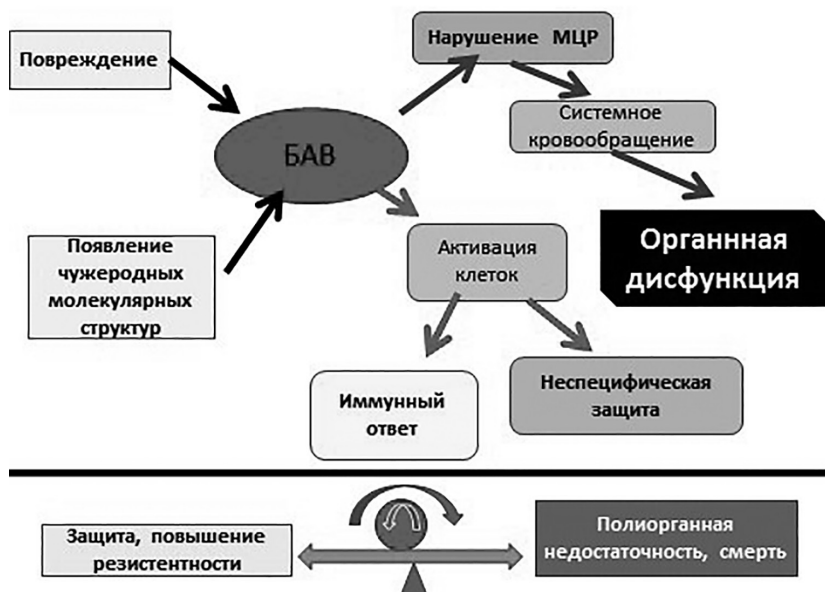


Рис. 22. Два направления эффектов выработки БАВ в ходе воспалительного (острофазного) ответа

Диспротеинемия с уменьшением альбумин/глобулинового индекса за счет активации синтеза глобулиновых фракций, с изменением содержания (г/л) и соотношения (%) белковых фракций, разделяемых методом электрофореза. При обоснованности самого феномена метод его определения, несмотря на все реальные усовершенствования в последние годы, в значительной мере утратил свое клинико-диагностическое значение. Являясь, по сути, полуколичественным, продолжительным по выполнению, сильно зависимым от различных факторов, он малопригоден для диагностики и тем более мониторингирования больных. Но он остается незаменимым при диагностике парапротеинемий (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема и др.).

Серомукоид — собирательное понятие, группа гликопротеинов, составляющих 1% всех белков сыворотки, большая часть которых (до 90%) приходится на альфа-1-кислый гликопротеид (орозомукоид). Однако сравнение параллельных измерений серомукоида и орозомукоида (стандартизованный иммунохимический метод) у больных детей дает лишь 4% адекватно сопоставимых результатов. Гликопротеиды широко представлены в соединительной ткани, в случае ее разрушения, дегенерации или повреждения, серомукоиды поступают в плазму крови. Изменение концентрации серомукоидов в сыворотке крови регистрируется при многих патологических состояниях.

Сиаловые кислоты (сиаловая проба) — общее название производных моносахарида нейраминовой кислоты. Находятся во всех тканях организма, в том числе в составе сывороточных гликопротеинов крови, отражают их содержание. Увеличиваются при ревматизме, ревматоидном артрите, полиартрите, быстроразвивающихся новообразованиях, сиалидозах, болезненности суставов, ограниченной подвижности суставов, состояниях слабости, снижении веса по непонятной причине.

Серомукоид и сиаловые кислоты — устаревшие, неспецифичные, нестандартизованные виды исследований, не выполняются в большинстве лабораторий, заменяются на современные тесты, например, альфа-1-кислый гликопротеид (орозомукоид) и другие БОФ. Нередко эти исследования назначаются врачами по традиции без основания.

Современная лаборатория позволяет получить объективные данные практически о всех обязательных внутренних признаках воспаления.

Лабораторные проявления альтерации:

- индикаторы цитолиза (внутриклеточные ферменты, специфические внутриклеточные белки);

- большинство БАВ, участвующих в воспалении (медиаторы), сегодня могут быть измерены, в том числе в крови — про- и противовоспалительные цитокины, биогенные амины (гистамин), лизосомальные протеазы, эйкозаноиды, лимфокины, активные формы кислорода, лейкоцитарная миелопероксидаза, каликреин, брадикинин, фрагменты комплемента и их активные формы, ингибиторы протеиназ (альфа-1-антитрипсин, антитромбин III, C1-инактиватор), факторы адгезии (ICAM-1, ELAM-1); к сожалению, результаты клинко-лабораторных сопоставлений не всегда дают основание для практического клинического использования таких исследований, однако многие из них представляются перспективными и уже сегодня применяются (см. далее);

- об интенсивности образования БАВ можно судить по их эффектам, например, синтезу БОФ (см. далее), изменению количества и свойств лейкоцитов (подробнее в гематологических исследованиях);

- активация гемокоагуляции;

- появление или повышение концентрации специфических белков, часто обладающих защитными свойствами, например, липокалина-2 (NGAL) в крови и особенно в моче при повреждении почек, прокальцитонина (см. далее), кальпротектина, гепсидина, пресепсина (см. далее) и других.

Лабораторные проявления нарушений микроциркуляции, эксудации и эмиграции:

- повышение гематокрита (сгущение крови);

- гипоальбуминемия при обширных процессах;

- особенности физико-химических свойств и клеточного состава эксудата (химико-микроскопическое (общеклиническое) исследование — количество белка, фибрина, эритроцитов);

- показатели активности фагоцитоза (см. иммунологические исследования).

Лабораторные проявления пролиферации — состав и свойства клеток (цитологические исследования эксудата и тканевых препаратов, а также биохимические признаки фиброза при обширных процессах (см. «Лабораторная оценка состояния печени»).

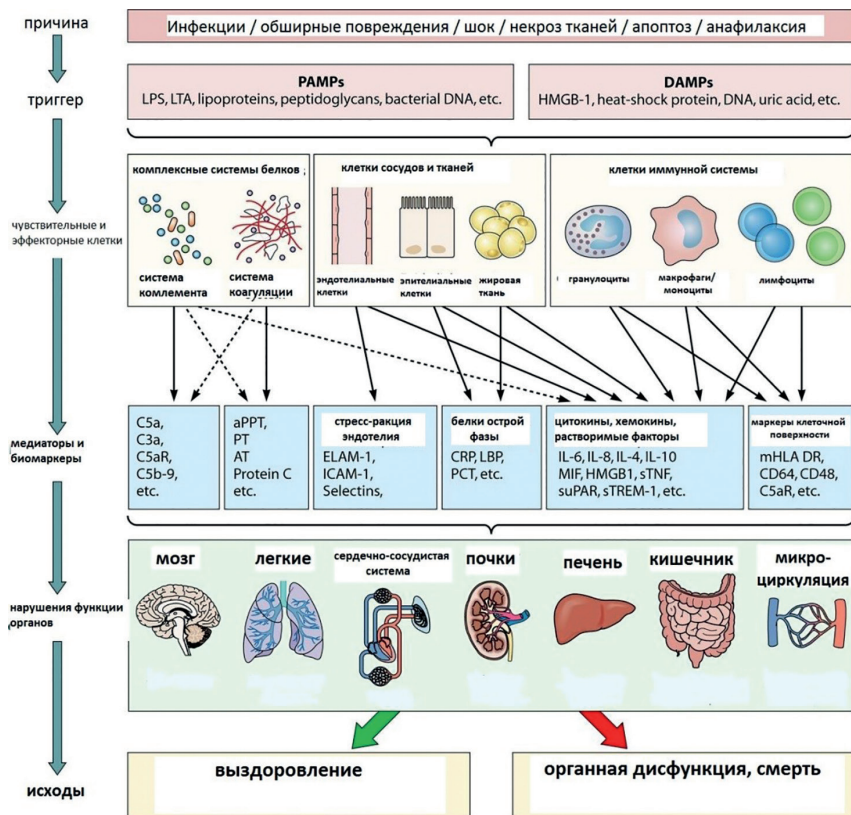


Рис. 23. Общий план развития острофазного ответа с акцентом на начальные события (цит. по Иванову А. М.)

В последние годы для лабораторной оценки воспаления в клинической практике широко применяется определение белков острой фазы (БОФ). Это группа около 30 индивидуальных белков плазмы, синтез которых резко возрастает при повреждении и развитии воспаления, а также при беременности. Концентрация БОФ зависит от объема повреждения, стадии и характера течения воспаления. Считаются высокочувствительными, но неспецифичными показателями воспаления, а потому могут служить для обнаружения (диагностики), но особенно хороши для мониторинга заболеваний. Образуются главным образом в печени, частично в других клетках. Индуцируют синтез БОФ ключевые цитокины интерлей-

кин 6 (IL-6), интерлейкин 1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF) при участии глюкокортикоидов, факторов роста, других БАВ. Для определения БОФ доступны современные стандартизированные тест-системы, контрольные сыворотки для обеспечения точности измерения, что вместе с установленными механизмами и значением БОФ делает их намного более быстрыми и информативными маркерами воспаления по сравнению с традиционными методами.

По скорости изменения и выраженности различают:

1. **Негативные реактанты.** Их концентрация в сыворотке снижается и в течение нескольких часов — низкомолекулярные белки: альбумин (наиболее доступен для определения), трансферин, преальбумин.

2. **Нейтральные реактанты.** Их концентрация в сыворотке мало меняется, для интерпретации в оценке воспаления неоднозначны — IgG, IgA, IgM, альфа-2-макроглобулин.

3. **Незначительные реактанты** повышаются медленно, на 20–60% через 48 часов — церулоплазмин, фрагменты комплемента (C3, C4), используются при хроническом течении воспаления с иммунным компонентом.

4. **Умеренные реактанты** повышаются в 2–5 раз, подъем начинается через 24 часа:

– **гаптоглобин** способен связывать свободный гемоглобин в плазме и предотвращать потери железа при внутрисосудистом гемолизе, при этом его содержание падает; концентрация в сыворотке зависит от соотношения тенденций — роста как БОФ и потребления; гаптоглобин ингибирует тканевые протеиназы, оказывает прямое антимикробное действие, связывает токсины; повышается при острых воспалительных процессах, опухолях, нефротическом синдроме; также гаптоглобин позволяет провести дифференциальную диагностику между воспалением и гиперэстрогемией, при которой повышаются концентрации маркеров воспалительных процессов;

– **фибриноген** — важный участник гемокоагуляции, концентрация зависит от усиленного синтеза в печени как БОФ и потребления в каскаде гемокоагуляции, почти всегда активированного при повреждении тканей и сосудистой стенки; повышение содержания фибриногена в плазме — фактор развития тромбоза;

– **α 1-кислый-гликопротеин (орозомукоид)** — постоянный белок плазмы, обладает иммуномодулирующими свойствами, подавляет цитотоксический эффект лимфоцитов, нейтрализует биологиче-

скую активность микробных липополисахаридов и тем самым влияет на активность воспалительной реакции, снижает адгезию тромбоцитов, регулирует активность гепарина; характерно повышение концентрации при воспалении, инфекциях, травме, после хирургических вмешательств; используется как прогностический признак развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, а также для выявления гемолиза при совместном измерении гаптоглобина (повышение при одновременном снижении гаптоглобина — признак внутрисосудистого гемолиза);

– $\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1$ -протеиназный ингибитор) составляет преобладающую часть альфа-1 фракции белков сыворотки.; важнейший регулятор протеиназных систем крови (каликреин-кининовая, свертывающая, фибринолитическая, комплемент) и тканевых лизосомальных ферментов; на этот белок приходится более 90% суммарной антипротеиназной активности сыворотки; таким образом, он играет важную роль в регуляции (сдерживании) воспаления; синтез протекает в основном в печени и устойчив при печеночной дисфункции; снижение его содержания связано, как правило, с потерей белка (нефротический синдром, кровопотеря, массивная эксудация); описаны генетические дефекты синтеза белка, носители которых составляют около 0,06% популяции; дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина ассоциируется со склонностью к гиперактивному воспалению, формированию хронического процесса, преобладанию тканевой деструкции, угнетению заживления, нарушению свертывания по гипер- или гипокоагуляционному типу; измерения могут быть полезны при неотложных состояниях, у часто болеющих детей (особенно с ранним формированием эмфиземы легких), при определении профпригодности для работы в запыленной, загазованной среде; ориентировочная оценка — обеднение альфа-1 фракции при электрофоретическом исследовании белков сыворотки; для точного установления необходимо иммунохимическое определение.

5. **Главные реактанты** острой фазы повышаются уже в первые часы (отчетливо через 6 часов), концентрация возрастает в десятки–сотни раз и более:

– амилоидный белок А сыворотки (SAA) — самый интенсивный реактант, синтезируется гепатоцитами, под влиянием IL-1 концентрация в крови повышается в течение 8 час. на 2–3 порядка (до 2000 раз); разрушается макрофагами, при их недостаточной активности или при длительном воспалительном процессе макрофаги не могут обеспечить полную деградацию белка, он накапливается в тканях,

формируется амилоидоз; высокое содержание SAA в сыворотке — маркер АА-амилоидоза; показано участие SAA в атерогенезе (блокада рецепторов к апоВ-100 и угнетению функции липопротеидов высокой плотности, т. е. снижает удаление холестерина из клеток); повышается при вирусных инфекциях; информативен как маркер отторжения трансплантата (в отличие от СРБ); при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардии более чувствителен, чем СРБ; несмотря на наличие тест-систем практически используется редко;

– *С-реактивный белок (СРБ)* — один из наиболее чувствительных и ранних индикаторов воспаления, хорошо изучен, широко используется в клинической практике; эволюционно древний, жизненно важный (инвариантный) белок, кодируется геном, расположенным в 1q21-q23; пять одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой, образуют пентраксин; на СРБ имеется два вида участков связывания, один — с лигандами (бактериальные полисахариды и гликолипиды, фосфолипиды поврежденных мембран, обнаженные ядерные антигены), другой — с рецепторами на поверхности фагоцитирующих клеток (активация фагоцитоза) и с первым фрагментом комплемента (активация классического каскада комплемента); это делает СРБ функциональным аналогом иммуноглобулинов — распознавать чужие или измененные собственные структуры и элиминировать их; в отличие от иммуноглобулинов СРБ — неспецифичный фактор врожденного иммунитета; кроме того, СРБ активирует образование Т-лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, тромбоцитов, молекул адгезии, БАВ.

Синтез СРБ происходит в печени, быстро и резко возрастает под влиянием IL-6, IL-1, TNF. Концентрация в крови повышается через 6–24 часа. Общеизвестно, что СРБ — более точный, надежный, удобный маркер воспаления по сравнению с традиционными СОЭ, количество лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы.

Медиана (разделяет все результаты на две равные части) содержания СРБ у взрослых — 0,8 мг/л, у 90% популяции значения меньше 3 мг/л, у 99% — меньше 10 мг/л. В связи с этим в оценке СРБ весь диапазон значений делят на две области: «базовый уровень», меньше 10 мг/л, служит для оценки рисков патологии и «воспалительный» диапазон, больше 10 мг/л, отражающий развитие воспаления и других процессов.

СРБ повышается при различных воспалительных заболеваниях. Считается, что уровни 10–40 мг/л характерны для «умеренного»

процесса, значения выше 40 мг/л и особенно выше 100 мг/л встречаются при остром тяжелом процессе, часто вызванном бактериальной инфекцией или ее присоединением. Для грибковых и вирусных заболеваний без присоединения бактериальных осложнений увеличение концентрации СРБ не характерно, но может встречаться незначительное или умеренное повышение, чаще меньше 20 мг/л.

В первичном звене определение СРБ целесообразно у лихорадящих больных для установления возможной инфекции, а также у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, для оценки активности процесса и эффективности лечения противовоспалительными препаратами (подбор дозы, определение прогноза). Дифференциально диагностический потенциал СРБ незначителен, но может помочь отличить среди похожих заболевания с деструкцией тканей (некроз) или бактериальным компонентом (бронхит — пневмония, острый панкреатит отечный — некротический, болезнь Крона — неспецифический язвенный колит — функциональные расстройства).

В стационаре СРБ играет важную роль в диагностике и особенно мониторинге состояния, прежде всего, тяжелых больных, а также эффективности лечения. После оперативных вмешательств СРБ повышается чаще до 150 мг/л и даже более в зависимости от объема хирургической инвазии с постепенным снижением как правило с 3-х суток. Сохраняющийся высокий уровень или его увеличение свидетельствует о возможных осложнениях (некрозы, инфекция). У тяжелых больных динамика СРБ может быть единственным признаком благоприятного течения и прогноза. Наоборот, повышение СРБ — надежный признак осложнения. Критерием может быть увеличение концентрации СРБ более чем на 25% в течение 24 часов.

Значительное повышение СРБ наблюдается при некрозе солидных опухолей, при метастазировании. Выраженность роста СРБ отличается при разных опухолях. СРБ — обязательный показатель в мониторинговании онкологических больных для раннего обнаружения присоединения инфекции в ходе цитостатической терапии, особенно у пациентов с нейтропенией. Высокий СРБ без явных признаков воспаления и некроза тканей — веский повод обследования на онкологию.

Повышенный СРБ наблюдается у пациентов с нестабильной стенокардией и указывает на риск развития инфаркта миокарда (ИМ), а у больных после аорто-коронарного шунтирования или стентирования — на вероятность повторной окклюзии и осложнений.

СРБ — ранний и надежный критерий правильного подбора антибиотика/ов — снижение концентрации через 24 часа (начинается снижение через 6-8 часов). При отсутствии данного признака смену антибиотика следует произвести немедленно. Такой подход значительно улучшает результаты лечения и сокращает затраты на него.

Для новорожденных в целом характерны более низкие цифры СРБ (максимальный уровень до 400 мг/л). Причем 12% новорожденных и недоношенных детей с острой бактериальной инфекцией не показывают повышения СРБ. Уровень СРБ больше 12 мг/л у новорожденных — показание обязательно начать антибиотикотерапию. Концентрация СРБ более 100 мг/л у детей указывает на генерализованную инфекцию. Известен алгоритм диагностического применения СРБ в американских клиниках для оценки раннего сепсиса новорожденных (рис. 24).



Рис. 24. Алгоритм использования определения концентрации СРБ при подозрении на сепсис у новорожденных

Преимущества использования СРБ для мониторинга обусловлено хорошо изученным механизмом повышения концентрации и клинико-диагностическим значением показателя, его динамичностью, приемлемой стоимостью.

Для ориентировочной оценки в амбулаторно-поликлиническом звене может быть использован полуколичественный тест латекс-агглютинации (как более дешевый). Для мониторинга в условиях стационара предпочтительнее использовать количественный метод, точнее отражающий динамику показателя. Технологически метод доступен практически для любой современной КДЛ, хорошо поддается автоматизации (время получения результата), а также контролю качества исследования.

Таким образом, определение СРБ — информативный показатель для:

- определения тяжести воспалительных процессов (инфекции, некрозы, чужеродные агенты);
- мониторинга процессов с целью коррекции терапии;
- мониторинга состояния больного после хирургического вмешательства, при ожогах, после перенесенного инфаркта и ишемического инсульта.

Измерение базового уровня СРБ (менее 10 мг/л) может быть использовано для оценки рисков атеросклероза, острых коронарных событий и ишемических инсультов, сосудистых осложнений диабета, сосудистых рисков в нефрологии, рисков патологии беременности. Для этих целей используют тест-системы «высокочувствительный СРБ» (hs-CRP, high sensitiv). Такие подходы хорошо обоснованы в мировой практике, но в нашей стране пока не получили широкого применения.

Отмечая замечательные свойства СРБ как современного инструмента для клинических решений, не следует забывать, что СРБ по своей природе — неспецифичный показатель, он обладает высокой чувствительностью, но, к сожалению, низкой специфичностью, в частности, он не способен различать сепсис и ССВР.

Диагностика сепсиса является актуальной задачей. Для большинства клиницистов стало привычным воспринимать сепсис как ССВР с доказанной или предполагаемой инфекцией (рис. 25), хотя третий пересмотр изменил определение сепсиса, суть механизма и диагностические подходы сохранились. Одним из классических критериев сепсиса считается обнаружение в крови возбудителей (положительный результат гемокультуры), однако, по зарубежным

и отечественным данным, это удастся лишь примерно в 30% случаев сепсиса. Кроме того, выделение микроорганизмов при самых современных технологиях требует чаще 24–48 часов и редко — 6–8 часов. Быстрый и информативный маркер сепсиса — **прокальцитонин** (ПКТ). Накопленный за последние годы опыт свидетельствует, что ПКТ является в подавляющем количестве случаев надежным отрицательным критерием, т. е. отсутствие повышения ПКТ исключает сепсис.



ССВО = Синдром Системного Воспалительного Ответа
Systemic Inflammatory Response Syndrome = SIRS

Рис. 25. Синдром системного воспалительного ответа и сепсис

ПКТ открыт в 1984 г. как предшественник кальцитонина — гормона щитовидной железы, снижающего уровень Са в крови (антагонист паратормона). Концентрация в крови в обычных условиях очень низкая (около 0,01 нг/мл). Случайно было обнаружено повышение ПКТ при тяжелой бактериальной инфекции. Установлено, что продуцировать ПКТ способны нейроэндокринные клетки в тканях, а также макрофаги, гранулоциты, В- и Т-лимфоциты, моноциты. Синтез ПКТ именно в этих клетках резко увеличивается при тяжелых воспалительных заболеваниях (системные процессы, генерализация бактериальной инфекции). Концентрации ПКТ, превышающие 10 нг/мл, наблюдаются почти исключительно у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Повышению ПКТ предшествует ИЛ-6 и ФНО.

Для измерения ПКТ может быть использован количественный метод (иммунолюминиметрический) и полуколичественный (иммунохроматографический) прикроватный тест, которые на сегодня вполне доступны в практическом здравоохранении. Применение показано при подозрении на сепсис, для дифференциальной диагностики с ССВР, для оценки адекватности терапии (отказ от форсирования антибиотикотерапии, отмена антибиотиков, усиление антибиотикотерапии). В сложных случаях считается особенно эффективным одновременное использование ПКТ и СРБ. Доказано, что использование ПКТ позволяет существенно (на 25–30%) экономить затраты на лечение тяжелых больных (антибиотикотерапия) при снижении летальности (до 15%). Наилучшую выгоду дает применение ПКТ-контроля каждые 24–48 час., а критерий прекращения АБ-терапии при снижении ПКТ — более 80% от пикового значения или достижение уровня 0.5 мг/л и ниже.

Еще один перспективный маркер сепсиса — **пресепсин** (ПСП), распространение которого связано кроме прочего с появлением анализатора картриджного типа, который позволяет в течение 17 мин. непосредственно в реанимационном зале определить концентрацию ПСП. Этот маркер представляет собой растворимый субтип CD14 (sCD14-st), продукт взаимодействия бактерий с макрофагами и активации фагоцитоза. Липополисахариды бактерий, попавших во внутреннюю среду (кровь), связываются с липополисахарид-связывающим белком (постоянно присутствующий белок плазмы, один из факторов врожденного иммунитета). Этот комплекс взаимодействует с рецептором на поверхности макрофагов mCD14, что приводит к синтезу и выбросу провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухолей (ФНО), которые в свою очередь активируют клетки-участники воспалительного ответа (эндотелиальные клетки, лейкоциты и другие). Макрофаги также «сбрасывают» CD14 в окружающую среду (sCD14 — растворимый), который также может взаимодействовать с комплексом липополисахарид и связывающий белок, и тем самым обеспечивается вовлечение в реакцию на бактерии клеток, которые не имеют собственных CD14, например, эндотелиальные клетки. При этом активируется фагоцитоз и высвобождение протеолитических ферментов, которые отщепляют от CD14 в составе комплекса полипептидный фрагмент и образуется растворимый субтип CD14 — пресепсин (рис. 26). Таким образом, концентрация ПСП зависит от количества инфекта и активности фагоцитоза — закономерного процесса воспаления.

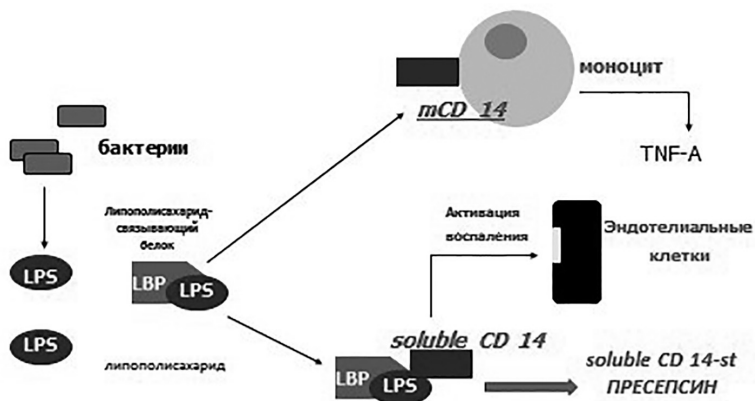


Рис. 26. Схема образования пресепсина при генерализованной инфекции

Ряд исследователей отдаст предпочтение ПСП как более раннему, более чувствительному и более специфичному маркеру сепсиса как у взрослых, так и особенно у новорожденных и детей (рис. 27). Однако надо признать, что ПСП — относительно новый показатель, и требуется накопление научных доказательств его информативности и клинического опыта успешного использования.

СРБ, ПКТ и ПСП

эффективность для диагностики неонатального сепсиса:

Мета-анализ результатов 28 исследований (2661 новорожденных)

Диагностическая чувствительность (доверительный интервал)

СРБ - 0,71 (0,63, 0,78)
 ПКТ - 0,85 (0,79, 0,89)
 СРБ + ПКТ - 0,91 (0,84, 0,95)
 ПСП - 0,94 (0,80, 0,99)

Диагностическая информативность
 (AUC ROC, доверительный интервал)

СРБ - 0,85 (0,82, 0,88)
 ПКТ - 0,91 (0,89, 0,94)
 СРБ + ПКТ - 0,96 (0,93, 0,97)
 ПСП - 0,99 (0,98, 1,00)

Для диагностики неонатального сепсиса чувствительность и специфичность ПСП выше, чем у СРБ, ПКТ и комбинации СРБ + ПКТ

Ruan L. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. Crit Care. 2018 Nov 21;22(1):316.

Рис. 27. Результаты сравнения диагностической информативности СРБ, ПКТ и ПСП для диагностики неонатального сепсиса

Таким образом, современная клиническая лабораторная диагностика обладает обширным перечнем инструментов для оценки характера и активности воспаления, а умелое и рациональное использование новых и традиционных методов позволяет врачам принимать обоснованные эффективные клинические решения.

4.3. Лабораторная диагностика поражения печени

Печень — крупный гомеостатический орган, участвующий во всех видах обмена и в ряде жизненно-важных функций организма. Печень практически всегда в той или иной степени вовлекается в патогенез заболеваний, а ее функциональное состояние во многом определяет течение и исход патологических процессов и в целом качество жизни пациентов. В связи с этим определение функционального состояния печени — важнейшая задача врача для объективной клинической оценки состояния любого больного, особенно требующего инвазивного вмешательства, интенсивных методов лечения, применения лекарственных препаратов с побочными эффектами.

Из общих представлений следует подчеркнуть, что действие внешних и внутренних патогенных факторов в печени первично вызывает один из трех возможных эффектов:

- повреждение клеток печени, прежде всего гепатоцитов (возможно, также звездчатых клеток, макрофагов — купферовских клеток, эпителиоцитов и эндотелиоцитов, но чаще вторично);
- нарушение кровообращения в паренхиме;
- нарушение образования, формирования и выведения желчи.

Все перечисленные процессы тесно взаимосвязаны, например, повреждение гепатоцитов вызывает продолжительный спазм сфинктеров кровеносных микрососудов на входе в простой печеночный синусоид и тем самым нарушается кровоснабжение ацинуса, т. е. паренхимы печени. В свою очередь нарушение питания клеток вызывает их повреждение, особенно в периферийных зонах ацинуса. Очень быстро первичные эффекты становятся взаимообусловлены и взаимосвязаны. Важным является наличие и величина функционального резерва печени, который можно представить как объем органа, способный полностью обеспечить все потребности организма — у здорового человека это около 1/3 массы органа (резерв — около 70%). Другим ключевым обстоятельством является состояние регенераторных (восстановительных) процессов. Хотя печень в обычном состоянии не относится к пролиферирующим

органам (митозы обычно крайне редки), в ней имеется мощный регенераторный потенциал в ответ на утрату массы функционирующей паренхимы. Регенерация в печени обеспечивается делением клеток (пролиферация), полиплоидизацией клеток (кратное увеличение набора хромосом без деления или образования двуядерных клеток) и клеточной гипертрофией. Очевидно, что сокращение функционального резерва и нарушение регенераторных процессов в результате перенесенных заболеваний или иных обстоятельств вместе с указанными выше патогенетическими механизмами может существенно влиять на состояние больного и требует объективной оценки.

При всем многообразии взаимодействия внешних и внутренних патогенетических механизмов формируются закономерные и стандартные синдромы:

- цитолитический (повышение проницаемости клеточных мембран и разрушение клеток);
- гепатодепрессивный (другое название печеночно-клеточной недостаточности — нарушение функций печеночных клеток);
- холестатический (нарушение образования, формирования и выделения желчи);
- портальной гипертензии (шунтирования) (затруднение оттока крови от органов брюшной полости, увеличение кровотока по portoкавальным анастомозам);
- мезенхимально-воспалительный (признаки реакции иммунной системы и развития воспалительной реакции);
- регенерации и опухолевого роста.

Признаки синдромов постоянны, но в различной степени выражены в конкретных клинических ситуациях. Их оценка — суть объективная оценка состояния печени.

Индикаторы (проявление) цитолитического синдрома:

1. Повышение в сыворотке крови активности ферментов аминотрансфераз — *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ). Диагностическая чувствительность АЛТ считается 100%. У детей первого года активность АСТ может быть выше АЛТ, как и диагностическая чувствительность. Поскольку эти ферменты широко представлены в других органах и тканях, дифференциально-диагностические их возможности ограничены, они не указывают на локализацию повреждения. Значение активности не указывают на глубину и степень поражения (нет прямой зависимости — одинаковая активность не говорит о сопоставимости степе-

ни повреждения и у пациентов со сходным поражением активность может существенно отличаться). Активность зависит от сохранности белоксинтезирующей функции клеток (при тяжелых поражениях активность может быть низкая, вплоть до предела определения). Дополнительную информацию может дать отношение активности АСТ/АЛТ (*коэффициент Де Ритиса*), который у здоровых меньше 1 (обычно = 0,7). Преимущественное повышение АСТ характерно для более тяжелых поражений печени.

2. Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Менее чувствительный показатель. Для показателя характерна медленная нормализация, что предпочтительно для контроля за выздоровлением. Активность повышается также при холестазах и при попадании в организм гепатотоксичных веществ, в т.ч. алкоголя, лекарственных препаратов. Индикатор ценен для слежения за известным патологическим процессом.

3. Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Фермент присутствует во всех клетках, в т.ч. в эритроцитах, поэтому общая активность очень неспецифична и практически малоинформативна. Вместе с тем гепатоспецифичны изоферменты ЛДГ4 и ЛДГ5, но определение их активности используется редко.

4. Повышение активности печеночных тканевоспецифичных ферментов — уроганиназы, гистидазы, сорбитолдегидрогеназы. Однако методы измерения этих индикаторов не стандартизованы и практически не применяются ни у нас, ни в зарубежной практике.

5. Определение активности альдолазы, аргиназы, орнитинкарбамойлтрансферазы, малатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы применяется только в научно-исследовательских целях.

6. Повышение в сыворотке концентрации конъюгированного билирубина.

7. Повышение содержания в сыворотке железа.

Индикаторы гепатодепрессии:

1. Функциональные пробы печени — «бромсульфалеиновая проба», «антипириновая проба», «кофеиновая проба», долгое время использовавшиеся в отечественной практике и которые нередко указываются в учебниках и руководствах, в настоящее время не рекомендованы и не должны использоваться в силу нестандартизованности и неинформативности.

2. Снижение показателя «общий белок» малоинформативно, поскольку значительная часть белков, а именно гамма-глобулины (иммуноглобулины), синтезируются в лимфоидных клетках, и их

содержание при повреждении печени может возрасти, нивелируя угнетение синтеза плазменных белков в печени. Более информативным может быть соотношение белковых фракций, получаемых в результате электрофоретического исследования, однако этот метод полуколичественный, его значение в практике пересматривается, к тому же он неприемлем в условиях неотложной помощи.

3. Лучшим из доступных показателей угнетения синтеза белков в печени является снижение концентрации альбумина сыворотки. Это весьма динамичный белок — полупериод жизни в плазме порядка 15 дней, ежедневно обновляется 4–5% его количества. Альбумин раньше и надежнее, чем общий белок, демонстрирует изменение функции печени.

4. Определение показателя «остаточный азот», иногда указываемого в руководствах, в настоящее время не выполняется.

5. Снижение уровня мочевины в сыворотке, связанное с угнетением синтеза ее в печени, характерно только для тяжелых повреждений и на поздних стадиях печеночной недостаточности.

6. Изменение спектра аминокислот в крови (особенно метионина, триптофана, тирозина, фенилаланина и их производных) может быть информативным, однако в КДЛ, как правило, отсутствуют технические средства для таких исследований.

7. Может наблюдаться гипогликемия, особенно между приемами пищи, более выраженная при значительном поражении печени.

8. Раньше использовали нагрузочные пробы с фруктозой, галактозой, лактатом (в настоящее время не рекомендованы).

9. Повышенная концентрация лактата и пирувата очень неспецифичны и больше отражают тяжесть общего состояния.

10. Липидные показатели (общие липиды, триглицериды) не информативны. Хотя концентрация холестерина и особенно альфа-холестерина (ЛПВП) снижается при тяжелых формах гепатодепрессии. При этом надо помнить, что холестаза сопровождается, как правило, гиперхолестеринемией.

11. Снижение активности в сыворотке неспецифической холинэстеразы — инкреторного фермента печени, образование которого медленно восстанавливается после повреждения печени, что используется для контроля за лечением.

12. Повышение в крови билирубина, в основном за счет фракции неконъюгированного, что отражает снижение его захвата гепатоцитами и конъюгации.

13. Снижение концентрации фибриногена — малочувствительный тест, сложен в интерпретации для оценки функции печени,

поскольку потребляется при активации тромбообразования и, наоборот, усиленно синтезируется как белок острой фазы при воспалительной реакции.

14. Снижение концентрации прокоагулянтов, предпочтительно измерение проконвертина и проакцелерина, тесты информативные, но дороги, в практике исследуются редко.

15. Наиболее доступный и часто используемый показатель — протромбиновое время. Для корректного заключения по результатам следует исключить возможный дефицит витамина К при хронических состояниях.

Индикаторы холестаза:

1. Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) — наиболее распространенный тест. Фермент широко распространен в тканях, однако в крови чаще всего обнаруживается печеночный (эпителиоциты желчных протоков) и костный (остеобласты) изоферменты. В связи с этим повышение активности ЩФ наблюдается при ремоделировании костей (рост у детей, переломы, остеомиелит и метастазы в костях), что следует учитывать при интерпретации результатов.

2. Повышение активности гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) характерно для холестаза (ГГТП одновременно и индикатор цитолиза).

3. Повышение активности 5-нуклеотидазы и лейцинаминопептидазы (ЛАП) обычно указываются в руководствах и подчеркивается их преимущество по сравнению с ЩФ как более специфичных печеночных ферментов (нет повышения при изменениях в костной ткани), однако в рутинной лабораторной практике практически не используется ни у нас, ни за рубежом.

4. Повышение билирубина за счет фракции конъюгированного.

5. Повышение желчных кислот в крови — надежный признак холестаза, но эта методика не относится к разряду рутинных, выполняемых в КДЛ.

6. Повышение холестерина, за исключением случаев с тяжелой гепатодепрессией, когда холестерин может снижаться.

7. Повышение содержания меди.

Индикаторы шунтирования (портальной гипертензии) в клинической практике применяются редко:

1. Повышение в крови аммиака (продуцируемого микрофлорой кишечника и попадающего в общий круг кровообращения минуя печень).

2. Повышение содержания фенолов.
3. Повышение содержания аминокислот.

Индикаторы мезенхимально-воспалительного синдрома:

1. Повышение содержания в сыворотке гамма-глобулинов.
2. Повышение содержания IgM, в меньшей степени IgG и IgA.
3. Повышение белков острой фазы (БОФ) — гаптоглобина, оро-
зомукоида, бета-микроглобулина.
4. Осадочные пробы — тимоловая, сулемовая, Вельтмана — ча-
сто указанные в руководствах, устарели и не рекомендованы к ис-
пользованию (архаичные тесты).
5. Появление антинуклеарных аутоантител (ANA), антимито-
хондриальных (AMA) и других.
6. Повышение в сыворотке оксипролина и проколлагена III типа
(проявление соединительно-тканной реакции).

Индикаторы регенерации и опухолевого роста:

1. Повышение концентрации альфа-фетопротейна — эмбрио-
нальный белок, естественный иммуномодулятор, предотвращаю-
щий отторжение плода у беременной. Используется в пренатальной
диагностике. Повышенный синтез в печени связан с пролиферацией
гепатоцитов. Повышается при регенерации печени после резекции.
Специфический маркер гепатоцеллюлярной карциномы (первично-
го рака печени), которая возникает, как правило, в цирротической
печени. Повышение наблюдается при некоторых других опухолях.
2. Фибронектин повышается при регенерации печени (в основ-
ном используется с исследовательскими целями).

Легко заметить, что многие из представленных индикаторов неспецифичны. Знание их полезно в случае их «случайного» или «попутного» обнаружения в связи с какими-либо диагностическими задачами. Для целенаправленной оценки состояния печени целесообразно определить компактный набор тестов и алгоритм их использования. Так, в руководстве Тица предлагается, если активность АСТ выше верхней границы референтного интервала (РИ) в 3 раза при превышении активности ЩФ, границы РИ меньше чем в 2 раза, следует думать о гепатоцеллюлярных болезнях. При этом об остром поражении свидетельствует неизменный альбумин (в пределах РИ). При хронических процессах альбумин снижен. Если активность АСТ меньше 3 значений верхней границы РИ, а активность ЩФ больше 2 значений, следует думать о холестатических заболеваниях, острых — без изменения альбумина и хронических — при снижении альбумина. Далее предлагается считать гепатит

острым, если повышение АЛТ и/или АСТ больше 10 значений верхней границы РИ, если меньше — хронический гепатит, причем увеличение АСТ/АЛТ — повод предполагать развитие цирроза. Также повышение АСТ/АЛТ больше 2 свидетельствует об алкогольной этиологии при жировой болезни печени.

Определение активности ферментов играет важную роль и обычно входит в начальный блок тестов. Ассоциация клинической биохимии (Великобритания) рекомендует, какие действия должны быть приняты при неожиданно высокой АЛТ:

- повышение < 2 ВГРИ и неизменных других показателях тестов печеночной функции (ТПФ) — повтор исследования через 1-2 месяца;
- повторное повышение < 3 ВГРИ — дальнейшее исследование (прежде всего, на маркеры вирусных гепатитов);
- повышение > 3 ВГРИ — дальнейшее исследование (вирусные гепатиты) вне зависимости от других показателей.

В отечественной медицине (как, впрочем, и за рубежом) укоренилась порочная практика постоянного, безусловного назначения одновременного исследования двух ферментов — АЛТ и АСТ без достаточного обоснования, хотя в большей части клинических случаев достаточно определение одной трансаминазы. Научный комитет по стандартизации профиля ТПФ АВС (Великобритания) предлагает в качестве начального / первичного следующий набор тестов:

- АЛТ;
- ЩФ;
- сывороточный альбумин;
- общий билирубин.

Для включения общего белка в этот набор нет веских аргументов.

В дальнейшем, в зависимости от первых результатов, могут / должны использоваться дополнительные тесты: ГГТП, АСТ, неконъюгированного билирубина и ЛДГ.

Статистические данные свидетельствуют, что назначение исследований показателей состояния печени, сложившееся в нашем здравоохранении, крайне нерационально. Кроме того, что АЛТ и АСТ почти всегда назначаются вместе, ЩФ назначается в 4 раза реже, ГГТП — в 10 раз реже, и еще реже — альбумин. Требуется решительный пересмотр сложившихся, совершенно неоправданных стереотипов.

Целесообразно назначать указанный оптимальный набор тестов только тогда, когда состояние печени не определено (нет пред-

варительных исследований) или вызывает настороженность (или состояние изменилось); для скрининга использовать только АЛТ или АСТ (последняя предпочтительней у детей раннего возраста). Уточняющие исследования проводить при повышении активности ферментов в 1,5–2 раза больше верхней границы РИ. Для скрининга функции печени, учитывая реальные условия снабжения КДЛ, использовать общий белок, для уточнения (и мониторингирования в случае отклонения) — альбумин. Для оценки функции печени в клинических ситуациях с вероятным поражением печени и гепатодепрессией целесообразно определение протромбинового времени. При относительно стабильном состоянии повторные исследования проводят не чаще 1 раз в 2 суток или реже. При изменении состояния больного врач назначает исследования, которые считает необходимыми.

Весьма полезными для оценки состояния печени могут быть результаты клинического (общего) анализа крови, исследования мочи — количество пигментов (билирубина и уробилиногена), кала — признаки качества секретиции желчи и усвоения липидов.

Нередко врач сталкивается с проблемой лекарственного поражения печени. Известно прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты, токсическое действие метаболитов лекарств, иммуноаллергическое поражение и феномен идиосинкразии (индивидуальной непереносимости отдельных веществ). Лабораторные критерии позволяют объективно оценить вариант и выраженность лекарственного поражения:

– *цитолизический вариант* — АЛТ > 5 верхних границ референтного интервала (ВГРИ); АЛТ/ЩФ > 5; увеличение железа; увеличение ферритина; увеличение билирубина, преимущественно конъюгированного;

– *холестатический вариант* — ЩФ > 2 ВГРИ; АЛТ/ЩФ < 2; увеличение ГГТП; увеличение холестерина; увеличение билирубина, преимущественно конъюгированного; увеличение желчных кислот в сыворотке;

– *смешанный вариант* — АЛТ > 2 ВГРИ; ЩФ > 2 ВГРИ; $5 < \text{АЛТ} / \text{ЩФ} < 2$; увеличение ГГТП; увеличение холестерина; увеличение билирубина, преимущественно конъюгированного; увеличение СОЭ; увеличение РБ; увеличение γ -глобулинов.

При повышении показателей по основному заболеванию учитывают прирост от уровня до проявлений лекарственного поражения печени.

У больных с хроническим заболеванием печени перед врачом стоит задача определить степень гистологической активности некровоспалительного процесса и склероза печени. Универсальный ответ на повреждение печени — фиброгенез — активный синтез и отложение фибриллярных белков и гликопротеидов (коллагены, ламинин, фибронектин, эластин и другие) в пространстве Диссе. Важнейшие участники фиброгенеза — звездчатые клетки; они — главные продуценты фибриллярных белков, а также матричных металлопротеиназ (ММП), расщепляющих фибриллы, и регуляторных ингибиторов ММП. Соотношение этих процессов определяет исход повреждения печени. Цирроз печени — диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов; финальная стадия хронических заболеваний. Золотым стандартом исследования фиброза и цирроза признан гистологический анализ биоптатов печени. В арсенале КДЛ также имеются прямые индикаторы фиброза, в частности, определение концентрации в крови карбокситерминального пептида, проколлагена I типа, ММП-2 и некоторых других. Однако эти индикаторы не обладают тканевой специфичностью, т. е. увеличиваются при фиброзе и в других органах и тканях.

Кроме того, в клинической практике широко используются расчетные прогностические индексы для определения тяжести и прогноза цирроза печени, в том числе для определения очередности трансплантации печени.

Таблица 14.

Классификация тяжести цирроза печени по Child-Pugh

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Билирубин мг/дл	< 2,0	2-3	> 3,0
Альбумин, г/л	> 35	28-35	< 28
Удлинение протромбинового времени, сек.	1-3	4-6	>6
Асцит	Нет	Легко контролируемый	Плохо контролируемый
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/ Умеренная	Умеренная/ Выраженная

Интерпретация результатов: 5–6 баллов — класс А (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года — 100%; 7–9 баллов — класс В (выраженные нарушения функции пе-

чени); выживаемость в течение года — 80%; 10–15 баллов — класс С (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года — 45%.

Начиная с 2002 г., широко используется числовая шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease), позволяющая объективно оценить состояния пациентов с терминальными заболеваниями печени. Показатель рассчитывается по формуле:

$$\text{MELD} = 9,57 * \ln (\text{креатинин, мг/дл}) + 11,2 * \ln (\text{МНО}) + 3,78 * \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$$

с определенными оговорками. Обычно используют MELD-калькулятор: www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html.

Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD > 18. Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени.

Таблица 15.

Клиническое значение шкалы MELD

Индекс MELD	Период, мес.	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

Для больных до 12 лет была разработана аналогичная шкала PELD:

$$\text{PELD} = 4,80 * \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 18,57 * \ln \text{МНО} - 6,87 * \ln (\text{альбумин, г/дл}) + 4,36 * A + 6,67 * G,$$

где А, если возраст меньше 1 года, = 1, а если больше 1 года, = 0;

G, если физическое развитие (масса, рост) ниже среднего больше чем на 2 стандартных отклонения, = 1, а если меньше, = 0.

Исследование лабораторно-диагностических показателей функционального состояния печени имеет, безусловно, важное клиническое значение, составляет значительный объем работы КДЛ и требует осознанной оптимизации со стороны лечащих врачей.

4.4. Лабораторные маркеры нарушения функции и повреждения почек

Почки абсолютно необходимы для поддержания гомеостаза, поскольку выполняют жизненно важные функции. В основе осуществления этих функций почек лежат 4 процесса:

- гломерулярная фильтрация;
- канальцевая реабсорбция;
- канальцевая секреция;
- синтез веществ в структурах почки.

В настоящее время признано, что даже легкие нарушения структурно-функциональных показателей почек связаны с повышенным риском развития осложнений в других системах органов, а также смертности. Причем, смертельные исходы происходят гораздо чаще вследствие внепочечных осложнений, нежели как исход почечной недостаточности. В последних международных рекомендациях для характеристики функции почек предлагается использовать специфические показатели, характеризующие тот или иной процесс функционирования почек, т. е. скорость клубочковой фильтрации (СКФ), показатели канальцевой реабсорбции или секреции конкретного маркера и некоторые другие. Тем не менее, термин «функция почек» часто используется с точки зрения описания СКФ, поскольку этот показатель считается лучшим глобальным маркером функции почек. Именно на основе СКФ построены во многом диагностические критерии хронической болезни (ХБП) и острого повреждения почки (ОПП), алгоритмы коррекции дозы нефротоксических лекарств. Лабораторная оценка структурных нарушений в рутинной клинической практике основана на общеклиническом анализе мочи и измерении экскреции белка с мочой.

Лабораторные маркеры оценки СКФ

СКФ представляет собой общий объем плазмы, профильтрованной через все функционирующие клубочки за единицу времени. Проблема в том, что прямо измерить СКФ невозможно. В клинике используют методы оценки СКФ, основанные на измерении клиренса вещества. В этом случае СКФ представляет объем плазмы, который может быть полностью очищен от вещества путем клубочковой фильтрации за единицу времени. Для того чтобы точно оценить СКФ, необходимо измерять клиренс «идеального маркера», обладающего рядом важных характеристик. Этот маркер должен иметь постоянную концентрацию в плазме, не метаболизировать-

ся, свободно проходить через клубочковый фильтр, выводиться из плазмы только путем фильтрации в клубочках, в канальцах почек не реабсорбироваться и не секретироваться.

К сожалению, эндогенных веществ, обладающих свойствами «идеального фильтрующегося маркера», нет. В качестве референтных методов, методов золотого стандарта в оценке СКФ используют измерения клиренса экзогенных веществ. Самым точным методом является измерение клиренса инулина. Но это и самый трудоемкий подход. Поэтому в клинической практике и исследованиях используются другие (экзогенные) маркеры и методы расчета клиренса. Маркеры, обычно используемые для измерения СКФ, включают радиофармацевтические препараты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота, меченная хромом 51 ($^{51}\text{Cr-EDTA}$), диэтилентриаминпентауксусная кислота, меченная технецием 99 ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$), 125-меченный йоталамат ($^{125}\text{-йоталамат}$) и рентгеноконтрастные вещества, такие как иогексол и не меченный радиоактивным изотопом йоталамат.

Существует два подхода для прямой оценки СКФ с использованием этих маркеров: методы почечного клиренса и плазменного клиренса. Технология почечного клиренса предполагает классический подход к оценке клиренса: введение экзогенного маркера и взятие несколько раз за определенный промежуток времени мочи и крови. Основной недостаток — необходимость сбора мочи, что может быть затруднено у детей и пожилых людей, у которых часто наблюдаются нарушения мочеиспускания. Это увеличивает риск ошибки, вызванной неполным сбором мочи. Чтобы избежать неудобств и ошибок, связанных со сбором мочи, СКФ рассчитывается по клиренсу маркера из плазмы (плазменный клиренс) после болюсной внутривенной инъекции экзогенного маркера. В этом случае важно использовать корректную методологию расчета клиренса. Измерение СКФ с использованием почечного или плазменного клиренса любого из экзогенных маркеров является инвазивным, громоздким, требующим специализированной аппаратуры и специальных условий для обеспечения безопасности работы, поэтому редко используется в повседневной клинической практике.

В рутинной клинической практике СКФ оценивается с помощью эндогенных маркеров — креатинина и цистатина С.

Наиболее широко используемым эндогенным маркером СКФ является креатинин, выраженный в его сывороточной концентрации или в виде почечного клиренса.

Креатинин — продукт спонтанного превращения креатина и фосфокреатина в мышцах. Количество креатинина, образующегося каждый день у человека, является довольно постоянным и связано с мышечной массой. Креатинин имеет небольшую молекулярную массу (приблизительно 113 Да), свободно фильтруется в клубочках, в канальцах не реабсорбируется и не метаболизирует. Но 10–15% креатинина секретируется в канальцах. Концентрация креатинина зависит от многих факторов: возраст, пол, мышечная масса, диета (употребление большого количества белка приводит к повышению концентрации, а при жесткой вегетарианской диете — к снижению). Внепочечное выделение креатинина через кишечник минимально, но доля его увеличивается в условиях значительного снижения СКФ. Кроме того, в этих условиях увеличивается и секреция креатинина в канальцах, что приводит к занижению концентрации креатинина крови по сравнению со СКФ. Возможно, самое важное, что креатинин в плазме/сыворотке крови может оставаться в пределах референтного интервала до тех пор, пока не будет потеряна значительная доля фильтрационной функции почек. С уменьшением СКФ концентрация креатинина крови увеличивается, но увеличение является нелинейным. Начальное снижение СКФ может не вызывать резкого повышения креатинина. Только после снижения СКФ примерно на половину, концентрация креатинина значительно повышается и в дальнейшем незначительное снижение и без того низкой СКФ приводит к быстрому нарастанию креатинина в крови. Другими словами, концентрация креатинина в крови является специфическим, но не чувствительным маркером снижения фильтрационной способности почек.

Вместе с тем изменения концентрации креатинина в сыворотке конкретного человека в динамике могут использоваться в качестве чувствительного инструмента для выявления изменений функции почек независимо от того, находятся ли результаты в пределах или за пределами референтных популяционных интервалов. В этом случае изменения, превышающие ожидаемые (т. е. вызванные биологическими и аналитическими вариациями), могут указывать на значительное изменение СКФ у пациента.

Следует отметить аналитические проблемы методов измерения креатинина — проблемы специфичности (устойчивости метода к мешающим, интерферирующим факторам) и стандартизации (калибровка метода, позволяющая получать результаты, максимально приближенные к «истинному» значению). Два основных методиче-

ских подхода используются для измерения концентрации креатинина — метод Яффе и ферментативный метод. Метод Яффе менее специфичен, но дешевле и в большинстве случаев дает приемлемые для практических целей результаты. Он широко применяется как в нашей стране, так и за рубежом. Ведущие мировые производители выпускают стандартизованные варианты реагентов на основе метода Яффе. Ферментативные методы аналитически более надежны и хорошо стандартизованы. Основная проблема ферментативных методов — высокая стоимость. Следует подчеркнуть, что результаты измерений концентрации креатинина в одной и той же пробе, полученные разными методами, — Яффе, ферментативными, стандартизованными и не стандартизованными — могут существенно отличаться. У детей концентрация креатинина в сыворотке относительно низкая, что повышает вероятность интерферирующего влияния компонентов, присутствующих в пробах. Если клиника специализируется на лечении пациентов, у которых критически важно иметь надежные значения концентрации креатинина, стоит использовать ферментативные методы.

В реальной клинической практике точные оценки СКФ можно получать, измеряя клиренс креатинина или используя формулы для расчета СКФ по концентрации креатинина в крови.

Оценка СКФ по клиренсу креатинина. Для этого необходимо собрать мочу за определенный промежуток времени (лучше за 24 часа), измерить объем выделенной мочи, концентрацию креатинина в моче и концентрацию креатинина в крови. Тогда клиренс эндогенного креатинина рассчитывается по формуле:

$$КЭК = K_m * MД / K_c,$$

где K_m — креатинин мочи;

K_c — креатинин сыворотки;

$MД$ — минутный диурез.

Чтобы стандартизовать оценку клубочковой фильтрации, клиренс креатинина нормализуют к площади поверхности тела человека, поскольку масса почек пропорциональна площади поверхности тела:

$$КЭК * 1,73 \text{ м}^2 / S = \text{мл/мин.} * 1,73 \text{ м}^2,$$

где $1,73 \text{ м}^2$ — стандартная площадь поверхности тела человека;

S — площадь поверхности тела обследуемого человека, для расчета которой необходимо знать рост и вес человека.

Основные проблемы оценки СКФ по клиренсу эндогенного креатинина:

– завышение СКФ за счет секреции креатинина в канальцах почек и внепочечного выведения через кишечник (приобретает существенное значение при значительном снижении СКФ);

– погрешности сбора мочи — самая серьезная причина ложных результатов.

Собрать всю мочу за строго определенный промежуток времени трудно у детей, особенно у детей с нарушениями процесса опорожнения мочевого пузыря, что встречается часто. А если учесть недостатки измерения объема мочи, тщательности перемешивания собранной мочи, точности данных о весе и росте ребенка, то станет понятна высокая частота ложных результатов клиренса креатинина. Поэтому корректные результаты клиренса креатинина обычно получаются в отсутствие препятствий для полного опорожнения мочевого пузыря и при участии хорошо обученного медицинского персонала, контролирующего весь процесс сбора мочи.

Для преодоления этих недостатков используют расчет СКФ только по концентрации креатинина в крови (pСКФ). Подход основывается на известной обратной зависимости концентрации креатинина плазмы/сыворотки крови от СКФ. Необходимо лишь найти подходящее уравнение, наилучшим образом аппроксимирующее эту зависимость. На сегодня в арсенале лабораторной медицины есть несколько наиболее часто используемых формул для расчета СКФ по концентрации креатина в плазме/сыворотке крови (и много исследовательских формул, проходящих клиническую апробацию). Важно понимать, какую формулу применять. Ответ на этот вопрос решается в зависимости от следующих факторов:

– для какой популяции предполагается применять (взрослые, дети, азиаты);

– для каких целей использовать — оценить СКФ для определения стадии ХБП или для скрининга в общей популяции, или для коррекции дозы лекарственных препаратов;

– какой метод определения креатинина используется.

У взрослых применяются следующие формулы:

Cockcroft — Gault (1976, первая формула): была разработана для быстрой оценки фильтрационной функции пациента с целью коррекции дозы нефротоксических лекарственных препаратов. В настоящее время продолжает использоваться только для этих целей. Для расчета необходимы данные о весе, возрасте и поле пациента. Результаты аппроксимированы для клиренса эндогенного креатинина и выражаются в мл/мин.

MDRD 1999 (получена в исследовании Modification of Diet in Renal Disease Study). Основная формула, которая позволила использовать расчеты СКФ в широкой клинической практике. Для расчета необходимы данные о возрасте и поле человека. Результаты аппроксимированы для СКФ, измеренной по клиренсу иоталамата (iothalamate). Формула уже включает стандартизацию к площади поверхности тела и выражается в мл/мин./1,73 м²

MDRD 2007 — к 2007 г в практику лабораторий вошли методы определения креатинина, стандартизованные к референтному методу (изотопному разведению с масс-спектрометрией). Концентрация креатинина, определяемая этими методами ниже, чем не стандартизованными методами, которые использовались при разработке формулы в 1999 г. Поэтому в 2007 г. в формулу внесли поправочный коэффициент. С этого времени если применяется стандартизованный метод, то необходимо использовать модификацию уравнения MDRD 2007. Если в лаборатории используется не стандартизованный метод, то следует применять уравнение 1999 г. (обратите внимание, что формула Cockcroft — Gault разработана для не стандартизованного метода).

Основной недостаток формул MDRD — занижение результатов СКФ при ее значениях больше 60 мл/мин./1,73 м². Это вызвано тем, что формула была разработана на популяции людей с умеренно сниженной СКФ.

CKD-EPI получена в исследовании Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Study Equation на популяции людей с широким диапазоном значений СКФ и позволяет в большинстве случаев точнее оценивать СКФ, особенно при СКФ более 60 мл/мин./1,73 м². Формула разработана только для стандартизованного метода измерения креатинина. Необходимы данные о возрасте и поле. Именно эта формула рекомендуется для взрослых пациентов. На практике по-прежнему используют обе формулы — и MDRD, и CKD-EPI.

Ограничения для применения формул расчета СКФ:

- нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры);
- выраженный истощение и ожирение (ИМТ < 15 и > 40 кг/м²);
- беременность;
- заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); паралич и квадриплегия;
- вегетарианская диета;

– быстрое снижение функции почек с быстрым изменением концентрации креатинина (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое почечное повреждение);

– необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапия), для определения их безопасной дозы.

Эти ограничения, в первую очередь связанные с выраженными отклонениями мышечной массы и нестабильностью концентрации креатинина в плазме/сыворотке крови, относятся и к уравнениям для расчета СКФ у детей.

Формулы, описанные выше, применяются с 18 лет. Для детей используются другие формулы.

Формула Шварца (Schwartz, 1976 г) была разработана на группе детей от 2 лет с умеренно сниженной СКФ. Концентрация креатинина определялась нестандартизованным методом Яффе, в качестве эталона СКФ применяли расчет клиренса инулина. Кроме креатинина в формуле используется рост ребенка и эмпирический коэффициент. Результаты уже нормализованы к площади поверхности тела и выражаются в мл/мин./1,73 м²:

$$\text{рСКФ} = 0,55 * \text{рост (см)} / \text{Кр (мг/дл)}.$$

В нашей стране концентрацию креатинина выражают не мг/дл, а в мкмоль/л, поэтому формула будет иметь вид:

$$\text{рСКФ} = 0,55 * 88,4 * \text{рост (см)} / \text{Кр (мкмоль/л)}.$$

В дальнейшем авторы модифицировали универсальный коэффициент 0,55 для более корректного использования у детей разных возрастных групп: для доношенных новорожденных — 0,45, для недоношенных — 0,35, для детей в возрасте 2–12 лет и девочек старше 12 лет — 0,55, для мальчиков старше 12 лет — 0,7. Следует отметить, что корректный расчет у детей до 2 лет по этой формуле проблематичен.

После того, как появился стандартизованный метод измерения креатинина, Шварц с коллегами уточнили коэффициент формулы расчета СКФ на основе исследования детей с умеренно сниженной СКФ (SkiD — исследование хронической болезни почек у детей, 2009 г.). Эта формула получила название «прикроватной» (bedside), в ней используется единый коэффициент 0,413:

$$\text{рСКФ} = 0,413 * 88,4 * \text{рост (см)} / \text{Кр (мкмоль/л)}.$$

Эта формула наиболее широко используется в современной клинической практике. Надо только помнить, что она была разра-

ботана для стандартизованного ферментативного метода измерения креатинина.

Последующая модификация формулы Шварца, формула Шварца-Лион (2012 г.) предполагает использование дифференцированного коэффициента: для мальчиков и девочек от 1 года до 13 лет коэффициент 0,368, для мальчиков старше 13 лет (до 18 лет) — 0,413.

Формулы, обсуждаемые выше, плохо оценивают СКФ в области нормальных значений и у людей 18–20 лет. Улучшить точность расчетов в этой области значений СКФ возможно при использовании формул FAS (Ful Age Spectrum, формула для всех возрастов, Pottel, 2012 г.). Авторы предлагают простой алгоритм: до 60 мл/мин./1,73 — использовать формулу Шварца, при более высоких значениях — FAS. Но эти формулы еще не вошли в обыденную клиническую практику. Отдельной нерешенной проблемой является оценка СКФ у новорожденных и детей до 1 года.

Учитывая ограничения применения креатинина и формул на основе креатинина, были разработаны уравнения оценки СКФ на основе цистатина С.

Цистатин С, катионный ингибитор цистеиновой протеазы, продуцируемый с постоянной скоростью всеми ядросодержащими клетками, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется канальцами, но реабсорбируется и метаболизируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев. Считается, что концентрация цистатина С не зависит от возраста, пола и мышечной массы, что делает его потенциально хорошим биомаркером функции почек у детей, особенно у детей с атипичной мышечной массой.

Несколько уравнений были опубликованы как для взрослых, так и для детей. В международных рекомендациях предпочтительной формулой у детей считается формула Шварца (2012 г), полученная на группе детей со СКФ 15–75 мл/мин/1.73м²:

$$\text{Schwartzcys} [\text{мл/мин/1.73м}^2] = 70.67 \times (\text{цистатин С})^{0.93}$$

Однако как и креатинин, цистатин С также имеет свои ограничения и может зависеть от других факторов, таких как ожирение, лечение глюкокортикоидами и дисфункция щитовидной железы. Одно из существенных ограничений широкого использования цистатина С для расчета СКФ — плохая стандартизация методов измерения цистатина.

Основное применение формул на основе цистатина — расчет СКФ в ситуациях, когда рСКФ по креатинину затруднен.

Разработаны и сочтенные формулы с использованием креатинина и цистатина С.

Арифметические средние из расчетов СКФ по креатинину и цистатину С улучшают точность оценки СКФ. Такой подход имеет практические преимущества по сравнению с комплексными уравнениями (когда в одно уравнение включены и креатинин, и цистатин).

Какие бы формулы не использовались, следует помнить, что рСКФ отражает клубочковую фильтрацию не конкретного человека, а усредненного человека определенного возраста, пола, веса и т. д. Точность оценки чаще всего не превышает $\pm 30\%$ по сравнению с референтными методами.

Несмотря на все недостатки, креатинин сыворотки остается основным критерием для определения рСКФ в клинической медицине сегодня и, вероятно, останется в обозримом будущем.

Таким образом, главная задача для врачей и сотрудников лабораторий состоит в том, чтобы признать потенциальные факторы, влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке, и понимать, когда необходимо использовать альтернативные методы измерения для лучшей оценки СКФ.

Практичный подход на сегодня:

1. Первичное исследование с использованием формулы Шварца по креатинину.

2. В ситуациях, где корректное использование креатинина невозможно — использование формулы на основе цистатина С.

3. Расчет клиренса эндогенного креатинина со сбором мочи может дать достаточно корректные результаты при отсутствии патологии, приводящей к неполному опорожнению мочевого пузыря, при строгом контроле за сбором мочи.

3. При необходимости получения точных значений (например, для коррекции дозы некоторых химиотерапевтических препаратов) — применение референтных методов с расчетом клиренса экзогенных маркеров.

Место мочевины в оценке СКФ

Мочевина свободно фильтруется в клубочках почек, в канальцах не секретируется, но почти половина профильтрованной мочевины реабсорбируется. Снижение СКФ, безусловно, сопровождается повышением концентрации мочевины в плазме/сыворотке крови. Но есть много других состояний, первично не сопровождающихся снижением СКФ, при которых концентрация мочевины существенно

увеличивается. Поэтому мочевины не используется как специфический маркер нарушения СКФ. Примеры соотношения концентрации мочевины и креатинина приведены ниже.

Концентрация мочевины в плазме возрастает, а концентрация креатинина в норме:

1. Дегидратация.

2. Снижение перфузии почек:

– гиповолемия;

– системная гипотензия;

– сердечная недостаточность (без снижения СКФ).

3. Высокая скорость метаболизма белка и образования азота:

– увеличенное поступление белка, в том числе при парентеральном питании;

– кровотечение в желудочно-кишечном тракте и всасывание продуктов деградации;

– катаболические состояния (травма, сепсис, лечение глюкокортикоидами).

Концентрация мочевины в норме, а концентрация креатинина снижена:

– снижение мышечной массы.

Концентрация мочевины в плазме диспропорционально выше, чем увеличение концентрации креатинина:

– прerenальные механизмы развития острого повреждения почек вследствие нарушения гемодинамики и перфузии почек.

Основное применение в клинической практике — дополнение к креатинину при дифференциальной диагностике причин острого повреждения почки, оценка заместительной почечной терапии (гемодиализа), оценка тяжести состояния — входит состав многих угрозомерических шкал, так как отражает и состояние гемодинамики, и катаболических процессов, и водного обмена. Еще один повод измерить концентрацию мочевины — подозрение на наследственную патологию ферментов цикла мочевины.

Протеинурия — повышенное выделение белка с мочой — один из важнейших маркеров повреждения структуры почек. Но протеинурия не только маркер повреждения, но и важный патофизиологический компонент повреждения структуры почек. У людей с хроническим заболеванием почек (ХБП) сила связи между протеинурией и скоростью прогрессирования до терминальной стадии заболевания почек настолько сильна, что протеинурия теперь включена в диагностику и стадирование ХБП, в оценку риска вне-

почечных осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистого риска. Протеинурия также все чаще признается как модифицируемый риск-фактор. Есть доказательства того, что величина снижения протеинурии, достигнутая после начала лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, предсказывает прогрессирование хронического заболевания почек.

Корректная клиническая оценка протеинурии требует понимания важных особенностей исследования, которые в первую очередь определяются целью проведения измерения интенсивности выделения белка с мочой у человека — будь то скрининг, диагностика, мониторинг прогрессии заболевания, оценка риска внепочечных осложнений, оценка эффективности лечения, эпидемиологические исследования. Это во многом будет определять особенности алгоритма выявления протеинурии: какой метод измерения применять, что измерять (общий белок, альбумин и/или другие специфические белки), в какой порции мочи проводить измерение.

В нормальных условиях с мочой теряется очень мало белка. Это связано с высокой избирательностью гломерулярного фильтрационного барьера, который не пропускает белки за счет размеров пор и отрицательного заряда базальной мембраны. Белки с большой молекулярной массой (более 70–100 кДа), например, иммуноглобулины, не проходят гломерулярный барьер, белки со средней молекулярной массой (40–66 кДа) проходят в небольшом количестве и значительно легче преодолевают барьер низкомолекулярные белки (< 20–30 кДа). Прошедшие в ультрафильтрат белки (с низкой и средней молекулярной массой) почти полностью реабсорбируются и деградируют в клетках эпителия канальцев. В итоге лишь незначительная часть белков ультрафильтрата плазмы выделяется с мочой. Дополнительно в мочу секретируются белки канальцев. Самый значимый секреторный белок — белок Тамма-Хорсфалла, который составляет от трети до половины всех белков мочи. Таким образом, белок мочи представлен альбумином, низкомолекулярными глобулинами плазмы (ретинол-связывающий глобулин, β 2-микроглобулин, легкие цепи иммуноглобулина, лизоцим), уромодулином — белком Тамма-Хорсфалла и некоторыми другими белками канальцев.

Количество экскретируемого с мочой белка варьирует в зависимости от возраста и размера ребенка, а также от способов выражения экскреции белка. У новорожденных экскреция белка с мочой выше из-за сниженной реабсорбции белка в канальцах и достигает

300 мг/м²/сут. С возрастом выделение белка прогрессивно снижается до уровня менее чем 150 мг/м²/сут. (табл. 14). Протеинурия нефротического диапазона определяется как > 40 мг/м²/ч или > 50 мг/кг/сут., или > 1000 мг/м²/сут., или > 2,5 г/сут.

Таблица 16.

Выделение белка с мочой у детей

Компонент мочи	Возраст, мес.		
	До 6 мес.	От 6 до 24	Старше 24
Белок общий	< 240-300 мг/м ² /сут.	<4 мг/м ² /ч <100 мг/м ² /сут. <150 мг/сут.	
БКС	Нет данных	<50 мг/ммоль	<20 мг/ммоль
АКС	Нет данных	Нет данных	< 30 мг/сут. < 3,4 мг/ммоль

Примечание: БКС — белок-креатининовое соотношение; АКС — альбумин-креатининовое соотношение.

По механизму развития протеинурии принято разделять на следующие типы (рис. 28):

1. **Клубочковая (гломерулярная) протеинурия** как следствие нарушения гломерулярного барьера и увеличения поступления белков плазмы в ультрафильтрат. Клубочковая протеинурия может быть селективной и неселективной. Селективная протеинурия — увеличение проницаемости барьера для белков средней молекулярной массы, что сопровождается повышенным выделением альбумина с мочой. Считается, что такое избирательное увеличение проницаемости связано с небольшим увеличением размеров/диаметра пор и уменьшением отрицательного заряда на их поверхности. Обнаружение повышенного выделения альбумина является ранним признаком повреждения клубочкового фильтра. При повреждении клубочка, сопровождающегося более существенным увеличением размеров пор, гломерулярный барьер становится проницаем для белков высокой молекулярной массы (например, иммуноглобулинов), и с мочой увеличивается выделения белков различной молекулярной массы, т. е. развивается клубочковая неселективная протеинурия.

2. **Канальцевая (тубулярная) протеинурия** развивается при нарушении способности клеток эпителия проксимальных канальцев реабсорбировать белки, прошедшие клубочковый фильтр, или внутриклеточные белки эпителия, высвобождающиеся при повреж-

дении, например, нефротоксическими препаратами. Повреждение дистальных канальцев сопровождается высвобождением белка Тамма-Хорсфалла и л-глутатион-S-трансферазы. Кроме того, при снижении числа нефронов, белки не успевают реабсорбироваться в канальцах. В результате таких причин развивается умеренная протеинурия за счет повышенного выделения белков низкой молекулярной массы. Следует отметить, что и выделение альбумина может увеличиваться, так как снижается его реабсорбция.

3. **Смешанная почечная протеинурия** — результат сочетанного нарушения процессов фильтрации и реабсорбции белков и увеличение выделения с мочой разнообразных белков.

4. **Перегрузочная протеинурия** (преренальная, протеинурия переполнения) — следствие значительного повышения концентрации в плазме белков, относительно свободно фильтрующихся через клубочковый фильтр (легкие цепи иммуноглобулинов, миоглобин, димеры гемоглобина).

5. **Постренальная протеинурия** — повышенное выделение белка с мочой вследствие секреции в нижних мочевыводящих путях, чаще всего как результат воспаления и кровотечения.

Кроме стойкой патологической протеинурии, основные механизмы которых рассмотрены выше, выделяют функциональную протеинурию. Такие протеинурии носят транзиторный, преходящий характер. Обусловлена временным увеличением фильтрации белков сыворотки крови в ответ на сильные внешние раздражения — необычные статические и динамические нагрузки, повышенная мышечная работа, лихорадка, интоксикация. В педиатрии особое значение имеет ортостатическая (юношеская) протеинурия, проявляется при нахождении в вертикальном положении и исчезает в горизонтальном положении.

Золотым стандартом определения интенсивности экскреции белка с мочой является определение белка количественным методом в моче, собранной за сутки. Но здесь мы опять сталкиваемся с проблемой качества сбора суточной мочи, особенно у детей (см. оценку СКФ). Кроме того, суточная экскреция белка может значительно меняться день ото дня, а также зависит от диеты, физической активности и веса.

В качестве метода скрининга на наличие протеинурии чаще всего используют разовую порцию мочи с применением метода сухой химии, так называемых мочевых тест-полосок. В этом случае результатом исследования будет концентрация белка, выражен-

ная в виде количества «+» или в г/л мочи. Тест-полоски выявляют в основном альбумин, низкомолекулярные и высокомолекулярные белки практически не определяются. Это полуколичественная методика; примерные значения концентрации белка представлены в таблице 17.



Рис. 28. Виды протеинурии

Таблица 17.

Примерные значения концентрации белка в зависимости от интенсивности окраски тестового поля мочевой полоски

Отрицательный	До 0,15 (0,1) г/л
Следы	0,15 (0,1) г/л
1+	0,3 г/л
2+	1,0 г/л
3+	3,0 г/л
4+	20 г/л

Методика легка в исполнении как в ручном варианте с визуальной оценкой, так и с использованием автоматизированных считывающих устройств. Следует помнить, что возможно получение ложных положительных и отрицательных результатов. Основные причины ложноположительных результатов: концентрированная моча, щелочная рН мочи макрогематурия, контаминация вагинальными выделениями, попадание в мочу антисептиков (например, хлоргексидина, бензалкония) и антибиотиков (например, пенициллинов). Ложноотрицательные результаты возможны в очень разбавленной моче, в моче с кислой рН, при альбуминурии не более 100 мг/л или при повышенном выделении низкомолекулярных белков.

Считается, что при исследовании разовой порции мочи возможно достаточно точно прогнозировать наличие или отсутствие повышенного выделения белка с мочой за сутки. Количественная оценка выделенных клеток и химических аналитов, в том числе белков, традиционно дается на литр мочи. Чтобы свести к минимуму влияние эффектов концентрирования и разбавления мочи, изменения внутрипочечной гемодинамики на концентрацию аналитов, рекомендуется относить результаты к аналиту, не зависящему от объема мочи, скорость выведения которого в сутки постоянна. Таким аналитом является креатинин. В разовой порции мочи измеряют концентрацию белка количественным методом и креатинина и рассчитывают отношение измеренной концентрации белка в мг или г на ммоль креатинина (белок-креатининовое соотношение — БКС). При использовании БКС сбор 24-часовой мочи для выявления протеинурии в большинстве случаев не требуется (табл. 16). Это в первую очередь относится к обследованию детей в общей педиатрической практике, у которых нет диагностированного заболевания почек. Значение БКС > 200 мг/ммоль соответствует нефротическому уровню протеинурии.

Такой же подход применяется при оценке экскреции альбумина с мочой — рассчитывается отношение концентрации альбумина к концентрации креатинина в разовой порции (альбумин-креатининовое соотношение — АКС). Референтные значения АКС приведены в таблице 16. Величину АКС < 1 мг/ммоль креатинина оценивают как «нормальное», а от 1–3 мг/ммоль креатинина — как область «высокой нормы». Стойкое умеренное повышение АКС от 3 до 30 мг/ммоль креатинина, или выделение альбумина от 30 до 300 мг/сут. (ранее называемое микроальбуминурией) расценивается как ранний признак повреждения клубочкового фильтра.

Следует учитывать вариацию выделения белка с мочой в течение суток. Поэтому обнаружение протеинурии по БКС или АКС в случайной разовой порции мочи требует подтверждения в первой утренней порции, поскольку на ее составе не сказываются особенности пищевого режима в течение дня и физическая активность.

В том случае, если терапевтические решения, например, об использовании препаратов высокого риска, принимаются при небольших изменениях протеинурии, требуется измерение экскреции белка за сутки при строгом контроле за сбором мочи.

Таким образом, алгоритм выявления протеинурии в общей педиатрической практике может быть кратко описан следующим образом (в зависимости от клинической картины и результатов других исследований этот алгоритм корректируется лечащим врачом):

1. Первый этап — разовая порция мочи, метод измерения — мочевые тест-полоски. Получение результата 1+ требует подтверждения с измерением БКС в первой утренней порции мочи (если на первом этапе уже использовалась первая утренняя порция, то измерение БКС проводится в той же пробе).

2. Второй этап — измерение БКС. При получении результата < 20 мг/ммоль (< 50 мг/ммоль у детей от 6 мес. до года) следует отвергнуть предположение о наличии протеинурии. Если БКС ≥ 20 мг/ммоль (≥ 50 мг/ммоль у детей от 6 мес. до года), то необходимы повторные измерения для подтверждения стойкой протеинурии и другие исследования для выяснения причины протеинурии. Для подтверждения стойкой протеинурии требуется, чтобы положительный результат БКС определялся как минимум в двух из трех исследованных с интервалом примерно 2 недели проб мочи.

3. При подозрении на ортостатическую протеинурию неоднократно измеряют БКС в первой утренней и в вечерней порциях мочи. Ортостатическая протеинурия подтверждается, если неоднократные БКС в утренней пробе < 20 мг/ммоль, а в вечерней ≥ 20 мг/ммоль. Естественно, диагноз ортостатической протеинурии устанавливают при отсутствии других признаков заболеваний почек, сопровождающихся протеинурией.

У взрослых большое значение предается выявлению низкоуровневой альбуминурии, в первую очередь как АКС ≥ 3.4 мг/ммоль, для ранней диагностики повреждения клубочков, оценки прогрессии хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистого риска. Предлагаемый механизм заключается в том, что альбуминурия является ранним маркером эндотелиального повреждения и отражает глобальную эндотелиальную дисфункцию на уровне клубочков.

Важность выявления низкого уровня альбуминурии у детей не ясна, и отсутствуют надежные эпидемиологические данные, связывающие низкоуровневую альбуминурию у детей с долгосрочными почечными или сердечно-сосудистыми исходами, за исключением детей с сахарным диабетом 1 типа (СД). Во многом это связано с тем, что у детей врожденные аномалии (например, дисплазия почек и уретральные клапаны) являются наиболее частой причиной ХБП. У детей с врожденными пороками доля альбумина в моче намного ниже, чем при повреждении клубочков, особенно при скорости клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин./1,73 м².

У детей с СД со стажем заболевания 3–5 лет выявление низкоуровневой альбуминурии является важным для ранней диагностики диабетической нефропатии. Предпочтительным является измерение АКС в первой утренней порции мочи.

При описании способов оценки СКФ и протеинурии мы неоднократно обсуждали проблемы, связанные со сбором суточной мочи. Можем ли мы оценить качество собранной мочи для корректной интерпретации результатов? Предложено несколько простых способов, основанных на измерении количества креатинина в собранной моче.

1. Определяют отношение измеренного количества креатинина в собранной моче к предполагаемому количеству креатинина в суточной моче. Предполагаемое количество креатинина (в мг) рассчитывается как:

вес(кг) * 24 (мужчины);

вес(кг) * 21 (женщины)

Далее определяют отношение креатинина измеренного (мг/сутки) к предполагаемому. При значении этого соотношения $< 0,6$ считают, что были потери мочи, при значениях $> 1,4$, наоборот, собрано больше мочи.

2. Креатинин, выделяющийся за сутки с мочой, составляет 20–25 мг/кг у мужчин и 15–20 мг/кг женщин. Если в собранной моче креатинин < 10 мг/кг и > 25 мг/кг констатируют значимую погрешность при сборе мочи. Поскольку в наших лабораториях креатинин в моче выражают в ммоль, а не в мг, то пороговые значения будут $< 0,09$ ммоль/кг и $> 0,221$ ммоль/кг.

У детей пороговые значения близки к указанным выше — $< 0,09$ ммоль/кг. Для надежности предложено использовать порог $< 0,07$ ммоль/кг. Корректная интерпретация результатов исследования протеинурии и клиренса эндогенного креатинина в таких пробах не представляется возможной.

Заключение

Материал, представленный в настоящем пособии, безусловно, нельзя считать исчерпывающим, отражающим все разделы и в полном объеме. Однако освоение этого материала может и должно стать отправной точкой овладения необходимыми знаниями крайне важной для врача любой специальности клинической лабораторной диагностики. Многолетний опыт авторов свидетельствует, что без понимания общих вопросов этой сложной и обширной дисциплины невозможно правильно использовать частные факты и достижения лабораторной медицины в клинической практике. В связи с этим в пособии сделан акцент на общую методологию. Именно такой подход от общего к частному открывает возможность для будущего специалиста понять и усвоить верный путь в поиске оптимального диагностического решения. Несмотря на впечатляющее внедрение в медицину достижений науки и технологий, она по-прежнему не имеет универсальных готовых рецептов для деятельности врача и представляет значительный простор для профессионального творчества. Знания в области клинической лабораторной диагностики создают для этого надежные предпосылки.

Контрольные вопросы для самоподготовки

1. Особенности лабораторно-диагностических исследований в клинической практике.
2. Цель клинической лабораторной диагностики как клинической дисциплины.
3. Особенности получения диагностической информации при лабораторных исследованиях.
4. Современные требования к лабораторно-диагностическим тестам.
5. Особенности объектов клинико-лабораторных исследований.
6. Задачи клинико-лабораторных исследований.
7. Отличия референтных интервалов и пороговых значений как инструментов постаналитической интерпретации результатов исследований.
8. Значение индекса индивидуальности в интерпретации результатов клинико-лабораторных исследований.
9. Требования к назначениям клинико-лабораторных исследований.
10. Показатели диагностической информативности лабораторных тестов.
11. Преаналитические требования и их роль в клинико-диагностическом процессе.
12. Особенности ликвора как материала для клинико-лабораторных исследований.
13. Клинико-диагностическое значение эритроцитарных индексов.
14. Определение активности ферментов в практике клинико-лабораторных исследований.
15. Интегральные тесты оценки системы гемостаза.
16. Общий алгоритм оценки расстройств гемостаза.
17. Роль молекулярно-генетических исследований в гематологии.
18. Клинико-диагностическое значение исследования концентрации в крови глюкозы.
19. Клинико-диагностическое значение исследования концентрации в крови гликированного гемоглобина.
20. Клинико-диагностическое значение исследования концентрации в крови лактата.

21. Лабораторные маркеры гиперлипидемии и дислипидемии.
22. Концентрация общего белка и альбумина: общее и особенности в клинико-диагностической информативности
23. Клинико-диагностическое значение определения концентрации мочевой кислоты.
24. Клинико-лабораторные критерии оценки воспаления.
25. Лабораторные индикаторы признаков воспаления.
26. Белки острой фазы в лабораторной оценке воспаления.
27. Лабораторная оценка синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса.
28. Лабораторные индикаторы синдромов поражения печени.
29. Лекарственное поражение печени: лабораторно-диагностические критерии.
30. Лабораторные критерии оценки цирроза печени.
31. Лабораторные маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации.
32. Виды и механизмы развития протеинурии.
33. Лабораторные критерии гиперпротеинурии.

Примеры оценочных средств (тесты)

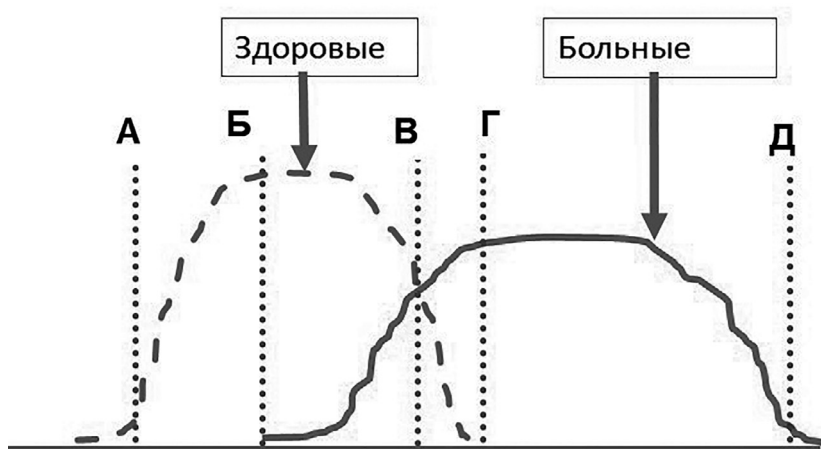


Рис. 29. Распределение значений лабораторного теста у здоровых и больных людей. Пунктирными линиями обозначены возможные пороговые значения (уровни cut-off)

Вопрос 1.

Используя рисунок 29, отметьте наилучшее расположение линии cut-off для теста, использующегося как «подтверждающий наличие заболевания тест»:

- А.
- Б.
- В.
- Г.
- Д.

Вопрос 2.

Используя рисунок 29, отметьте наилучшее расположение линии cut-off для теста, использующегося как «скрининговый тест»:

- А.
- Б.
- В.
- Г.
- Д.

Вопрос 3.

Используя рисунок 29, отметьте расположение линии cut-off для теста с оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности:

- А.
- Б.
- В.
- Г.
- Д.

Вопрос 4.

Используя рисунок 29, отметьте расположение линии cut-off соответствующее наиболее высокой диагностической чувствительности теста:

- А.
- Б.
- В.
- Г.
- Д.

Вопрос 5.

Используя рисунок 29, отметьте расположение линии cut-off соответствующее наиболее высокой диагностической специфичности теста:

- А.
- Б.
- В.
- Г.
- Д.

Вопрос 6.

Фильтрационную функцию почек характеризует:

- А) клиренс эндогенного креатинина;
- Б) осмолярность мочи;
- В) относительная плотность мочи;
- Г) уровень общего белка крови.

Вопрос 7.

Обнаружение эритроцитарных цилиндров характерно для:

- А) острого гломерулонефрита;
- Б) хронического вульвовагинита;

- В) острого цистита;
- Г) острого пиелонефрита.

Вопрос 8.

Селективная протеинурия определяется для оценки функционального состояния:

- А) почечных клубочков;;
- Б) дистальных канальцев почек
- В) петель Генле;
- Г) чашечно-лоханочной системы.

Вопрос 9.

MCV (mean corpuscular volume) — средний объем эритроцита может быть увеличен при:

- А) алкоголизме;
- Б) диффузных поражениях печени;
- В) Макроцитаной анемии;
- Г) мегалоцитарных анемиях;
- Д) При всех перечисленных состояниях.

Вопрос 10.

MCH (mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците:

- А) снижено при железодефицитных анемиях;
- Б) увеличено при мегалобластических анемиях;
- В) увеличено при внутрисосудистом гемолизе;
- Г) увеличение показателя может отражать погрешности на преаналитическом этапе исследования;
- Д) Все перечисленное верно.

Вопрос 11.

К индикаторным ферментам относятся:

- А) АСТ;
- Б) факторы свертывания;
- Г) ренин;
- Д) лизоцим.

Вопрос 12.

В качестве материала для цитологического исследования используется:

А) материал, полученный при аспирационной пункции тонкой иглой;

Б) материал, полученный при бронхоскопии, катетеризации бронхов, эзофаго-, гастро-, дуодено-, лапаро-, ректоромано-, колоно-, цистоскопии;

В) биопсийный и операционный материал (в виде мазков отпечатков);

Г) эксфолиативный материал;

Д) Все перечисленное верно.

Вопрос 13.

Индикаторы гепатодепрессии:

А) увеличение активности АСТ;

Б) увеличение активности ЛДГ;

В) удлинение протромбинового времени;

Г) укорочение протромбинового времени.

Вопрос 14.

При токсическом поражении печени характерно:

А) значительное преобладание активности АЛТ над АСТ в сы-
воротке крови;

Б) значительное преобладание активности АСТ над АЛТ;

В) увеличение активности неспецифической холинэстеразы;

Г) Увеличение концентрации АФП.

Вопрос 15.

Для расчета скорости клубочковой фильтрации у детей приме-
няют формулу:

А) MDRD;

Б) cockcroft — Gault;

В) CKD-EPI;

Г) прикроватная формула Шварца (bedside Schwartz, 2009);

Д) ни одна из вышеперечисленных формул не используется у
детей.

Ответы

1. Г	4. Б	7. А	10. Д	13. В
2. Б	5. Г	8. А	11. А	14. Б
3. В	6. А	9. Д	12. Д	15. Г

Список сокращений

AUC	– площадь под ROC-кривой = диагностическая эффективность
CD	– кластеры дифференцировки
Cut-off	– уровень отсечения (уровень разделения)
НСТ	– гематокрит
АДФ	– аденозиндифосфат
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АНС	– анализ алкоголя и наркотических средств
АПТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
АПТИ	– аспирационная пункция тонкой иглой
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТ III	– антитромбин III
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БАВ	– биологически активные вещества
БОФ	– белки острой фазы
ВА	– волчаночный антикоагулянт
ВГРИ	– верхняя граница референтного интервала
ВТЭ	– венозная тромбоэмболия
ВТЭ	– внутрисосудистая тромбоэмболия
ГГ	– гипергликемия
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Д-Д	– Д-димер
ДЗ(-)	– диагностическая значимость отрицательных результатов
ДЗ(+)	– диагностическая значимость положительных результатов
ДС	– диагностическая специфичность
ДЧ	– диагностическая чувствительность
ДЭ	– диагностическая эффективность
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КДЗ	– клинико-диагностическое значение
КДЛ	– клинико-диагностическая лаборатория
КК	– креатинкиназа
КЛД	– клиническая лабораторная диагностика
КОС	– кислотно-основное состояние
КТА	– клинико-токсикологический анализ
КФ	– кислая фосфатаза
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП	– липопротеиды промежуточной плотности
МНО	– международное нормализованное отношение
НАД,	– окисленный и восстановленный
НАДН	– никотинамидадениндинуклеотид
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
НЭЖК	– неэстерифицированные жирные кислоты (свободные жирные кислоты)
ОБ	– общий белок (общее содержания белка в сыворотке/плазме)
ОБМ	– основной белок миеллина
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	– острое повреждение почек
ПАВ	– психоактивные вещества
ПВ	– протромбиновое время
ПВК	– пировиноградная кислота
ПКТ	– прокальцитонин
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПрС	– протеин С
ПрS	– протеин S
ПСП	– пресепсин
ПТИ	– протромбиновый индекс (устаревший показатель)
РАО	– реанимационно-анестезиологическое отделение
РИ	– референтный (референсный) интервал
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
С3, С4	– фрагменты комплемента
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	– спинномозговая жидкость
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССВО/ССВР	– синдром системного воспалительного ответа/реакции
Т3	– трийодтиронин
Т4	– тироксин
ТЛМ	– терапевтический лекарственный мониторинг
ТЦ	– тромбоциты
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЦРБ	– центральная районная больница
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЩФ	– щелочная фосфатаза

Список рекомендуемой литературы

Учебники

1. Клиническая лабораторная диагностика : в 2 т. Т. 1 / под ред. профессора В. В. Долгова. – М. : ООО «Лабдиаг», 2017. – 464 с.
2. Клиническая лабораторная диагностика : в 2 т. Т. 2 / под ред. профессора В. В. Долгова. – М. : ООО «Лабдиаг», 2018. – 624 с.

Учебные пособия

1. Клиническая лабораторная диагностика. В 2 т. Национальное руководство [Текст] : учебное пособие / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т.1. – 928 с.
2. Клиническая лабораторная диагностика. В 2 т. Национальное руководство [Текст] : учебное пособие / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т.2. – 808 с.
3. Диагностическое значение лабораторных исследований. Учебное пособие/ Вялов С. С. Издатель : МЕДпресс-информ, 2016.– 320 с.
4. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / Кишкун А.А. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010 – 276 с.
5. Лабораторная диагностика цирроза печени. Учебное пособие/ В.В. Базарный и соавт. – Екатеринбург : УГМУ, 2018.– 45 с.
6. Клинико-лабораторный анализ мочи и биологических жидкостей / Н.А. Бранзел ; пер. с англ. Под ред. А.М. Иванова, В.В. Базарного, А.Ю. Золотарева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 600 с.: ил.

Дополнительная литература

1. Миронова И. И., Романова Л. А., Долгов В. В. Общеклинические исследования. Моча, кал, ликвор, эякулят – Триада, 2012.
2. Луговская С. А. Гематологический атлас. – Тверь: Триада, 2018.
3. Томилов А. Ф., Базарный В. В. Цитологическая диагностика болезней крови. – Екатеринбург, 2017.– 121 с.
4. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Руководство для врачей / под ред. А. И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 696 с.
5. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышиникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2016.– 736 с.
6. Козлов А. В. Анализ мочи: руководство для врачей / А. В. Козлов – Москва : СИМК, 2019. – 256 с. – Серия «Школа профессора».
7. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Том 2. Клинико-биохимические исследования. Иммунологические исследования. Под редакцией В.В.Меньшикова. – М., Лабора. 2009. – 304 с.
8. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К.Хиггинс пер. с англ. Под ред. Проф. В.Л.Эмануэля. – 7 изд. – М. : Лаборатория знаний, 2017. – 592 с. : ил.

Учебное издание

Сергей Васильевич Цвиренко
Владимир Викторович Базарный
Леонид Иосифович Савельев
Григорий Анатольевич Цаур
Лариса Георгиевна Полушина
Ольга Васильевна Ледянкина
Тимур Халюрович Уразаев

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧА

Руководство для студентов, осваивающих,
образовательные программы специалиста
по клинической медицине

ISBN 978-5-89895-901-2

Редактор Е. Бортникова
Корректор И Мокрушина
Дизайн, верстка И. Иванов

Изображение обложки взято из открытых источников Интернета

Подготовлено в печать:
ООО «Информационно-издательский центр «Знак качества»
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.
Тел.: +7 (980) 908-01-51
E-mail: pressa-znakk@mail.ru
www.zkachestva.com

Подписано в печать 15.02.2023. Формат 60 × 84/16.
Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. лист 10,1.
Тираж 100 экз. Заказ № 1302.