

К. Хиггинс

РАСШИФРОВКА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ



ЛАБОРАТОРИЯ

ПИЛОТ

РАСШИФРОВКА
КЛИНИЧЕСКИХ
ЛАБОРАТОРНЫХ
АНАЛИЗОВ

Understanding Laboratory Investigations

*A Guide for Nurses, Midwives
and Healthcare Professionals*

Third Edition

Chris Higgins MSc FIBMS DMLM

К. Хиггинс РАСШИФРОВКА
КЛИНИЧЕСКИХ
ЛАБОРАТОРНЫХ
АНАЛИЗОВ

7-е издание (электронное)

Перевод с английского
Е. К. Вишневской

под редакцией
проф. В. Л. Эмануэля



Москва Лаборатория
знаний
2016

УДК 616-07
ББК 53.4
Х42

Перевод с английского Е. К. Вишневецкой

Хиггинс К.

Х42 Расшифровка клинических лабораторных анализов [Электронный ресурс] / К. Хиггинс ; пер. с англ. ; под ред. проф. В. Л. Эмануэля. — 7-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 592 с.). — М. : Лаборатория знаний, 2016. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-00101-437-9

Предлагаемая книга — новое издание знаменитого руководства. В нем рассмотрены основные биохимические и гематологические тесты, анализы при переливании крови, микробиологические и генетические исследования, указаны нормы, симптомы и вероятные причины нарушений. Все главы значительно переработаны и включают современные данные. Добавлен раздел по медико-генетическим исследованиям, в том числе скринингу заболеваний новорожденных. Издание снабжено подробным предметным указателем, в конце каждой главы приведена актуальная литература, включающая англоязычные и русскоязычные печатные и электронные ресурсы и ГОСТы.

Книга написана для среднего медицинского персонала, но может быть полезной и другим работникам здравоохранения, студентам медицинских специальностей и широкому кругу читателей, интересующихся своим здоровьем.

УДК 616-07
ББК 53.4

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс ; пер. с англ. ; под ред. проф. В. Л. Эмануэля. — 7-е изд. — М. : Лаборатория знаний, 2016. — 589 с. : ил. — ISBN 978-5-906828-47-7.

Приведенные в книге показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов настоятельно рекомендуются сверять с информацией их производителей и соотносить с клиническими процедурами. Авторы, редакторы и издатель не несут никакой юридической ответственности за любые содержащиеся в тексте и иллюстрациях ошибки или упущения.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-00101-437-9

Все права защищены. Авторизованный перевод издания на английском языке, опубликованного John Wiley & Sons Limited. Ответственность за точность перевода лежит исключительно на «Лаборатория знаний», и John Wiley & Sons Limited не несет ответственности за это. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения правообладателя оригинальной работы, John Wiley & Sons Limited.

© 2000 by Blackwell Science Ltd

© 2007 by Blackwell Publishing Ltd

© 2013 by John Wiley & Sons Ltd

© Перевод, оформление, Лаборатория знаний, 2004, 2006, 2008, 2010, 2011, 2014, 2016

Предисловие научного редактора к 7-му русскому изданию

Эпиграфом к седьмому изданию монографии Хиггинса можно считать прозорливые слова великого Луи Пастера: *«Я закливаю вас, заботьтесь об этих священных жилищах, которые выразительно называют лабораториями. Требуйте, чтобы число их множилось и чтобы их оснащали. Эти храмы будущего богатства и благосостояния, отсюда человечество взроslеет, набирает силы и становится лучше».*

Бурное развитие лабораторных технологий по оценке свойств и состава биологических материалов дает одно из оснований смены парадигмы *«Medicina ars nobilissima»* («Медицина — высочайшее из искусств») на позицию, высказанную терапевтом Ослером: «Медицина — это наука неопределенности и искусство вероятности», поскольку именно лабораторная диагностика, благодаря своей объективности и информативности, позволяет уменьшить клиническую неопределенность и обеспечить правильность диагностики заболеваний».

Лабораторная медицина является трансляционной и формирует базу для доказательной, персонифицированной и профилактической медицины. Вектор развития лабораторной медицины направлен на сочетание геномики в ее биохимическом обрамлении, биофизики как основополагающей характеристики биологических объектов и методов медицинской информатики как единой платформы познания неисчерпаемой тайны мироздания — Человека. Лаборатория сегодня — это диагностическое отделение учреждения здравоохранения, в котором исследования разнообразных биопроб *in vitro* формируют лабораторные симптомы, синдромы и нередко — диагноз.

Наряду с технологической модернизацией лечебно-диагностического процесса в настоящее время происходит изменение организации медицинской помощи с перераспределением обязанностей и увеличением роли средних медицинских работников.

В области лабораторной диагностики все большее распространение получают так называемые средства «диагностики в месте лечения». Как правило, это портативные технические устройства, которыми пользуется клинический персонал, пре-

жде всего медицинские сестры, самостоятельно выполняющие лабораторные исследования.

Такое приближение медицинских работников к проведению лабораторных исследований требует и более глубокой эрудиции в области лабораторной медицины в целом, поскольку во многих областях медицина по мере развития лабораторных и инструментальных технологий из искусства избранных становится наукой одаренных!

Представляя читателям новое издание книги Хиггинса, выражаем уверенность в том, что повышение квалификации в области лабораторной медицины повысит авторитет клинического персонала и будет способствовать улучшению качества медицинской помощи в целом, ибо ВОЗ справедливо констатировала, что качество медицинской помощи не может быть выше качества полученного образования.

Необходимо предупредить читателя, что автор нередко апеллирует к организации лабораторного обеспечения, принятой в Великобритании, а также приводит их нормальные (референтные) значения тех или иных лабораторных параметров. Мы не комментируем возникающие различия, если они не носят принципиальный характер и не нарушают основополагающее правило всей медицинской деятельности «Не навреди (пациенту)». Для коррекции такой информации обращаем читателей к отечественным изданиям, которые приводим в рубрике «Дополнительная литература» после цитируемых автором изданий.

*Заведующий кафедрой клинической лабораторной
диагностики с курсом молекулярной медицины
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
вице-президент Российской ассоциации
медицинской лабораторной диагностики
и Федерации лабораторной медицины,
главный специалист-эксперт по клинической
лабораторной диагностике Росздравнадзора
по Северо-Западному федеральному округу,
академик Российской метрологической академии,
доктор мед. наук, профессор*

В. Л. Эмануэль

Предисловие

Мэри, Тому и Ионе

Цель этой книги — помочь медицинским сестрам разобраться в том, какое значение имеет работа клинико-диагностических лабораторий в оказании помощи больным. В ней вы найдете ответы на следующие вопросы:

- Почему этот тест назначен моему пациенту?
- Какой образец биологического материала требуется для его проведения?
- Как получить этот образец?

И, что еще более важно:

- Каково значение полученных результатов для моего пациента?

Ответы должны базироваться на понимании научных основ биологии и медицины. Мы поможем читателю в этом, доступно излагая основные положения биохимии, физиологии и анатомии для всех, кто интересуется тем, как работает наш организм. Многие обсуждаемые проблемы хорошо знакомы медсестрам.

Структура книги очень простая. После двух вступительных глав (одна из которых посвящена роли среднего медицинского персонала в процессе лабораторного тестирования) следуют главы, в каждой из которых рассматривается одно конкретное лабораторное исследование или группа родственных тестов. Каждая из основных глав начинается с рассмотрения основных физиологических, биохимических или анатомических данных, касающихся определяемого вещества. Далее рассматриваются требования к образцу биологического материала и, наконец, интерпретация получаемых результатов. Где возможно, приведены относящиеся к теме признаки и симптомы диагностируемых заболеваний. В конце каждой главы даны истории болезней пациентов, чтобы проиллюстрировать практическое использование лабораторных тестов, обсудить их результаты и сделать изложение научных фактов более живым.

В книге такого размера невозможно обсудить все лабораторно-диагностические тесты столь детально, как это необ-

ходимо. В руководстве рассматриваются тесты, наиболее часто встречающиеся в практике, и те, к выполнению которых чаще всего привлекается средний медицинский персонал. Все тесты, включенные в эту книгу, в совокупности составляют 70–80% общего объема исследований, выполняемых в клинических лабораториях районных больниц общего профиля.

Хотя основная аудитория, для которой предназначена эта книга, — медицинские сестры, она будет интересна и другим работникам здравоохранения, а также студентам биомедицинских специальностей, интересующихся работой лабораторной службы.

Формат и общая концепция нового издания книги остались прежними, но в нее потребовалось внести некоторые дополнения, что обусловлено изменениями, произошедшими в практической работе лабораторий благодаря новым исследованиям. Появилась глава, посвященная скринингу наследственных заболеваний у новорожденных, а также разделы, описывающие определение D-димеров и мозгового натрийуретического пептида (BNP). Это связано с тем, что оба теста все шире применяются в практической работе лабораторий.

По многочисленным просьбам были добавлены примеры историй болезни и сделана попытка максимально адаптировать тест для чтения акушерками и медицинскими сестрами, работающими с новорожденными.

БЛАГОДАРНОСТИ

Особое спасибо хочу сказать моему сыну Джону Хиггинсу, который помогал в подготовке предыдущих изданий и охотно согласился помочь в обновлении этого издания, а также моей жене Мэри за ее постоянную поддержку и терпение.

Благодарю также всех сотрудников издательства Blackwell, причастных к работе над этим изданием, особенно Мадженге Стайлз за выпуск книги и Катрионе Купер за помощь в подготовке рукописи.

Список сокращений

BNP	Мозговой натрийуретический пептид
СРБ	С-реактивный белок
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HbA	Гемоглобин А
HbA1c	Гликированный гемоглобин
HbF	Фетальный гемоглобин
hs-СРБ	Уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом
HTLV	Т-клеточный лимфотропный вирус человека
Ig	Иммуноглобулин
INR	Показатель международного нормализованного отношения (МНО)
NAC	N-ацетилцистеин
NAPQI	N-ацетил- <i>p</i> -бензохинонимин
РАР-тест	Цитологический анализ шеечных мазков
SIRS	Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)
АД	Артериальное давление
АТФ	Аденозинтрифосфат
АДФ	Аденозиндифосфат
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
АлАТ	Аланинаминотрансфераза
АХЗ	Анемия при хронических заболеваниях
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
АДГ	Антидиуретический гормон
ацетилКоА	Ацетил-кофермент А
ГГТ	Гамма-глутамилтрансфераза
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖДА	Железодефицитная анемия
ЖЦ	Жидкостная цитология
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности

ЛПОНП	Липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	Липопротеины промежуточной плотности
МВ-КФК	Миоглобин и креатин(фосфо)киназа
ОКС	Острый коронарный синдром
ПТГ	Паратиреоидный гормон
ПНП	Предсердный натрийуретический пептид (ANP)
ПВ	Протромбиновое время
РЭС	Ретикулоэндотелиальная система
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ТСБ	Тиреоидсвязывающий белок
ТТГ	Тиреотропный гормон
Т4	Тироксин
ТЛ	Тиролиберин
ТнI	Тропонин I
ТГ	Триглицериды
ТЗ	Трийодтиронин
ТВ	Тромбиновое время
ТнТ	Тропонин Т
ФПП	Функциональные печеночные пробы
ХС	Холестерин
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭРХПГ	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреато(ик)ография

Введение

Глава 1. Введение в клиническую лабораторную диагностику

Основные вопросы

- Роль медицинской сестры в проведении анализов
- Пять подразделений клинической лаборатории
- Штат клинической лаборатории и стоимость анализов

Больные проходят множество диагностических процедур. Среди этих процедур есть простые, которые может выполнить дома сам больной, его близкие или медсестра (определение температуры тела, пульса, артериального давления), более сложные (мониторинг сердечной деятельности при помощи электрокардиографа (ЭКГ)) и высокотехнологичные способы визуализации организма человека, такие как рентгенография и компьютерная томография. Все эти процедуры проводятся при непосредственном участии больного, они могут влиять на пациента и, как правило, проводятся с участием медсестры.

В противоположность этому исследованию, описанные в данной книге, выполняются на биологическом материале, полученном от больного. Удаленность пациента от места проведения тестирования создает впечатление, что лабораторные исследования имеют мало общего с сестринским уходом и, следовательно, не касаются напрямую медицинских, в том числе палатных, сестер. На самом деле существует несколько причин, по которым среднему медицинскому персоналу необходимо понимать специфику работы клинических лабораторий.

Медицинская сестра — это медицинский работник, *к которому обращается пациент* за информацией о результатах своих анализов (рис. 1.1). Недавние исследования [1] подтверждают, что пациенты хотят знать, с какой целью проводятся лабораторные анализы и какое значение для них имеют результаты этих анализов. Такое желание иногда обусловлено беспокойством и страхом перед исследованием, а иногда простым любопытством. Большинство лабораторных тестов минимально инвазивны, но от пациента все равно должно быть получено так называемое «информированное согласие». Конечно, многие больные не проявляют к этому особого интереса, но у других могут возникнуть вопросы, на которые необходимо уметь ответить.

Медицинская сестра обычно отвечает за сбор и правильную транспортировку образцов. Очень важно, чтобы тот, кто собирает анализы, понимал важность добросовестного выполнения необходимых на предварительном этапе (до выполнения собственно исследований) требований. Существуют некоторые анализы (например, определение уровня глюкозы в крови в условиях нагрузки глюкозой), которые выполняются в стационаре или требуют присутствия медсестры. Диагностические возможности, ограничения и клиническое значение этих тестов должны приниматься во внимание теми, кто их выполняет. Достижения в развитии новых технологий позволили эффективно автоматизировать обработку биохимических анализов. Направление «тестирование у постели пациента», вероятно, будет быстро прогрессировать, потребуется все больше привлекать средний медицинский персонал к процессу анализа результатов лабораторных исследований.

Медсестры участвуют в документировании результатов анализов. Очень важно, чтобы они разбирались в терминологии и способе описания лабораторных исследований, чтобы уметь распознать результаты, выходящие за пределы нормы, особенно если они требуют незамедлительного вмешательства врача. В течение многих лет медицинские сестры проводили лишь некоторые анализы крови и мочи (глюкоза крови, экспресс-анализ мочи) в палатах и клиниках. Теперь, благодаря технологическому прогрессу, перечень таких анализов значительно расширился. Медицинская сестра может получить результаты теста в течение нескольких минут прямо

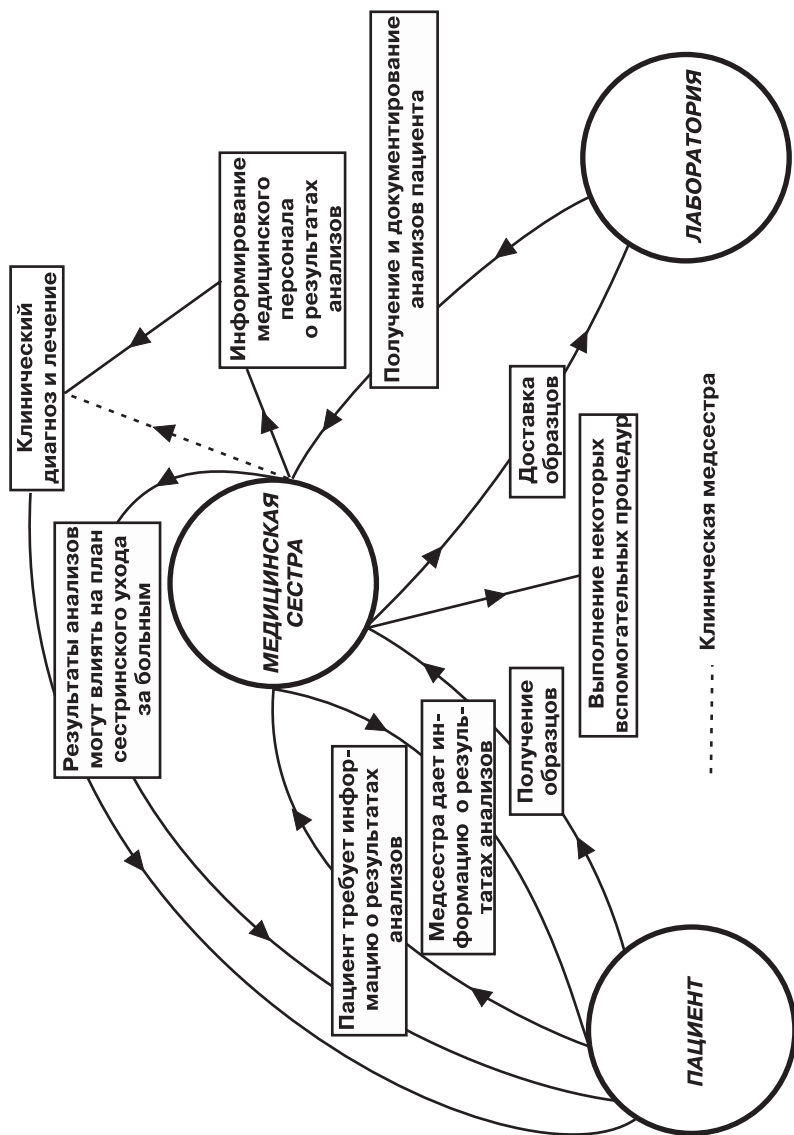


Рис. 1.1. Участие среднего медицинского персонала в лабораторных исследованиях биологического материала больных

Таблица 1.1. Образцы, используемые для лабораторных исследований

Тип анализа	Тип образца
Биохимический анализ	Обычно кровь и моча Реже: <ul style="list-style-type: none"> ■ фекалии ■ спинномозговая жидкость (СМЖ) — жидкость, которая окружает головной и спинной мозг ■ плевральная жидкость — это жидкость, которая окружает легкие и может быть получена только в случае ее аномального накопления в плевральной полости (плевральный выпот) ■ асцитическая жидкость — это жидкость, которая окружает органы брюшной полости и может быть получена только в случае ее аномального накопления (асцит)
Гематологический анализ	Кровь, <i>реже</i> костный мозг Реже: <ul style="list-style-type: none"> ■ аспират костного мозга ■ биопсия костного мозга
Микробиологический анализ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Моча ■ Кровь ■ Фекалии ■ Мокрота ■ Различные выделения — из носа, горла, глаза, уха, влагалища, ран и т. п. Реже: <ul style="list-style-type: none"> ■ СМЖ ■ плевральная жидкость ■ кожные соскобы ■ ногти ■ рвотные массы
Гистологический анализ	Только образцы тканей
Цитологический анализ	Клетки из соскобов с поверхности тканей (например, с шейки матки) или из аспиратов патологических жидкостей (например, из кисты), моча, мокрота
Иммунологический анализ	Обычно кровь*

* Реже — различные биологические жидкости. — В. Э.

у постели пациента. Такая практика особенно распространена в палатах интенсивной терапии и в отделениях неотложной помощи, где скорость проведения анализа может оказать существенное влияние на процесс лечения. Нужно, чтобы медицинские сестры, которые участвуют в этой работе, понимали особенности, ограничения и клиническое значение проводимых тестов.

Традиционно интерпретацию результатов лабораторных исследований проводит врач, но по мере возрастания роли клинической медицинской сестры специалисты среднего медицинского звена все чаще привлекаются к этому важному процессу. В любом случае медсестра должна знать, что интерпретация результатов лабораторных анализов входит в план ее подготовки.

Особенно ярко кооперация медицинских сестер с работниками лабораторий осуществляется в отделениях реанимации и интенсивной терапии, инфекционных отделениях, отделениях гематологии, диабетических центрах.

Все тесты, описанные в этой книге, проводятся в клинических лабораториях.

В последней части вступительной главы приведены описания работы пяти основных типов клинических лабораторий*,

* Современный уровень медицинских технологий требует высокоинформативных методов лабораторной диагностики. Научоемкость технологий лабораторной медицины обуславливает необходимость применения сложных аналитических систем и, следовательно, их высокую стоимость. Экономическая эффективность и аналитическое качество лабораторной диагностики наиболее выражены при централизованной форме организации лабораторного обеспечения. Такая система предусматривает выполнение лабораторных исследований в крупной клинико-диагностической лаборатории для значительного числа медицинских учреждений, расположенных в территориальной доступности, что позволяет соблюдать правила доаналитического этапа, гарантирующие сохранность биологических проб (кровь, моча и т. д.) для проведения лабораторного анализа. Такие централизованные лаборатории могут быть специализированы по видам выполняемых технологий, например микробиологические, цитологические. При необходимости экспресс-диагностики в лечебно-диагностическом процессе, как правило, крупного медицинского учреждения по-прежнему актуальна традиционная форма лабораторного обеспечения деятельностью локальной клинико-диагностической лаборатории (КДЛ).

Как и централизованные, так и локальные КДЛ могут включать различные подразделения, названия которых отражают виды выполняемых технологий: биохимические, гематологические, коагулологические и т. д. Наиболее адекватным представляется сохранение за локальной КДЛ крупного медицинского учреждения статуса

а также принципы ранжирования пациентов и образцов биологического материала (табл. 1.1).

ЛАБОРАТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИИ (БИОХИМИЧЕСКАЯ)

Клиническая химия (патохимия, клиническая биохимия) связана с диагностикой заболевания и мониторингом состояния больного при помощи определения некоторых химических веществ в крови и моче. Иногда бывает нужен химический анализ других жидкостей организма (например, спинномозговой, плевральной) или фекалий. Плазма крови — это жидкость организма сложного химического состава, содержащая множество неорганических ионов, белков, гормонов, ферментов, углеводов и липидов, а также два растворенных в ней газа — кислород и углекислый газ. У здорового человека концентрации всех компонентов крови находятся в определенных пределах, которые отражают нормальное функционирование организма в целом и каждой его клетки в частности. При за-

«отделения лабораторной диагностики» на правах клинического отделения, в котором на основании исследования свойств и состава биологического материала формируются «лабораторные» симптомы и синдромы; нередко лабораторное заключение нужно рассматривать как патохимический диагноз на клеточном или молекулярном уровне. Все большее распространение приобретает форма лабораторной диагностики при выполнении исследований не лабораторным, а клиническим персоналом с помощью портативных средств диагностики «в месте лечения».

В России в лабораторной службе трудится около 75 000 специалистов с высшим образованием. Должности врачей клинической лабораторной диагностики (КЛД) занимают лица с медицинским образованием и последипломным обучением в интернатуре/ординатуре или прошедших первичную переподготовку по КЛД. Значительную долю специалистов отрасли составляют лица с высшим немедицинским образованием — биологи при условии их первичной переподготовки по КЛД. Специалисты со средним медицинским образованием (более 100 000 человек) трудятся на должностях медицинских технологов, медицинских лабораторных техников (фельдшеров-лаборантов) и лаборантов.

Стратегия развития лабораторной службы должна быть ориентирована на обеспечение современных медицинских технологий качественной лабораторной диагностикой, включающей целенаправленный выбор адекватных лабораторных методов в процессе клинико-лабораторного консилиума, своевременное выполнение исследований с точностью, необходимой для решения клинических задач, и интерпретацию результатов при принятии клинических решений. Свод правил такой GLP (хорошей лабораторной практики) сформулирован в серии национальных стандартов: ГОСТ Р ИСО и ГОСТ Р, приведенных в приложении и представленных на сайте www.15189.ru — В. Э.

болеваниях нередко происходит нарушение баланса одного или нескольких химических компонентов крови, на чем и основывается химическое тестирование крови в процессе диагностики. Круг патологических состояний, при которых биохимическое исследование крови и мочи играет важную роль, очень широк и включает заболевания почек, печени, сердца, легких, эндокринной системы и других систем. Болезни, которые возникают вследствие дефицита питания, можно диагностировать с помощью биохимического анализа крови. Некоторые опухолевые клетки высвобождают в кровь специфические вещества. Измерением в крови этих так называемых «опухолевых маркеров» ограничивается роль биохимических лабораторий в диагностике и мониторинге онкологических заболеваний. Лабораторными методами могут быть также обнаружены алиментарные дефициты.

Эффективность и безопасность лекарственной терапии зависит от измерения в крови концентрации лекарственных веществ. И это лишь один аспект той роли, которую играет биохимическая лаборатория в мониторинге лечения больных.

Большинство анализов крови и мочи выполняются при помощи современных автоматизированных систем. Современные биохимические анализаторы позволяют выполнять до 1000 тестов в час, до 20 и более тестов на каждой пробе. Результаты большинства анализов больной получает в течение 12–24 ч. Почти все лаборатории выполняют определенный перечень тестов круглые сутки; результаты тестов неотложной диагностики должны быть готовы в течение 1 ч*. Пациентам отделений и палат интенсивной терапии часто бывает необходимо отслеживать определенные показатели крови. В этих условиях ограниченный перечень анализов может делать медицинская сестра соответствующего отделения, использующая необходимое для анализа оборудование, установленное прямо в отделении.

* Скорость проведения лабораторной диагностики, или ТАТ, — время от назначения теста до получения результата исследования или от взятия материала до получения результата исследования. Эта скорость должна соответствовать скорости развития патологического процесса и возможности фармакологической и иной коррекции. В России принят ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила разработки требований к своевременности предоставления лабораторной информации». — В. Э.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

Гематологический анализ используется для диагностики и мониторинга болезней, при которых изменяется количество, размер или структура клеток крови. К ним относятся красные кровяные клетки (эритроциты), белые кровяные клетки (лейкоциты) и тромбоциты. Полный подсчет клеток крови* (FBC — *full blood count*) — наиболее часто назначаемый лабораторный анализ, выявляющий различные нарушения, которые касаются количества и вида этих клеток. По сути это не один тест, а целый комплекс тестов.

Современный гематологический анализатор позволяет выполнить до 400 FBC-анализов в час. Использование анализатора существенно уменьшает количество образцов, которые необходимо проанализировать под микроскопом, но микроскоп все равно остается основным инструментом гематолога для анализа проб костного мозга, а иногда и крови. Помимо исследования клеток крови гематолог оценивает концентрацию некоторых белков, участвующих в процессе свертывания крови**.

Наиболее важные из заболеваний, диагностируемых гематологическими методами, — это злокачественные заболевания крови (лейкемия, болезнь Ходжкина, миелома), анемии и расстройства системы гемостаза, приводящие к развитию кровотечений или тромбозов. Повсеместно гематологические тесты (в частности, FBC) используются для оценки реакции организма на многие заболевания (не самой системы крови), определяя тяжесть течения и эффективность их лечения. Например, инфекционные болезни часто сопровождаются увеличением числа лейкоцитов. Анемия — частый спутник многих воспалительных заболеваний и результат алиментарной недостаточности.

Многие пациенты из группы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям принимают препараты, которые замедля-

* В России такое исследование принято называть клиническим анализом крови. — В. Э.

** В России выделяют субдисциплину — коагулологию, а исследования системы гемостаза выполняются как в рамках обычных клинико-диагностических лабораторий, так и в различных специализированных лабораториях, чаще биохимических. — В. Э.

ют свертывание крови. Антикоагулянтная терапия должна обязательно сопровождаться мониторингом состояния крови, чтобы предотвратить такой ее опасный побочный эффект, как кровотечение.

Результаты большинства гематологических тестов бывают готовы в течение 12–24 ч, однако при необходимости некоторые из них можно выполнить в течение 1 ч в любое время суток.

ЛАБОРАТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ

Методы клинической микробиологии используются для диагностики инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями (в первую очередь), вирусами, грибами и паразитическими червями. Основная работа заключается в изоляции и идентификации бактерий из разных биологических субстратов, включая мочу, мокроту, фекалии, кровь, СМЖ и мазки из различных инфицированных участков организма. Бактерии иногда можно идентифицировать под микроскопом, но более точный анализ получают только после выращивания культуры (на специальных обогащенных средах). Одна из проблем микробиологического анализа — это то, что многие виды бактерий являются симбионтами человеческого организма. Микробиолог должен дифференцировать патогенные бактерии (вызывающие болезнь) от симбиотических и от тех, которые контаминируют образец во время его обработки. Некоторые жидкости организма в норме стерильны. Это кровь, спинномозговая и внутрисуставная жидкости, а также пунктат из плевральной полости. Поэтому бактерии, выделенные из этого материала, всегда патогенны. После идентификации патогенного вида или штамма необходимо установить его чувствительность к антибиотикам. Эта информация поможет назначить наиболее эффективную терапию для эрадикации патогена.

Возможности микробиологического анализа крови ограничены, но он бывает совершенно необходим и незаменим в тех случаях, когда трудно изолировать культуру микроорганизма. При любой инфекции иммунная система продуцирует антитела против специфических антигенов, находящихся на поверхности инфекционного агента. Увеличивающееся количество

специфических антител служит показателем инфицирования больного. Обнаружение специфических поверхностных антигенов также свидетельствует о присутствии определенного возбудителя. Тестирование крови на вирусные антигены — важнейший метод диагностики вирусных инфекций, например гепатита и СПИДа.

Для выполнения микробиологических исследований требуется от нескольких дней до нескольких недель — срок, необходимый для роста бактериальных культур. Предварительное микроскопическое исследование можно выполнить незамедлительно после получения образца.

Микробиологические лаборатории работают круглосуточно на тот случай, если требуется срочно получить культуру или сделать микроскопический анализ. Примерами таких ситуаций могут служить угрожающие жизни инфекции крови (например, сепсис) или нервной системы (например, менингит).

Кроме диагностической роли больничные микробиологические лаборатории выполняют важную функцию инфекционного контроля и предотвращения нозокомиальных инфекций, т. е. инфекционных заболеваний, поражающих больных в госпитальных условиях, что становится все более актуальной проблемой.

ЛАБОРАТОРИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

Переливание крови подразумевает введение больному консервированной крови или гемокомпонентов. Диагностические функции этой лаборатории, по сравнению с другими клиническими подразделениями, ограничены. Во многом она выполняет те же задачи, что и фармация, так как ее основная цель — доставить больному фармакотерапевтический продукт. За исключением случаев больших кровопотерь, когда пациент теряет более половины объема крови, трансфузии цельной крови применяются редко. Чаще всего возникает необходимость в эритроцитах для коррекции анемий и восполнения потерь крови во время операций, в результате травм или осложнений во время родов. Гораздо реже требуются лейкоциты, тромбоциты и плазменные белки.

Национальный банк крови (NBS)* отвечает за сбор, хранение донорской крови и ее доставку в больничные лаборатории переливания крови. В лаборатории же каждая порция донорской крови должна быть перед переливанием протестирована на совместимость с кровью реципиента. Трансфузия непротестированной на совместимость крови чревата серьезными осложнениями вплоть до летального исхода. Преимущества переливания предварительно протестированной крови очевидны, так как в этом случае трансфузию можно выполнить в течение часа после проверки группы крови больного в лаборатории, которая делает такие анализы круглосуточно.

Переливание крови может играть и важную диагностическую роль для идентификации некоторых форм гемолитических анемий, при которых организм вырабатывает антитела против собственных эритроцитов. Наиболее показательный случай этой патологии — гемолитическая болезнь новорожденных — потенциально смертельное состояние, при котором эритроциты развивающегося плода повреждаются антителами, выработанными в материнском организме. Все беременные женщины тестируются на наличие таких антител.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ (ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ) ЛАБОРАТОРИЯ

Гистопатология (морбидная анатомия, клеточная патология) — наиболее старая из всех пяти дисциплин. Ее используют для диагностики заболеваний при помощи микроскопического исследования образцов тканей (биоптатов) больного. Принцип такого подхода заключается в том, что при патоло-

* В России — Служба крови, деятельность которой нормирована Постановлением Правительства РФ от 31 декабря 2010 г. № 1230 «Об утверждении правил и методов исследований и правил отбора образцов донорской крови, необходимых для применения и использования Технического регламента «О требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 марта 2012 г. № 278н «Об утверждении требований к организациям здравоохранения (структурным подразделениям), осуществляющим заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, и перечня оборудования для их оснащения (в ред. Приказа Минздрава России от 01.10.2012 № 388н)». — В. Э.

гических процессах в организме (малигнизация, воспаление, инфекции и т. д.) происходят специфические изменения в тканях и клетках, выявляемые *микроскопически*. Существует множество способов получения образцов тканей от больного. Так, кусочки тканей желудочно-кишечного тракта, легких, мочевыводящей системы обычно получают во время эндоскопического исследования. Эндоскоп — это специальный оптиковолоконный инструмент, используемый для непосредственной визуализации внутренних органов. Он имеет маленькие щипцы, с помощью которых можно отщипнуть небольшой кусочек ткани прямо во время проведения исследования. Образец ткани можно получить и во время операции — с помощью эксцизионной или инцизионной биопсии. Инцизионная биопсия подразумевает получение небольшого кусочка из пораженной ткани. При эксцизионной биопсии пораженный участок извлекается целиком.

Перед отсылкой материала в лабораторию он должен быть зафиксирован при помощи химического фиксатора (чаще всего формалина) для сохранения структуры. На эту процедуру уходит от нескольких часов до целого дня — в зависимости от размера образца. В лаборатории образцы заливают в парафин для того, чтобы обеспечить определенную жесткость материала, и затем делают очень тонкие (толщиной 3–5 мкм) срезы. Полученные срезы фиксируют на предметных стеклах и окрашивают при помощи специальных красителей для исследования под микроскопом. Вся процедура — от получения биологического материала до его микроскопического исследования — может длиться от одного до четырех дней, что зависит от величины образца ткани. В тех случаях, когда диагноз нужно поставить как можно быстрее, для немедленного фиксирования образцов используют быстрое замораживание. Это позволяет практически сразу же после получения биологического материала сделать гистологические срезы. Срезы окрашивают и анализируют под микроскопом. Такая техника (анализ занимает от получаса до часа) используется, например, для диагностики рака молочной железы во время операции, когда пациентка еще находится на операционном столе под наркозом. Если диагноз рака подтверждается лабораторно, хирург выполняет тотальное иссечение опухоли.

Микроскопическое исследование образцов пораженной ткани — наиболее широко используемый метод диагности-

ки злокачественных опухолей и способ установления стадии заболевания. Его также применяют для дифференциальной диагностики незлокачественных заболеваний печени, почек, легких и органов желудочно-кишечного тракта. Он играет определенную роль в постановке диагноза поражений соединительной ткани и кожи. Недавно гистологический анализ стали использовать для определения отторжения ткани после трансплантации органов.

Понятно, что все гистопатологические исследования инвазивны, и часто требуется хирургическое вмешательство для получения необходимого биологического материала. Как по финансовым затратам, так и в отношении безопасности больного гистологический анализ, в отличие от других диагностических методов, назначается только при подозрении на серьезное заболевание.

Посмертное гистопатологическое исследование проводится в гистологической лаборатории для установления точной причины смерти человека.

Цитопатология

Это раздел гистопатологии. Цитологическое исследование подразумевает в первую очередь анализ отдельных клеток, а не образца ткани в целом. Эти методики менее инвазивны, чем гистологическое исследование. Как правило, клетки соскабливают с поверхности таких анатомических образований, как шейка матки, легкие, слизистая двенадцатиперстной кишки или желудка. Клетки на исследование также можно забрать, используя аспирацию при помощи тонкой иглы или шприца, например, из перитонеальной и плевральной полостей, из солидных опухолей (в частности, опухолей молочной железы). Клетки распределяют по предметному стеклу, фиксируют, окрашивают и затем анализируют под микроскопом. Цитологические исследования используются практически только для диагностики злокачественных опухолей и предзлокачественных состояний. Анализ цервикальных мазков как скрининговое исследование женщин на наличие рака шейки матки занимает ведущее место в структуре цитопатологических анализов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

Иммунологический анализ крови необходим для диагностики различных заболеваний и патологических состояний, в основе которых лежат иммунологические механизмы прежде всего аутоиммунных заболеваний, при которых иммунная система человека формирует иммунный ответ против самого себя. Основное следствие такого сбоя — выработка антител против нормальных клеток. Такие антитела называются аутоантителами. Определение в крови органоспецифических аутоантител играет решающую роль в диагностике многих заболеваний с аутоиммунным компонентом, включая некоторые расстройства со стороны щитовидной железы, пернициозную анемию, ряд заболеваний почек и печени. Реже анализ построен на определении комплексов, сформированных аутоантителами и комплексными им антигенами. Примером может служить диагностика системной красной волчанки (СКВ), поражающей многие органы, при помощи микроскопического исследования биоптатов кожи на предмет присутствия в них таких комплексов.

Кроме того, иммунологические исследования используются при терапии иммуномодулирующими препаратами.

ШТАТ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ

В Англии клинические лаборатории укомплектованы биомедицинскими научными кадрами, называемыми медицинским (или биомедицинским) научным персоналом (*medical laboratory scientific officers — MLSOs, biomedical scientists — BMSs*), который отвечает за анализ поступающих образцов биологического материала*. Вспомогательную работу выпол-

* Деятельность специалистов лабораторной службы России регламентирован приказом МЗ РФ от 25 декабря 1997 г. «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». В настоящее время в России проводятся масштабные мероприятия по развитию лабораторной службы страны, направленные как на модернизацию материально-технической базы, так и существенное улучшение системы непрерывного образования, в том числе принятием профессиональных стандартов деятельности по всем должностям, работающим в лабораторной службе. Оперативная информация об актуализации нормативных требований в профессиональной сфере размещается на сайте Федерации лабораторной медицины России (fedlab.ru). — В. Э.

няют ассистенты (*medical laboratory assistants* — MLAs). Цитологическим скринингом занимается группа специалистов, которая в основном анализирует цервикальные мазки. Каждое лабораторное отделение возглавляет высококвалифицированный врач в статусе консультанта, имеющий опыт работы в соответствующей области лабораторной диагностики. В некоторых случаях эту должность занимает высококвалифицированный специалист-биолог. В обязанности руководителя лаборатории входит консультирование врачей по вопросам лабораторной диагностики. Таким образом, он должен уметь выбрать наиболее подходящие для конкретного больного лабораторные исследования и правильно интерпретировать полученные результаты. Консультант-гематолог также отвечает за клиническое ведение больных с заболеваниями крови (например, с лейкемией), а консультант-биохимик — за ведение больных диабетом и другими метаболическими и эндокринными заболеваниями. Консультант-микробиолог должен контролировать работу медсестер в инфекционных отделениях, а также отвечать за противоинфекционные мероприятия в стационаре в целом. Гистопатологический диагноз, а также все посмертные патологоанатомические заключения подписывает консультант-патологоанатом.

МАСШТАБ РАБОТЫ, ТРУДОЗАТРАТЫ И СТОИМОСТЬ

Эксперты отмечают, что 70–80% всех решений относительно диагностики и лечения различных заболеваний врачи принимают с учетом результатов лабораторных анализов [2, 4]. В этом обзоре приводятся данные о трудозатратах и стоимости лабораторных исследований в масштабах страны. Ежегодно в Англии лабораториями Национальной службы здравоохранения (NHS) проводится 500 млн биохимических и 130 млн гематологических тестов. Кроме этого осуществляется 50 млн микробиологических, 13 млн гистопатологических и 4 млн цитологических исследований. Спрос на лабораторные исследования возрастает на 8–10% в год. Около 40% лабораторных анализов выполняется по запросу врачей общей практики, остальные 60% — по запросу госпиталей (как стационарных, так и амбулаторных отделений). Эксперты отмечают, что затраты на лабораторные исследования в Англии

составляют примерно 2,5 млрд фунтов стерлингов (ФС) в год, что эквивалентно 3,5% всего бюджета Национальной службы здравоохранения. Средняя стоимость обычного лабораторного теста (почти все они описаны в этой книге) зависит от характера исследования. Биохимический анализ стоит в среднем 1,00 ФС (от 0,50 до 2,80 ФС), гематологический — 2,40 ФС (от 1,50 до 3,70 ФС), микробиологический — 6,10 ФС (от 4,00 до 9,40 ФС), гистопатологический 49,10 ФС (от 21,40 до 73,40 ФС).

Модернизация лабораторной службы началась 10 лет назад, что отражено в рекомендациях экспертов [4], и продолжается в настоящее время. Главная цель модернизации — повысить качество работы лабораторной службы, с тем чтобы она соответствовала нуждам пациентов и была менее затратной. Для этого увеличивается количество лабораторных тестов, выполняемых у постели больного силами медицинских сестер и других медицинских работников, не входящих в штат лабораторий. Чтобы уменьшить затраты, рассматривается возможность объединения в региональных центрах лабораторных служб, выполняющих плановые (не неотложные) анализы. В некоторых госпиталях лабораторная служба была реорганизована таким образом, что гематологическая, биохимическая и трансфузионная лаборатории объединились в одно структурное подразделение*.

Как и в других областях сферы обслуживания, успех лабораторной диагностики зависит от слаженности работы сотрудников разных подразделений больницы. Медицинская сестра является важным членом общей команды. Налаженное взаимодействие между медсестрой и штатом лаборатории помогает с наибольшим для больного эффектом использовать диагностические возможности клинической лаборатории.

* В нашей стране получают все более широкое распространение методы лабораторной диагностики, выполняемые медицинским нелабораторным персоналом, как правило, непосредственно при оказании пациенту медицинской помощи (скорая помощь, прием в офисе врача общей практики и т. д.). Наряду с приближением лабораторной диагностики к месту лечения все шире используется принцип аутсорсинга лабораторных исследований, основанный на централизации их выполнения в крупных или профильных лабораториях. Существенный прогресс обеспечен реализацией Национального приоритетного проекта «Здоровье», согласно которому учреждения первичного звена медицинской помощи получили широкий ассортимент лабораторного оборудования, что позволило коренным образом изменить номенклатуру лабораторных исследований. — В. Э.

Цитируемая литература

1. Boyd, J., Hazy, J. and Sanders, S. (2007) Communicating and understanding laboratory tests: what matters? *Lab Medicine*, **38**: 680–84.
2. Department of Health (2006) Report of the review of NHS pathology services in England. Chaired by Lord Carter of Coles: an independent review for the Department of Health, HMSO (available on line: accessed May 2011).
3. Department of Health (2008) Report of the second phase of the review of NHS pathology services in England. Chaired by Lord Carter of Coles: an independent review for the Department of Health, HMSO (available on line: accessed May 2011).
4. Department of Health (2005) Modernising pathology: building a service responsive to patients, HMSO.

Дополнительная литература

ГОСТ Р 53079.2-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Руководство по управлению качеством в клиничко-диагностической лаборатории. Типовая модель».

Электронные ресурсы

www.imbs.org Institute of Biomedical Sciences — профессиональная организация теоретической медицины — крупнейшее сообщество сотрудников клинических лабораторий.

www.rcpath.org Royal College of Pathologists — профессиональная организация патологов — сотрудники лабораторий медицинской направленности.

www.acb.org.uk Association of Clinical Biochemistry — профессиональная организация ученых (не клиницистов), работающих в клинических химических лабораториях.

www.labtestsonline.org.uk website for patients about laboratory tests — сайт для пациентов, посвященный лабораторным анализам; там можно найти различную информацию о работе клинических лабораторий.

www.fedlab.ru — сайт Федерации лабораторной медицины России.

Глава 2. Принципы лабораторных исследований

Основные вопросы

- Принципы получения материала для лабораторных исследований
- Единицы измерения, используемые в лабораториях
- Нормальные (референтные) значения результатов лабораторных тестов
- Чувствительность и специфичность лабораторных тестов
- Критические значения лабораторных тестов
- Различия между плазмой крови и сывороткой

Лабораторное исследование пациента можно подразделить на:

- предварительную фазу, которая включает сбор и транспортировку биологического материала в лабораторию;
- аналитическую фазу в лаборатории;
- заключительную фазу, которая включает сообщение результатов и их интерпретацию (постаналитическая фаза).

В этой главе обсуждаются некоторые общие принципы, имеющие отношение к предварительной фазе. Далее рассматриваются общие положения, касающиеся третьей фазы — это единицы измерения, границы нормы и патологии и критические значения показателей.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Трудно переоценить важность правильного выполнения предварительных процедур для лабораторных исследований. Высокое качество, точность и пригодность результатов лабораторных исследований для использования в клинических условиях во многом зависят как от правильной доставки образцов в лабораторию, так и от качества процедур, выполняемых непосредственно в процессе анализа. Рассмотрим следующие основные аспекты предварительной фазы лабораторного исследования:

- направление на анализ;
- время сбора образцов;
- техника взятия проб;
- объем проб;
- упаковка и маркировка проб;
- техника безопасности при сборе и транспортировке биологических проб.

В этой главе рассматриваются только основные принципы. Более детально предварительные процедуры описаны в соответствующих главах. Однако нужно понимать, что на практике в разных лабораториях они могут отличаться в деталях. Поэтому данные правила не следует переносить формально в практику работы вашей лаборатории*. В настоящее время лаборатории обязаны публиковать для врачей и медицинских сестер инструкции (обычно доступные on line), в которых описаны детали подготовки пациента и биологического материала, предназначенного для проведения того или иного теста.

Направление на анализ

Каждая биологическая проба должна сопровождаться заполненным направлением на анализ специальной формы, подписанным медицинским работником, выдающим его, или

* В настоящее время ассортимент тестов, используемых для лабораторной диагностики, отражен в Порядках и Стандартах оказания медицинской помощи, утверждаемых приказами МЗ РФ. Кроме того, все шире применяются клинические рекомендации (протоколы) по оказанию медицинской помощи по конкретным клиническим профилям. Например, ГОСТ Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа». — В. Э.

отмеченным медсестрами в нескольких инстанциях, куда должен поступить ответ. Ошибки в направлении могут привести к тому, что пациент с опозданием получит сообщение о «плохом» анализе, или к тому, что анализ вообще не попадет в медицинскую карту больного. Внимание к деталям в сопроводительных документах особенно (жизненно) важно при направлении пациентов на переливание крови. Большинство случаев неудачных трансфузий крови — результат ошибки в сопроводительной документации. Все направления на анализы должны включать следующие сведения:

- данные о пациенте, включая имя, фамилию, отчество, дату рождения и номер истории болезни;
- отделение (терапевтическое, хирургическое), № палаты, амбулатория;
- биологический материал (венозная кровь, моча, биопсия и т. д.);
- дата и время сбора анализа;
- наименование теста (сахар крови, полный подсчет клеток крови и т. п.);
- клинические детали (эти сведения должны пояснять, почему необходимо выполнение именно данного анализа; как правило, это предварительный диагноз или симптомы);
- описание терапии, если принимаемые больным препараты могут исказить результаты теста или их интерпретацию;
- если требуется, отметка о необходимости срочного выполнения анализа;
- отметка о стоимости и оплате процедуры.

Время сбора образцов

Транспортировка образцов биологического материала в лабораторию по возможности должна быть организована таким образом, чтобы анализ проводился без неоправданных задержек. Плохо, если пробы оставляют на несколько часов или на ночь перед отправкой в лабораторию; во многих случаях они становятся непригодны для анализа. Для выполнения некоторых биохимических тестов (например, для определения уровня гормонов в крови) необходимо брать пробы в определенное время суток, для других (например, для определения уровня глюкозы в крови) очень важно знать время сбора образцов.

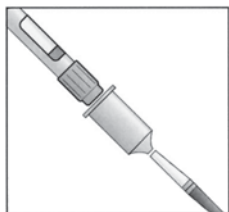
Иногда (в частности, при анализе газов крови) требуется немедленное выполнение теста после взятия пробы, поэтому необходимо иметь *полную готовность лаборатории*. Образцы для микробиологических исследований лучше выполнять перед назначением антибиотикотерапии, которая подавляет рост микроорганизмов в культуре.

Техника взятия проб

Взятие крови из вены

Для проведения большинства биохимических тестов нужна венозная кровь, которую получают, используя технику, называемую венепункцией. Венепункцию выполняют при помощи шприца с иглой или специальной шприц-пробирки (рис. 2.1).

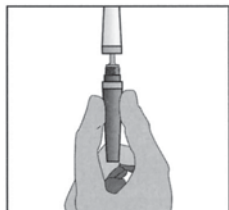
- Пациент может бояться самой процедуры венепункции. Поэтому важно спокойно и доверительно, простыми словами объяснить ему, как берется кровь и что дискомфорт и болезненные ощущения обычно исчезают после введения иглы в вену.
- Если пациенту когда-либо было плохо при взятии крови, лучше предложить ему лечь во время процедуры.
- Если ранее больной получал растворы внутривенно, не следует забирать кровь на анализ из той же руки. Это предотвращает риск загрязнения образца крови вводимым внутривенно препаратом.
- Гемолиз (повреждение эритроцитов во время взятия крови) может сделать пробу непригодной для анализа. Гемолиз может происходить при быстром заборе крови через тонкую иглу или при сильном встряхивании пробирки. При использовании обычного шприца иглу удаляют до помещения пробы в контейнер.
- Наложение жгута на длительное время может исказить результаты анализа. Нужно избегать этого и не забирать кровь, если жгут используется более 1 мин. Попробуйте взять кровь из вены на второй руке.
- Хотя *v. cephalica* и *v. basilica* наиболее удобны для взятия крови; в том случае, если они недоступны, можно использовать вены тыльной стороны руки или ноги.

**Система Vacutainer:**

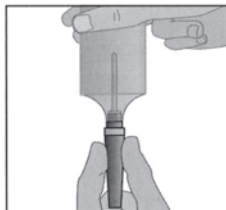
- стерильная двухконцевая игла
- иглодержатель
- собирательная вакуумная пробирка

Необходимое дополнительное оборудование:

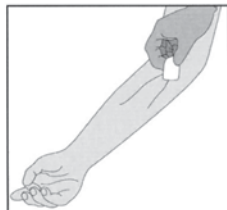
- одноразовые перчатки
- жгут
- стерильный тампон, пропитанный спиртом
- вата хлопчатобумажная



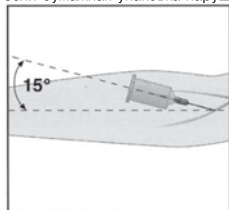
- Возьмите иглу в области окрашенного участка и надорвите белую бумажную упаковку
- Удалите ее вместе с белым пластиковым защитным колпачком. Систему НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ, если бумажная упаковка нарушена



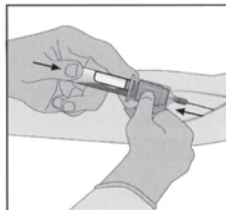
- Вставьте иглу в иглодержатель и удалите цветную защитную пленку с иглы



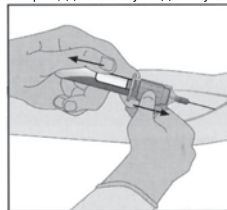
- Наложите жгут на 10 см выше локтя, чтобы вена стала видимой и было удобно выбрать место для пункции
- Протрите место прокола тампоном, смоченным в спирте; дайте ему подсохнуть



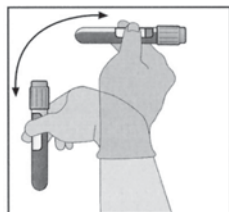
- Удалите защитный колпачок с иглы
- Положите руку пациента на валик и разогните ее в локте
- Введите иглу в вену срезом вверх



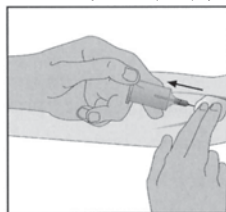
- Присоедините собирательную пробирку к иглодержателю
- Не двигая иглу внутри вены, аккуратным, но резким движением протолкните пробирку до конца иглодержателя
- Снимите жгут, когда кровь начнет поступать в пробирку



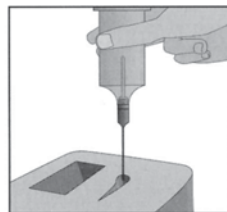
- Уберите собирательную пробирку, когда она наполнится кровью
- Продолжайте удерживать иглу и иглодержатель в том же положении (для дальнейшего сбора крови присоедините следующую пробирку так же, как было описано выше)



- Отсоедините пробирку от иглодержателя
- Переверните пробирку 8–10 раз, чтобы кровь перемешалась с находящимися в пробирке стабилизатором



- Удалите иглодержатель с иглой из вены
- Положите на место прокола ватный тампон и скажите пациенту, чтобы он согнул руку в локте на 1–2 мин



- Утилизируйте иглу и иглодержатель (если он одноразовый) в соответствии с инструкцией по технике безопасности
- Маркируйте пробу по правилам, принятым в лаборатории

Рис. 2.1. Взятие венозной крови при помощи системы Vacutainer

Взятие капиллярной крови

Капиллярная кровь протекает по мельчайшим сосудам под кожей и может быть легко получена для анализа при помощи иглы-скарификатора со сменными копьями из пальца или (обычно у младенцев) из пятки. Эту технику после некоторой тренировки может освоить и сам пациент. Ее используют, например, больные диабетом для мониторинга концентрации глюкозы в крови.

- Кончик пальца (или пятку у новорожденных и маленьких детей) протирают спиртом. Одноразовым копьем иглы-скарификатора делают прокол несколько сбоку, так как прокалывание в центре подушечки пальца более болезненно.
- Выдавливание крови может исказить результаты анализа; нужно, чтобы она капала свободно.
- Кровь необходимо сразу же собрать в подготовленную специальную пробирку и, переворачивая ее, аккуратно перемешать.
- После окончания процедуры место прокола нужно прижать стерильным тампоном до остановки крови.

Взятие артериальной крови

Единственный тест, для проведения которого требуется артериальная кровь, — это анализ газов крови. Процедура сбора артериальной крови, более опасная и болезненная, чем венопункция, описана в гл. 7.

Сбор мочи

Обычно используют четыре способа сбора мочи:

- в середине мочеиспускания (MSU);
- при помощи катетера (CSU);
- сбор утренней порции (EMU);
- сбор суточной мочи, т. е. объединение всех порций мочи за 24 ч.

Характер анализа определяет, какой из этих способов сбора мочи использовать. Для большинства неколичественных методов (например, определение плотности мочи или

Таблица 2.1. Протокол сбора суточной мочи

Иногда для постановки диагноза и мониторинга необходимо измерять скорость экскреции с мочой веществ, присутствующих в ней в норме. Для этого требуется собрать мочу за определенный промежуток времени (обычно за 24 ч).

Обоснованность результатов, полученных при анализе суточной мочи, во многом зависит от аккуратности сбора образца. Должна быть собрана вся моча, выделенная больным 24 ч.

- Получите из лаборатории специальный контейнер для сбора суточной мочи. Для выполнения некоторых анализов требуется контейнер с консервантом. Он может быть едким (например, соляная кислота), поэтому нужно соблюдать меры предосторожности.
 - Наклейте на контейнер этикетку с данными пациента и временем начала сбора мочи.
 - Объясните пациенту, что он должен собрать всю мочу, выделенную им за 24 ч.
 - В любое удобное время (обычно это 9 ч утра) мочевого пузыря полностью опорожняют и выливают эту порцию мочи.
 - Вся моча, выделенная после этого времени, должна быть собрана в контейнер.
 - В 9 ч утра следующего дня мочевого пузыря снова полностью опорожняют. Эту последнюю порцию мочи добавляют в контейнер.
 - Собранная моча, предназначенная для анализа, должна быть отправлена в лабораторию как можно скорее.
-

В России принята «Стандартизованная технология клинического лабораторного анализа мочи. Анализ мочи общий» и «Стандартизованная аналитическая технология клинического лабораторного анализа мочи: определение количества форменных элементов в моче» (<http://web-local.rudn.ru/web-local/prep/rj/?id=1093>).

микробиологический анализ) используется MSU. Это небольшая порция мочи (10–15 мл), собранная во время мочеиспускания в любое время суток. CSU — это проба мочи, собранная у больного при помощи мочевого катетера. Детали сбора MSU и CSU для микробиологического исследования описаны в гл. 20.

Самая первая утренняя порция мочи (ЕМУ) наиболее концентрированная, поэтому в ней удобно определять вещества, присутствующие в крови в минимальных концентрациях. Так, она используется для проведения теста на беременность. Этот тест основан на определении хорионического гонадотропина человека (ХГЧ, HCG) — гормона, который обычно не присутствует в моче, но в первые несколько месяцев беременности появляется в нарастающих количествах. На ранних сроках концентрация этого гормона столь мала, что если использовать неконцентрированную мочу (не ЕМУ), то можно получить ложноотрицательный результат.

Иногда необходимо точно знать, сколько определенного вещества (например, натрия или калия) теряется ежедневно с мочой. Количественно определение можно провести только в том случае, если собрать суточную мочу. Подробное описание этой процедуры приведено в табл. 2.1.

Сбор мокроты, взятие мазков

Этот биологический материал используется для микробиологического исследования, поэтому его берут только из очагов инфекции, избегая бактериальной контаминации образцов из других участков тела и из окружающей среды. Например, проба мокроты должна отражать микрофлору дыхательных путей, а не ротовой полости. Слюна не является мокротой. Мокроту лучше всего собирать рано утром при глубоком откашливании. Полоскание ротовой полости перед сбором мокроты уменьшает риск загрязнения пробы слюной.

При взятии мазков из зева важно не допустить, чтобы проба соприкоснулась с языком или губами. Этого можно избежать, прижимая язык шпателем. Соскоб нужно делать аккуратно, только из глотки и с миндалин, прежде всего из воспаленной области.

При взятии образцов раневого отделяемого нельзя затрагивать окружающие рану здоровые участки кожи и других тканей. Если образец берут для микробиологического исследования, необходимо минимизировать загрязнение из окружающей среды, для чего применяют асептическую технику и помещают пробу в стерильный контейнер или немедленно переносят в питательную среду.

Взятие на анализ образцов ткани (биопсия)

Очень краткое описание техники биопсии, необходимой для выполнения гистологического исследования, уже приводилось в гл. 1. За проведение этой процедуры всегда отвечает врач, поэтому она не рассматривается подробно в данном руководстве. Однако медсестры участвуют во взятии проб цервикальных клеток при проведении анализа влагалищных мазков (гл. 24)*.

Объем проб

Объем проб крови, требуемый для тестирования, определяется прежде всего оснащением конкретной лаборатории. В целом по мере технологического прогресса существенно уменьшается объем пробы, необходимый для проведения того или иного анализа. Запись на бланке направления «Недостаточно материала, анализ повторить» сейчас встречается все реже. Во всех лабораториях имеется перечень тестов, где приведены минимально необходимые для их выполнения объемы проб крови. Любой сотрудник, забирающий кровь на анализ, должен знать эти нормы. Некоторые пробирки для взятия крови содержат следовые количества химических консервантов и/или антикоагулянтов, которые определяют оптимальное количество собираемой в них крови. В таком случае на стенке пробирки имеется соответствующая метка, до которой нужно набирать кровь. Если этого не придерживаться, могут быть получены ошибочные результаты. Количество мочи MSU и CSU не критично, а объем пробы при сборе суточной мочи очень важен, поэтому собирают все порции мочи за 24-часовой период, даже если для этого потребуется дополнительная емкость.

В целом количество биологического материала (размер образца) важно для успешного выделения бактерий. Более вероятно, что удастся изолировать бактерии из большого количества мокроты, чем из незначительного. Использование шприца и иглы для отсасывания гноя с большей вероятностью, чем взятие мазка, позволяет выделить возбудителя инфекции.

* Учетные формы для выполнения цитологических исследований нормированы приказом МЗ РФ №174 от 24.04.2003 г. — В. Э.

При недостаточном объеме крови, добавляемой в культуральную среду, могут быть получены ложноотрицательные результаты.

Упаковка проб

Лаборатории соблюдают определенные правила использования бутылей и контейнеров. Каждый тип контейнеров служит для конкретных целей. Для получения достоверных результатов необходимо, чтобы определенные контейнеры использовались при выполнении определенных тестов. Контейнеры снабжены цветными крышками. Цвет крышки указывает на то вещество, которое содержится в контейнере в виде жидкости или порошка (табл. 2.2). Их добавление преследует две цели: они предохраняют кровь от свертывания и поддерживают нативную структуру кровяных клеток или концентрацию ряда компонентов крови. Для того чтобы эти вещества хорошо перемешались с кровью, необходимо несколько раз аккуратно перевернуть контейнер.

Консерванты могут быть необходимы при сборе суточной мочи. Потребность в них определяется тем, какие компоненты мочи исследуются.

Все контейнеры, в которые собирается материал для микробиологического исследования (моча, мокрота, кровь и т. д.), должны быть стерильными и не могут использоваться, если их изоляция нарушена. Некоторые бактерии выживают вне организма человека, только если сохраняются в специальных средах для транспортировки.

Для сохранения биоптатов необходима их фиксация в формалине. Поэтому контейнеры, предназначенные для транспортировки образцов тканей, содержат этот фиксатор.

Все контейнеры с биологическим материалом должны иметь маркировку: полное имя пациента, дату рождения и местонахождение (отделение, клиника или адрес). Лаборатории получают многие сотни проб каждый день, среди которых могут встречаться два образца или даже более от пациентов с одинаковыми фамилиями. Если результат анализа нужно вернуть, чтобы внести его в медкарту, очень важно, чтобы запись была сделана точно и по ней можно было легко идентифицировать больного.

Таблица 2.2. Основные химические добавки, используемые при взятии крови на анализ

Этилендиамин-тетраацетат (ЭДТА) (в виде соли калия). Цвет крышки контейнера фиолетовый	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, связывая и эффективно удаляя ионы кальция, присутствующие в плазме (кальций необходим для свертывания крови). ЭДТА также защищает клетки крови от разрушения. Добавляют в пробирки для сбора крови с целью полного подсчета клеток крови и выполнения некоторых других гематологических тестов
Гепарин (в виде натриевой или калиевой соли этой кислоты, т. е. гепарин натрия или гепарин калия). Цвет крышки контейнера темно-зеленый или оранжевый	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, ингибируя превращение протромбина в тромбин. Добавляют в пробирки для сбора крови с целью биохимических исследований, для которых необходима плазма. Антикоагулянтные свойства гепарина используются в терапии
Цитрат (в виде натриевой соли, т. е. цитрата натрия). Цвет крышки контейнера голубой	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, связывая ионы кальция (подобно ЭДТА). Добавляют в пробирки для сбора крови с целью изучения процессов свертывания
Оксалат (в виде натриевой или аммонийной соли, т. е. оксалата натрия или аммония). Цвет крышки контейнера желтый или серый	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, связывая ионы кальция (подобно ЭДТА). Используют вместе с фторидом натрия (см. ниже) для определения содержания глюкозы в крови
Фторид натрия. Цвет крышки контейнера желтый или серый	Это ферментный яд, который прекращает метаболизирование глюкозы в крови после ее сбора, т. е. сохраняет ее концентрацию. Используется вместе с оксалатом аммония специально для определения содержания глюкозы в крови
Активатор сгустка и гель. Цвет крышки контейнера красный или золотистый	Эта добавка ускоряет процесс образования сгустка и служит для отделения сыворотки от клеток крови. Такие контейнеры используют, если для анализа необходима сыворотка

Неправильно маркированные пробы могут быть не приняты лабораторией, в результате чего пациенту придется заново сдавать анализ, что потребует дополнительных затрат времени и усилий со стороны как больного, так и медицинского персонала.

Техника безопасности при сборе и транспортировке биологических проб

Все лаборатории имеют собственные утвержденные правила техники безопасности при сборе и транспортировке биологического материала, основанные на предположении, что все собираемые образцы потенциально опасны. Сотрудники, участвующие в этих процедурах, должны знать правила техники безопасности. Среди многих опасностей, которые могут таить пробы биологического материала, особо следует отметить вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусы гепатитов, способные передаваться при контакте с инфицированной кровью. Туберкулезом можно заразиться при контакте с мокротой больного, а желудочно-кишечными инфекциями — при контакте с зараженными фекалиями. Правильно организованная работа должна максимально снизить риск инфицирования персонала лаборатории и больных. Одна из составляющих хорошей лабораторной практики — соблюдение правил техники безопасности. Общие положения техники безопасности, которые необходимо соблюдать при сборе и транспортировке биологического материала.

- Чтобы снизить риск инфицирования при взятии проб биологического материала, следует использовать одноразовые хирургические перчатки. Открытые раны часто служат воротами для вирусных и бактериальных инфекций.
- Необходимо надежное хранение шприцев и игл. Преимущественно через них и контактирует сотрудник лаборатории с потенциально инфицированной кровью больного.
- Большую и часто серьезную опасность представляет собой нарушение целостности упаковки проб. Ее можно предотвратить, если не заполнять пробирки доверху и исполь-

зовать надежные колпачки. В большинстве лабораторий разработаны правила, соблюдение которых предотвращает утечку биологического материала.

- Сбор проб должен проводиться в соответствии с принятыми в лаборатории правилами.
- Образцы должны транспортироваться в специальных пластиковых контейнерах, имеющих разные отделения для разных типов проб.
- Если известно, что больной инфицирован ВИЧ или вирусами гепатита, при взятии проб используют дополнительные меры защиты (защитные очки, халаты). Пробы от такого пациента должны быть четко маркированы несколькими способами, принятыми в данной лаборатории.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Известно, что во многих лабораториях методы оценки результатов лабораторных исследований различаются. Результаты могут быть выражены *количественно*, *полуколичественно* и *качественно*. Например, данные гистологических исследований качественные: они представлены в виде описания гистологических препаратов, приготовленных из образцов тканей и проанализированных под микроскопом. Гистолог дает клиническую оценку тех или иных микроскопических отклонений конкретного образца от нормы. Результаты микробиологического анализа могут быть и качественными, и полуколичественными. В текстовой части заключения сообщается об идентифицированных патогенных микроорганизмах, а их чувствительность к антибиотикам оценивается полуколичественно. Напротив, результаты биохимических и гематологических исследований количественные, выражены в конкретных цифрах. Как и все другие измеряемые показатели (масса тела, температура, пульс), количественные результаты лабораторных анализов выражаются в определенных единицах измерения.

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Международная система единиц (СИ)

Начиная с 1970-х гг. все результаты измерений в научной и клинической практике стараются, насколько это возможно, выражать в единицах СИ (Международная система единиц предложена в 1960 г.). В США для результатов лабораторных исследований продолжают использовать внесистемные единицы, что необходимо учитывать при интерпретации данных, приведенных в американских медицинских изданиях для врачей и среднего медицинского персонала. Из семи основных единиц СИ (табл. 2.3) в клинической практике используют только три:

- метр (м);
- килограмм (кг);
- моль (моль).

Таблица 2.3. Основные единицы СИ

Единица СИ	Мера	Сокращение
Метр	длины	м
Килограмм	массы (веса)*	кг
Секунда	времени	с
Ампер	силы электрического тока	А
Кельвин	термодинамической температуры	К
Моль	количества вещества	моль
Кандела	силы света	Кд

*В данном контексте эти понятия рассматривать как эквивалентные.

Все, безусловно, знакомы с метром как единицей длины и с килограммом как единицей массы или веса. Понятие же моля требует, на наш взгляд, пояснений.

Что такое моль?

Моль — это количество вещества, масса которого в граммах равна его молекулярной (атомной) массе. Это удобная единица измерения, так как 1 моль любого вещества содержит одинаковое количество частиц — $6,023 \times 10^{23}$ (число Авогадро).

Примеры

Чему равен 1 моль натрия (Na)?

Натрий представляет собой одноатомный элемент с атомной массой 23.

Следовательно, 1 моль натрия равен 23 г натрия.

Чему равен 1 моль воды (H₂O)?

Молекула воды состоит из двух атомов водорода и одного атома кислорода.

Атомная масса водорода равна 1.

Атомная масса кислорода равна 16.

Следовательно, молекулярная масса воды равна $2 \times 1 + 16 = 18$.

Таким образом, 1 моль воды равен 18 г воды.

Чему равен 1 моль глюкозы?

Молекулы глюкозы состоит из 6 атомов углерода, 12 атомов водорода и 6 атомов кислорода.

Молекулярная формула глюкозы записывается как C₆H₁₂O₆.

Атомная масса углерода равна 12.

Атомная масса водорода равна 1.

Атомная масса кислорода равна 16.

Следовательно, молекулярная масса глюкозы равна

$$6 \times 12 + 12 \times 1 + 6 \times 16 = 180.$$

Таким образом, 1 моль глюкозы равен 180 г глюкозы.

Итак, 23 г натрия, 18 г воды и 180 г глюкозы содержат по $6,023 \times 10^{23}$ частиц (атомов — в случае натрия или молекул — в случае воды и глюкозы). Знание молекулярной формулы какого-либо вещества позволяет использовать моль в качестве единицы его количества. Для некоторых молекулярных комплексов, присутствующих в крови (прежде всего белков), точная молекулярная масса не определена. Соответственно для них невозможно использовать такую единицу измерения, как моль.

Десятичные кратные и дольные единицы СИ

Если основные единицы СИ слишком малы или велики для измерения показателя, используют десятичные кратные или дольные единицы. В табл. 2.4 представлены наиболее часто используемые для выражения результатов лабораторных ис-

Таблица 2.4. Дольные единицы длины, массы (веса) и количества вещества в системе СИ, используемые в лабораторной практике

Основная единица длины — метр (м)

- Сантиметр (см) — $1/100$ (10^{-2}) метра; 100 см = 1 м
- Миллиметр (мм) — $1/1000$ (10^{-3}) метра; 1000 мм = 1 м, 10 мм = 1 см
- Микрометр (мкм) — $1/1\,000\,000$ (10^{-6}) метра; $1\,000\,000$ мкм = 1 м, $10\,000$ мкм = 1 см, 1000 мкм = 1 мм
- Нанометр (нм) — $1/1\,000\,000\,000$ (10^{-9}) метра; $1\,000\,000\,000$ нм = 1 м, $10\,000\,000$ нм = 1 см, $1\,000\,000$ нм = 1 мм, 1000 нм = 1 мкм

Основная единица массы (веса) — килограмм (кг)

- Грамм (г) — $1/1000$ (10^{-3}) килограмма; 1000 г = 1 кг
- Миллиграмм (мг) — $1/1000$ (10^{-3}) грамма; 1000 мг = 1 г, $1\,000\,000$ мг = 1 кг
- Микрограмм (мкг) — $1/1000$ (10^{-3}) миллиграмма; 1000 мкг = 1 мг, $1\,000\,000$ мкг = 1 г, $1\,000\,000\,000$ мкг = 1 кг
- Нанограмм (нг) — $1/1000$ (10^{-3}) микрограмма; 1000 нг = 1 мкг, $1\,000\,000$ нг = 1 мг, $1\,000\,000\,000$ нг = 1 г, $1\,000\,000\,000\,000$ нг = 1 кг
- Пикограмм (пг) — $1/1000$ (10^{-3}) нанограмма; 1000 пг = 1 нг, $1\,000\,000$ пг = 1 мкг, $1\,000\,000\,000$ пг = 1 мг, $1\,000\,000\,000\,000$ пг = 1 г

Основная единица количества вещества — моль (моль)

- Миллимоль (ммоль) — $1/1000$ (10^{-3}) моля; 1000 ммоль = 1 моль
- Микромоль (мкмоль) — $1/1000$ (10^{-3}) миллимоля; 1000 мкмоль = 1 ммоль, $1\,000\,000$ мкмоль = 1 моль
- Наномоль (нмоль) — $1/1000$ (10^{-3}) микромоля; 1000 нмоль = 1 мкмоль, $1\,000\,000$ нмоль = 1 ммоль, $1\,000\,000\,000$ нмоль = 1 моль
- Пикомоль (пмоль) — $1/1000$ (10^{-3}) наномоля; 1000 пмоль = 1 нмоль, $1\,000\,000$ пмоль = 1 мкмоль, $1\,000\,000\,000$ пмоль = 1 ммоль

следований дольные единицы длины, массы (веса) и количества вещества в системе СИ.

Единицы измерения объема

Строго говоря, единицы объема в системе СИ должны базироваться на метре, например метр кубический (м^3), сантиметр кубический (см^3), миллиметр кубический (мм^3) и т. д. Однако, когда вводили Международную систему единиц, было решено оставить литр в качестве единицы измерения жидкостей, так как эта единица использовалась практически повсеместно и она практически точно равна 1000 см^3 . Фактически 1 литр равен $1000,028 \text{ см}^3$.

Литр (л) принят основной единицей объема в системе СИ. В клинической и лабораторной практике применяются следующие производные от литра единицы объема:

- децилитр (дл) — $1/10 (10^{-1})$ литра,
- сантитр (сл) — $1/100 (10^{-2})$ литра,
- миллилитр (мл) — $1/1000 (10^{-3})$ литра,
- микролитр (мкл) — $1/1\,000\,000 (10^{-6})$ литра.

Запомните: $1 \text{ мл} = 1,028 \text{ см}^3$.

Единицы концентрации

Практически все количественные лабораторные анализы включают определение концентрации того или иного вещества в крови или моче. Концентрацию можно выразить как количество или массу (вес) вещества, содержащегося в определенном объеме жидкости. Единицы концентрации, таким образом, состоят из двух элементов — единиц массы (веса) и единиц объема. Например, если мы взвесили 20 г соли и растворили ее в 1 л (объем) воды, то получился раствор соли с концентрацией 20 г на 1 л (20 г/л). В этом случае единица массы (веса) — это грамм, единица объема — литр, а единица концентрации в системе СИ — г/л. Если можно точно измерить молекулярную массу вещества (для многих веществ, определяемых в лабораторных условиях она известна), то для расчета концентрации используют единицу количества вещества (моль).

Приведем примеры использования разных единиц для выражения результатов лабораторных анализов.

Примеры

Что означает фраза: «Натрий плазмы равен 144 ммоль/л»?

В каждом литре плазмы содержится 144 ммоль натрия.

Что означает выражение: «Альбумин плазмы составляет 23 г/л»?

В каждом литре плазмы содержится 23 г альбумина.

Что означает результат: «Железо плазмы составляет 9 мкмоль/л»?

В каждом литре плазмы содержится 9 мкмоль железа.

Что значит запись: « V_{12} плазмы составляет 300 нг/л»?

В каждом литре плазмы содержится 300 нг витамина V_{12} .

Единицы подсчета клеток крови

Большинство гематологических исследований включает подсчет концентрации клеток в крови. В данном случае единицей количества будет число клеток, а единицей объема — опять же литр. В норме у здорового человека от 4 500 000 000 000 (т. е. $4,5 \cdot 10^{12}$) до 6 500 000 000 000 (т. е. $6,5 \cdot 10^{12}$) эритроцитов в каждом литре крови. Таким образом, за единицу количества эритроцитов в крови принимают $10^{12}/л$. Это позволяет использовать упрощенные цифры, так что на практике можно услышать, как врач говорит пациенту, что у него количество эритроцитов в крови равно 5,3. Это, конечно, не означает, что эритроцитов в крови всего 5,3. На самом деле данный показатель равен $5,3 \cdot 10^{12}/л$. Лейкоцитов в крови значительно меньше, чем эритроцитов, поэтому единицей их подсчета принято $10^9/л$.

КОЛЕБАНИЯ НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ

Когда выполнены измерения каких-либо физиологических параметров (например, массы тела, пульса), результаты интерпретируют, сравнивая их с нормальными значениями. Это справедливо и для результатов лабораторных исследований. Для всех количественных тестов определены границы нормальных значений, что помогает оценивать результаты анализа пациента. Биологическое разнообразие не позволяет провести четкие границы между нормальными и ненормальными

значениями массы тела, роста или каких-либо показателей крови и мочи. Использование термина «референтные значения» вместо термина «нормальные значения» учитывает это ограничение. Область референтных значений определяется на основании результатов измерения того или иного показателя в большой популяции практически здоровых («нормальных») людей.

График, приведенный на рис. 2.2, иллюстрирует результаты измерений концентрации гипотетического вещества X в крови в большой популяции здоровых людей (референтная популяция) и у больных с гипотетическим заболеванием Y.

Так как уровень вещества X обычно растет при заболевании Y, его можно использовать как гематологический показатель, подтверждающий диагноз у пациентов с симптомами заболевания Y. График показывает, что концентрация вещества X у здоровых людей колеблется в пределах от 0,3 до 8 ммоль/л. Вероятность того, что показатель у конкретного пациента находится в нормальных пределах, уменьшается по мере его удаления от среднего показателя в референтной популяции (в данном случае он равен 4,0 ммоль/л). Крайние значения «нормального» диапазона могут на самом деле сопутствовать заболеванию Y. Чтобы учесть это, область нормальных значений определяют, исключая обычно по 2,5% полученных в популяции результатов, лежащих на границах диапазона. Таким образом, референтный диапазон ограничивает 95% результатов, полученных в популяции здоровых людей. В рассмотренном случае он составляет 1,3–6,8 ммоль/л. Используя область нормальных значений, мы можем определить тех, кто болен. Понятно, что пациенты, у которых концентрация вещества X выше 8,0 ммоль/л, страдают заболеванием Y, а те, у которых этот показатель ниже 6,0 ммоль/л, — нет. Однако показатели от 6,0 до 8,0 ммоль/л, попадающие в заштрихованную зону, не столь определены. Недостаточная определенность результатов, попадающих в пограничные области, — типичная проблема диагностических лабораторий, которую необходимо учитывать при их интерпретации.

Например, если границы нормальных значений концентрации натрия в крови в данной лаборатории определены от 135 до 145 ммоль/л, то нет сомнений в том, что результат 125 ммоль/л свидетельствует о наличии патологии и не-

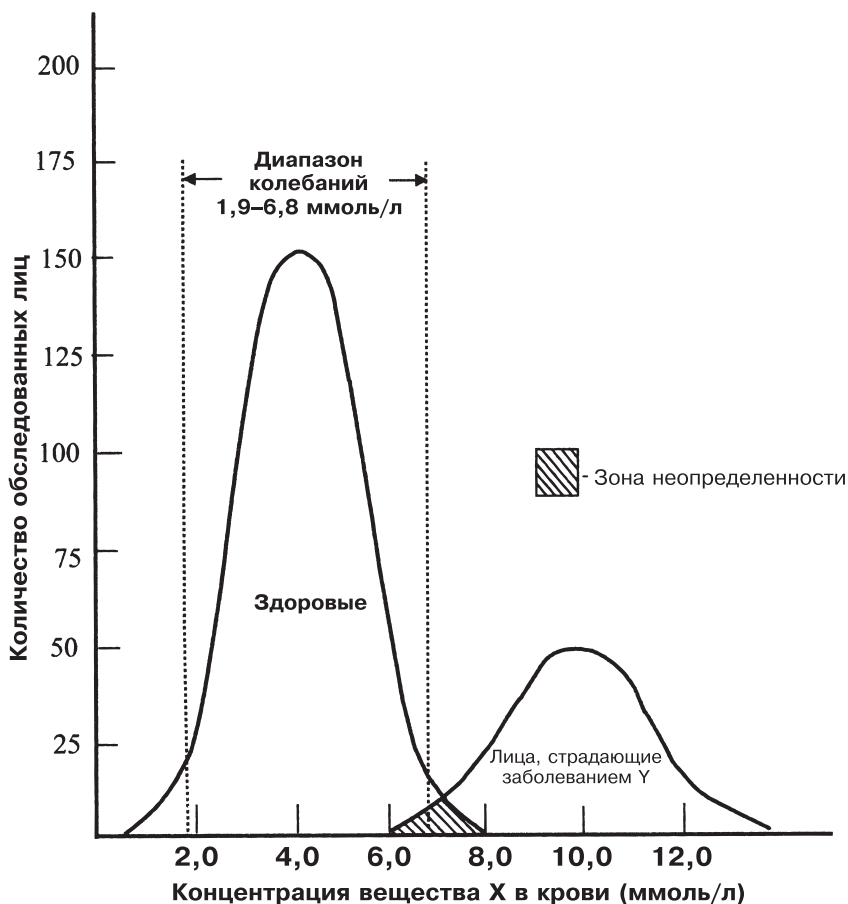


Рис. 2.2. Демонстрация нормального диапазона колебаний концентрации гипотетического вещества X и частичного совпадения величин в группе здоровых лиц и в группе лиц, страдающих условной болезнью Y (см. объяснение в тексте)

обходимости лечения. Напротив, хотя единичный результат 134 ммоль/л выходит за пределы нормы, это еще не значит, что пациент болен. Помните, что у 5% людей (у одного из двадцати) в общей популяции показатели находятся на границах референтного диапазона.

Факторы, влияющие на область нормальных значений

Существуют физиологические факторы, которые могут влиять на границы нормы. К ним относятся:

- возраст пациента;
- его пол;
- беременность;
- время дня, в которое брали пробу.

Так, уровень мочевины в крови повышается с возрастом, а концентрации гормонов различны у взрослых мужчин и женщин. Беременность может изменять результаты тестирования функции щитовидной железы. Количество глюкозы в крови колеблется в течение дня. Многие лекарственные средства и алкоголь так или иначе влияют на результаты анализа крови. Природа и степень физиологических и лекарственных влияний более подробно обсуждаются при рассмотрении соответствующих тестов. В конце концов, на область нормальных значений показателя влияют аналитические методы, используемые в конкретной лаборатории.

Гармонизация нормальных (референтных) значений результатов лабораторных тестов

Референтные значения варьируют в зависимости от тех конкретных методик, которыми пользуются в лаборатории. Исторически сложилось так, что разные лаборатории применяют разные методики и должны постоянно публиковать собственные референтные значения результатов проводимых тестов. В последние годы количество тестов, для которых необходимо публиковать такие данные, уменьшилась. Это стало возможным благодаря проекту гармонизации референтных значений, который стартовал в 2007 г. при поддержке Департамента здравоохранения [2, 3]. Цель проекта — сделать референтные значения как можно большего количества лабораторных тестов одинаковыми для всех госпитальных лабораторий Великобритании. В этой книге приводятся уже согласованные гармонизированные референтные значения, а если по некоторым тестам согласование еще не завершено, то приблизительные значения, которые приняты во всех лабораториях. При интер-

претации результатов анализа конкретного пациента важно пользоваться референтными значениями той лаборатории, которая проводила данный анализ.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Чувствительность и специфичность метода определяют, насколько надежно с его помощью можно ставить или исключать определенный диагноз. Идеальный диагностический тест имеет 100%-ю чувствительность и 100%-ю специфичность. При 100%-й чувствительности тест выявляет заболевание у всех протестированных больных; ложноотрицательных результатов не бывает. При 100%-й специфичности тест никогда не будет положительным у лиц, не страдающих данной болезнью; не бывает ложноположительных результатов. Проиллюстрируем это на примере теста на беременность. Предположим, что его чувствительность равна 99,5%, а специфичность — 99,7%. Если протестировать 1000 беременных женщин, то в 995 случаях результат будет положительным, а у 5 женщин — ложноотрицательным. Если протестировать 1000 небеременных женщин, то в 997 случаев результат будет отрицательным, а у 3 женщин — ложноположительным.

На самом деле лишь очень немногие тесты обладают 100%-й чувствительностью и 100%-й специфичностью, но, чем ближе тест к идеальному, тем он более надежен.

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ

Если результаты лабораторного исследования выходят за границы нормы, медицинская сестра должна знать, при каких значениях показателя требуется немедленная медицинская помощь. Нужно ли немедленно извещать врача в таких случаях? Концепция критических значений (иногда неоправданно называемых «паническими») помогает принять в этой области правильное решение. Критические значения определяются при таком патофизиологическом состоянии, которое настолько отличается от нормального, что угрожает жизни, если не принять соответствующих экстренных мер [1]. Не у всех тестов есть критические значения показа-

телей, но если они есть, вы сможете найти их в этой книге наряду с областью нормальных значений. Как и границы нормы, области критических значений определяются для условий каждой конкретной лаборатории. При интерпретации результатов анализа пациента важно использовать нормы именно той лаборатории, в которой проводилось исследование, а медсестрам следует руководствоваться локальным протоколом, принятым в отношении критических значений показателей.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ СЫВОРОТКОЙ И ПЛАЗМОЙ

На протяжении всей книги будут использоваться термины «сыворотка крови» (или просто «сыворотка») и «плазма крови» (или просто «плазма»). Поэтому важно уже во вступительной главе дать точные определения этим понятиям. Кровь состоит из клеток (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), суспендированных в жидкости, которая представляет собой раствор многих различных неорганических и органических веществ. Именно эту жидкость анализируют в большинстве биохимических и некоторых гематологических тестах. На первом этапе выполнения всех этих тестов отделяют жидкую часть крови от клеток. Жидкую часть крови называют *плазмой*. Свертывание крови осуществляется при превращении растворенного в ней белка фибриногена в нерастворимый фибрин. Надосадочная жидкость, уже не содержащая фибриноген после свертывания крови, называется *сывороткой*. Различие между плазмой и сывороткой детерминируется типом пробирки, в которую собирают кровь. Если для этой цели используют обычную пробирку без всяких добавок, то кровь сворачивается и образуется сыворотка. Если же в пробирку добавлены антикоагулянты, кровь остается жидкой (не сворачивается). Жидкая часть крови, которая остается после удаления клеток, называется плазмой. За некоторыми важными исключениями (прежде всего это коагуляционные тесты), результаты исследования сыворотки и плазмы одинаковы. Поэтому выбор сыворотки или плазмы в качестве материала для анализа — прерогатива лаборатории.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 1

На второй день после плановой операции 46-летний Алан Говард почувствовал себя плохо. У него взяли кровь для проведения биохимического анализа и общего анализа крови. Среди полученных результатов были следующие:

		Референтный диапазон
Натрий плазмы	135 ммоль/л	135–145
Калий плазмы	8,0 ммоль/л	3,5–5,2
Бикарбонат плазмы	28 ммоль/л	22–26
Мочевина плазмы	5,5 ммоль/л	2,5–6,6
Кальций плазмы	1,1 ммоль/л	2,35–2,75

Общий анализ крови в норме. Обнаружив, что концентрации калия и кальция у пациента существенно отличаются от нормы, медсестра немедленно информировала об этом домашнего врача, который взял кровь на анализ повторно. Через 20 мин из лаборатории телефонировали о том, что показатели нормализовались. Оказалось, что сотрудник, бравший первую пробу крови, налил в пробирку, предназначенную для выполнения общего анализа, слишком много крови и потому слил ее излишек (так, чтобы уровень опустился до нужной метки) в пробирку, предназначенную для выполнения биохимического анализа. Могло ли это стать причиной зарегистрированных отличий концентрации калия и кальция от нормы?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 1

Кровь, взятая для подсчета форменных элементов, должна быть защищена от свертывания. Для этого в пробирку добавляют антикоагулянт — калиевую соль ЭДТА (K^+ -ЭДТА). Это вещество ведет себя в растворе как хелатирующий агент, эффективно связывающий ионы кальция. Помимо предохранения крови от свертывания K^+ -ЭДТА имеет два побочных эффекта: повышение концентрации калия и понижение уровня кальция в крови. В небольшой по объему пробе крови, предназначенной для автоматического анализа крови, содержалось достаточно много антикоагулянта для того, чтобы существенно увеличить уровень калия и снизить концентрацию кальция.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

Эта история болезни демонстрирует, что кровь, стабилизированная K^+ -ЭДТА, неудобна для определения уровня калия и кальция. Мы видим, как ошибки в ходе взятия проб оказывают существенное влияние на результат лабораторного исследования. В данном случае полученные результаты были не совместимы с жизнью, поэтому ошибку быстро выявили. Если же изменения результатов вследствие нарушений процедур взятия и транспортировки образцов биологического материала не столь велики, они могут оказаться незамеченными и, следовательно, принести большой вред.

Цитируемая литература

1. Pathology harmony website www.pathologyharmony.co.uk.
2. Berg, J. and Lane, V. (2011) Pathology harmony; a pragmatic and scientific approach to unfounded variation in the clinical laboratory, *Annals Clin. Biochem.*, **48**: 195–97.
3. Emancipator K. (1997) Critical values — ASCP Practice Parameter. *Am. J. Clin. Pathol.*, **108**: 247–53.

Дополнительная литература

- Lavery, I. and Smith, E. (2008) Venepuncture practice and the 2008 nursing & midwifery code, *Br. J. Nursing*, **17**: 824–28.
- McCallk, R. and Tankersley, C. (2011) *Phlebotomy Essentials* (5 th edition) Lippincott Williams & Wilkins.
- Narayanan, S. (2000) The preanalytical phase. An important component of laboratory medicine, *Am. J. Clin. Pathol.*, **113**: 429–52.
- Shah, V. and Tadido, A. (2005) Neonatal blood sampling, available on the web at: <http://www.acutecaretesting.org>
- Sharma, P. (2009) Preanalytical variables and laboratory performance, *Indian J. Clin. Biochem.*, **24**: 109–10.
- Skales, K. (2008) A practical guide to venepuncture and blood sampling, *Nursing Standard*, **22**: 29–36.
- Долгов В. В., Ованесов Е. Н., Щетникович К. А. Фотометрия в лабораторной практике. — Тверь: Триада, 2004. — 192 с.
- Долгов В. В., Ракова Н. Г., Колупаев В. Е., Рытикова Н. А. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. — Тверь: Триада, 2007. — 123 с.
- Долгов В. В., Селиванова А. В. Биохимические исследования в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ первичного звена здравоохранения. — Тверь: Триада, 2006. — 200 с.

- Долгов В. В., Шевченко О. П., Шарышев А. А., Бондарь В. А. Турбидиметрия в лабораторной практике. — Тверь: Триада, 2007. — 175 с.
- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2-х тт. / Ассоц. медицинских обществ по качеству; под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 805 с.
- Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / В. В. Алексеев [и др.]; под ред. А. И. Карпищенко. — 3 изд., перераб. и доп. — Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 472 с.
- Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. / Под ред. проф. Меньшикова В. В. — М.: Лабинформ, 1999. — 320 с.



Глава 3. Определение глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови

Основные вопросы

- Роль глюкозы как энергетического ресурса
- Регулирование концентрации глюкозы гормонами
- Что такое нормальная и аномальная концентрации глюкозы
- Диабет и диабетический кетоацидоз
- Анализ глюкозы крови для диагностики диабета
- Анализ глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина для мониторинга лечения диабета
- Другие причины повышения уровня глюкозы в крови
- Причины и следствия снижения уровня глюкозы в крови

Наиболее важное значение определение концентрации глюкозы в крови имеет для диагностики и мониторинга лечения сахарного диабета (часто называемого просто диабетом). Это распространенное хроническое заболевание обмена веществ, чаще всего сопровождающееся ожирением. Для здравоохранения диабет представляет собой большую проблему, значение которой постоянно возрастает как в Великобритании, так и во всем мире. В Великобритании диабет диагностирован у 2,9 млн человек (4,7% населения). Еще примерно 850 000 человек страдают диабетом, который остается недиагностированным [1]. По последним оценкам, к 2035 г. в Великобритании будет 6,25 млн больных диабетом (8,6% населения) [2]. Затраты Национальной службы здравоохранения (NHS) на диагностику и лечение диабета оцениваются примерно в 10 млрд фунтов в год

и, по имеющимся прогнозам, к 2035 г. составят 16,9 млрд ФС [2]. Как вы увидите дальше, отклонения уровня глюкозы от нормы еще не означают, что пациент страдает диабетом. В этой главе описан еще один тест, который используют для мониторинга эффективности лечения диабета, — определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Углеводы, входящие в состав пищи, поставляют нам около 60% требуемой энергии. В желудочно-кишечном тракте сложные углеводы пищи (в основном полисахарид крахмал) расщепляются (перевариваются) ферментами до простых молекул, которые всасываются в кровь. Это так называемые «моносахариды» — глюкоза, фруктоза и галактоза. Из них в организме наиболее широко представлена глюкоза, на долю которой приходится до 80% абсорбированных моносахаридов. Кроме того, большая часть фруктозы и галактозы также превращается в глюкозу. Таким образом, все поступающие с пищей углеводы фактически метаболизируются до глюкозы. Когда потребность в глюкозе велика, а ее поступление ограничено (например, при голодании), большинство клеток в организме человека способно превращать в глюкозу неуглеводные продукты (жиры и белки)*.

Почему важна глюкоза?

Глюкоза может функционировать только внутри клеток, где она играет роль источника энергии.

В каждой клетке аэробного организма энергия запасается в результате метаболического окисления глюкозы в присутствии кислорода до диоксида углерода (углекислого газа) и воды. В ходе этого процесса энергия, аккумулируемая в молекуле глюкозы, используется для образования макроэргического (энергоемкого) соединения — аденозинтрифосфата (АТФ) из аденозиндифосфата (АДФ). Энергия, заключенная в молекуле АТФ, используется для осуществления многих биохимических реакций внутри клетки (рис. 3.1).

* Обычно процесс глюконеогенеза осуществляют клетки печени и почек, а также 1–3% некоторых клеток кишечника. — В. Э.

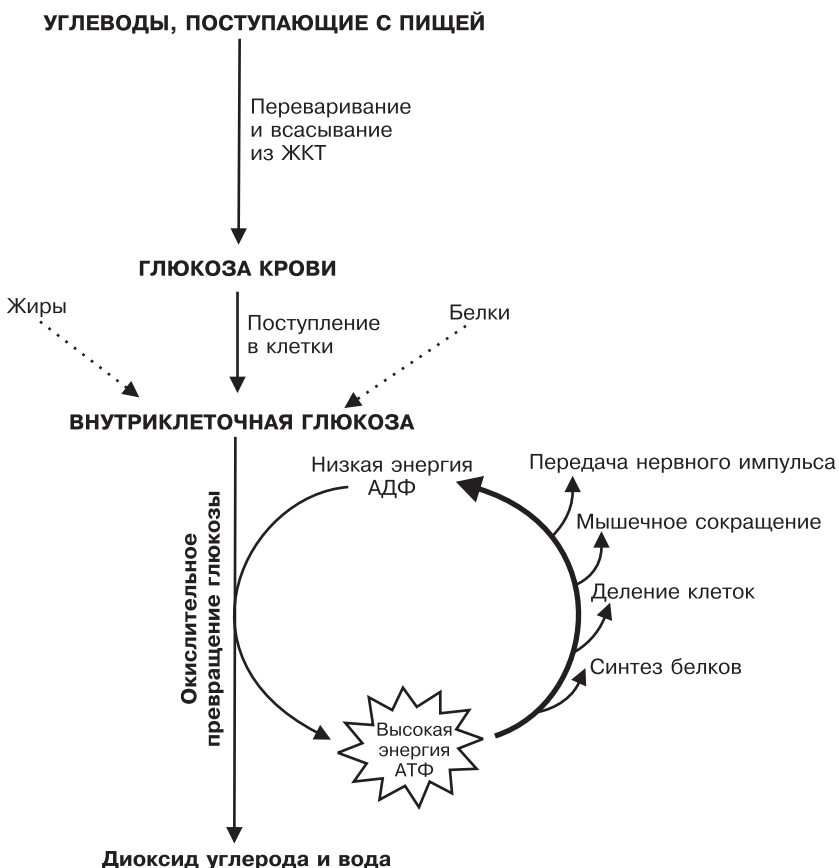


Рис. 3.1. Глюкоза играет центральную метаболическую роль в клетках, обеспечивая энергией многие химические реакции, требующиеся для осуществления клеточных функций

Катаболизм глюкозы с запасанием энергии в виде макроэргических связей молекулы АТФ происходит в клетках по двум метаболическим путям (рис. 3.2)*.

* 1) катаболизм глюкозы в отсутствие кислорода с образованием 2 молекул лактата и 2 молекул АТФ (гликолиз — путь Эмбдена–Мейергофа); 2) катаболизм глюкозы в присутствии кислорода, когда сопряженная работа цикла Кребса и дыхательного пути позволяет получить 38 молекул АТФ и конечные метаболиты в виде CO_2 и H_2O . — В. Э.

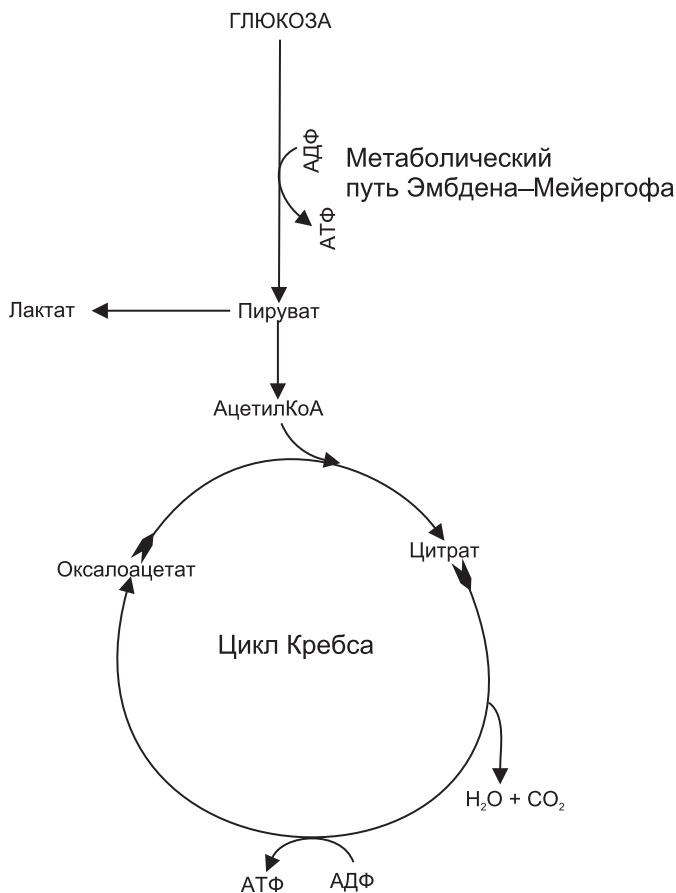


Рис. 3.2. Упрощенная схема внутриклеточного окисления глюкозы

Процесс начинается с гликолиза, в котором глюкоза в ходе 10 последовательных ферментативных реакций превращается в пировиноградную кислоту (пируват). Судьба пирувата зависит от доступности кислорода для клетки. При нормальном содержании кислорода пируват в митохондриях превращается в вещество, называемое ацетиломКоА (ацетил-кофермент А), которое вступает в цикл Кребса и конденсируется с другой кислотой — щавелевоуксусной (оксалоацетат), образуя лимонную кислоту. В последующих девяти ферментативных реакциях

молекула лимонной кислоты превращается снова в молекулу оксалоацетата, которая может вновь конденсироваться с ацетилКоА, поставляемым катаболическим превращением глюкозы.

При катаболизме одной молекулы глюкозы в присутствии кислорода образуется 2 молекулы пирувата и 8 молекул АТФ. При дальнейшем превращении двух молекул пирувата в пируватдегидрогеназном комплексе и цикле Кребса, а затем при работе дыхательной цепи синтезируется еще 30 молекул АТФ. Таким образом, окисление одной молекулы глюкозы до CO_2 и H_2O сопровождается образованием 38 молекул АТФ с макроэргическими связями.

При недостатке кислорода глюкоза может окисляться в процессе гликолиза, но в митохондрии, где содержатся ферменты пируватдегидрогеназного комплекса и цикла Кребса, пируват не поступает. Он превращается в цитоплазме в молочную кислоту (лактат). Накопление молочной кислоты в крови (лактоацидоз) — причина метаболического ацидоза (см. гл. 7), который сопровождает многие патологические процессы, ассоциирующиеся с недостаточным кровоснабжением тканей и, следовательно, с относительной тканевой гипоксией. Лактоацидоз — прямое следствие анаэробного гликолиза, т. е. гликолиза в тканях с недостаточной оксигенацией.

Важность поддержания нормального уровня глюкозы в крови

В отличие от всех других тканей, головной мозг не способен синтезировать и депонировать глюкозу и потому всецело зависит от ее поступления из крови для обеспечения своих энергетических нужд. Для нормального функционирования мозга необходимо поддержание уровня глюкозы в крови на минимальном уровне — около 4,0 ммоль/л. Это очень важно, однако надо помнить, что концентрация сахара в крови не должна быть слишком высокой. Глюкоза — это осмотически активное вещество. Это означает, что при возрастании ее содержания в крови вслед за ней (в соответствии с законами осмоса) в кровь поступает вода из тканей, что приводит к относительной дегидратации. Чтобы компенсировать этот потенциально опасный эффект, почки начинают выводить глюкозу с мочой,

когда ее уровень превышает определенное значение, называемое почечным порогом (обычно это 10,0–11,0 ммоль/л). При этом организм теряет важный источник энергии, который представляет собой глюкоза. Следовательно, в норме концентрация глюкозы в крови не должна превышать пороговое значение, иначе организм будет терять важный источник энергии, но и не должна опускаться ниже определенного уровня, обеспечивающего нормальное функционирование головного мозга.

Глюкоза может депонироваться

Хотя как источник энергии глюкоза требуется всем клеткам, различия в потребностях между ними могут быть очень существенны. Различаются также потребности клеток одного типа в разное время суток. Так, потребности мышечных клеток (миоцитов) в глюкозе наиболее высоки во время выполнения физических упражнений и минимальны во время сна. Необходимость в глюкозе не всегда совпадает по времени с приемом пищи, поэтому поступающая с пищей глюкоза должна запасаться для дальнейшего использования по мере необходимости. Большинство клеток человеческого организма способно запасать глюкозу в ограниченных количествах, но основными депо глюкозы служат три типа клеток:

- печеночные;
- мышечные;
- адипоциты (клетки жировой ткани).

Эти клетки способны захватывать глюкозу из крови, когда потребность в ней мала, а содержание высоко (после еды), и напротив, высвобождать, если потребность в ней возрастает, а содержание падает (в перерывах между приемами пищи).

Клетки печени и миоциты запасают глюкозу в виде гликогена, представляющего собой высокомолекулярный полимер глюкозы. Ферментативный процесс синтеза гликогена из глюкозы называется гликогенезом. Обратный процесс — гликогенолиз — позволяет глюкозе покидать депо и стимулируется в ответ на снижение уровня сахара в крови. Глюкоза может поступать в жировые клетки, где в процессе липогенеза про-

исходит ее превращение в глицерин, входящий в состав триглицеридов, запасную форму жиров. Для обеспечения клеток энергией триглицериды могут мобилизовываться в процессе липолиза, но это происходит только после того, как исчерпаны запасы гликогена. Таким образом, гликоген обеспечивает краткосрочное депонирование глюкозы, а жиры — долгосрочное.

Как поддерживается нормальный уровень глюкозы в крови?

Несмотря на значительные колебания в поступлении и утилизации глюкозы в течение дня, ее уровень в крови обычно не поднимается выше 8,0 и не опускается ниже 3,5 ммоль/л. На рис. 3.3 продемонстрированы типичные суточные колебания концентрации глюкозы в крови.

Сразу после еды уровень глюкозы в крови повышается, так как сахар, содержащийся в продуктах питания, всасывается из кишечника. Глюкоза захватывается клетками организма для удовлетворения их энергетических потребностей. Клетки печени и миоциты запасают избыточное количество

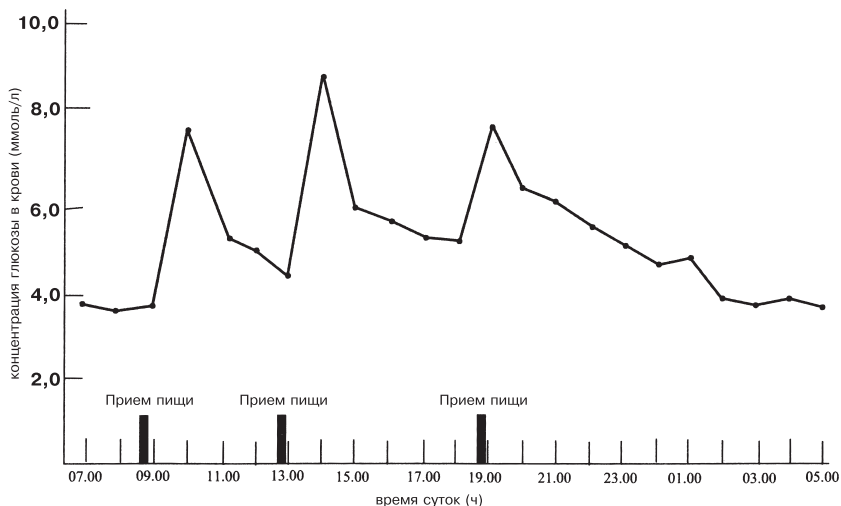


Рис. 3.3. Типичные суточные изменения уровня глюкозы в крови здорового человека

глюкозы в виде молекул гликогена. Между приемами пищи содержание глюкозы в крови понижается, и она мобилизуется из депо для поддержания минимально необходимого уровня в крови. Если требуется, глюкоза может быть получена и из неуглеводных источников (например, белков) в процессе глюконеогенеза. Как захват глюкозы клетками, так и все ее метаболические превращения (гликогенез, гликогенолиз и др.) находятся под контролем гормонов, секреция которых зависит от уровня сахара в крови.

Гормональный контроль концентрации глюкозы в крови

Наиболее важными регуляторами уровня глюкозы в крови служат гормоны поджелудочной железы инсулин и глюкагон. Инсулин способствует снижению содержания глюкозы в крови при помощи следующих механизмов:

- способствуя захвату глюкозы из крови клетками организма (захват клетками печени и центральной нервной системы не зависит от инсулина);
- стимулируя внутриклеточную метаболизацию глюкозы до пирувата (гликолиз);
- активируя образование гликогена из глюкозы в печени и мышцах (гликогенез);
- стимулируя образование триглицеридов из глюкозы в адипоцитах (липогенез);
- ингибируя продукцию глюкозы из неуглеводных продуктов (глюконеогенез).

Инсулин секретируется так называемыми β -клетками поджелудочной железы в ответ на увеличение концентрации глюкозы в крови и действует посредством связывания с инсулиновыми рецепторами на поверхности инсулинчувствительных клеток. Нормальный гормональный ответ на повышение уровня сахара в крови зависит, таким образом:

- от выработки адекватного количества инсулина, т. е. от нормального функционирования β -клеток поджелудочной железы;

- от количества и функциональной активности инсулиновых рецепторов на поверхности инсулинчувствительных клеток.

Если какое-либо из этих условий нарушено, концентрация глюкозы в крови будет повышена.

Глюкагон — антагонист инсулина, секретируемый β -клетками поджелудочной железы в ответ на уменьшение концентрации глюкозы в крови. В противоположность эффекту инсулина, эффект глюкагона заключается в повышении уровня сахара в крови при участии следующих механизмов:

- усиление распада гликогена в печени (гликогенолиз);
- увеличение внутриклеточного синтеза глюкозы из неуглеводных продуктов (глюконеогенез).

Как видно на рис. 3.3, концентрация глюкозы в крови возрастает после еды вследствие всасывания углеводов пищи. Повышенный уровень глюкозы стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой. При участии различных механизмов инсулин снижает уровень сахара в крови. В свою очередь это приводит к индукции секреции глюкагона, что влечет уменьшение содержания глюкозы. Постоянная синергия этих двух противоположно направленных механизмов позволяет поддерживать оптимальную концентрацию глюкозы в крови.

В ответ на низкое содержание глюкозы в крови или на стресс вырабатываются еще три гормона:

- кортизол, синтезируемый корой надпочечников;
- адреналин (эпинефрин), синтезируемый в мозговом веществе надпочечников;
- гормон роста, секретируемый передней долей гипофиза.

Все они увеличивают уровень глюкозы в крови. Таким образом, четыре гормона способствуют увеличению уровня сахара, не позволяя ему опускаться слишком низко, и только инсулин предотвращает излишнее увеличение концентрации сахара в крови. Это обстоятельство отражает важность обеспечения минимального уровня глюкозы в крови для нормального функционирования головного мозга. В табл. 3.1 резюмирована роль гормонов в регуляции концентрации глюкозы в крови.

Таблица 3.1. Гормоны, участвующие в регуляции уровня сахара в крови

Гормон	Место синтеза и высвобождения	Высвобождается в ответ на	Основные эффекты в отношении уровня сахара в крови
Инсулин	Поджелудочная железа (β -клетки)	Повышенный уровень глюкозы в крови	Понижает
Глюкагон	Поджелудочная железа (α -клетки)	Пониженный уровень глюкозы в крови	Повышает
Адреналин (эпинефрин)	Надпочечники (мозговое вещество)	Стресс	Повышает
Кортизол	Надпочечники (кора)	Пониженный уровень глюкозы в крови и/или стресс	Повышает
Гормон роста	Передняя доля гипофиза	Пониженный уровень глюкозы в крови и/или стресс	Повышает

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ИЛИ В ПЛАЗМЕ

Подготовка пациента

Если проводится тестирование уровня глюкозы в крови натощак, то пациент не должен принимать пищу по крайней мере в течение 12 ч до взятия крови. В других случаях никакой специальной подготовки пациента не требуется.

Время взятия крови

Уровень глюкозы в крови изменяется в течение дня: он наиболее высокий в течение часа после приема пищи, а самый низкий утром, перед завтраком. Для правильной интерпретации результатов на направлении должно быть указано время взятия крови. Пробы могут быть взяты случайно (без привязки к приему пищи), натощак (после ночного голодания) или через 2 ч после еды.

Подготовка образца

В специальную пробирку, содержащую консервант глюкозы (фторид натрия) и антикоагулянт (оксалат калия), собирают 2 мл венозной крови. Фторид — ферментный яд, который эффективно предотвращает гликолиз в эритроцитах, сохраняя тем самым исходную концентрацию глюкозы в крови. Антикоагулянт не дает крови свертываться. Смешивать кровь с этими реагентами следует осторожно, аккуратно переворачивая пробирку. Уровень глюкозы можно измерять непосредственно в цельной крови или в плазме (жидкости, которая остается после удаления кровяных клеток).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы*:

уровень глюкозы в крови натощак	— 3,5–5,0 ммоль/л
уровень глюкозы в крови не натощак	— 3,5–8,0 ммоль/л
уровень глюкозы в крови через 2 ч после еды	— должен вернуться к нормальным значениям в крови натощак

Внимание! Уровень глюкозы в плазме крови на 10–15% выше, чем в цельной крови.

* Зависят от метода исследования, пола и возраста! — В. Э.

Термины, используемые при интерпретации результатов анализа

Нормогликемия — нормальный уровень глюкозы в крови или плазме

Гипергликемия — повышенный уровень глюкозы в крови или плазме

Гипогликемия — пониженный уровень глюкозы в крови или плазме.

Критические значения

Это значения $< 2,2$ ммоль/л и $> 25,0$ ммоль/л. Тяжелая гипогликемия, особенно у младенцев, ассоциируется с высоким риском повреждения головного мозга. Тяжелая гипергликемия может быть следствием острых угрожающих жизни осложнений диабета, диабетического кетоацидоза или гиперосмотической (некетоновой) комы.

ПРИЧИНЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Патологические изменения уровня глюкозы в крови — практически всегда результат недостатка или избытка одного из гормонов, участвующих в регуляции этого процесса. Наиболее важная причина гипергликемии — сахарный диабет.

Сахарный диабет

Сахарный диабет, который нужно отличать от несахарного диабета (совершенно другого, довольно редкого заболевания), характеризуется гипергликемией, возникающей вследствие абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности. Глюкоза накапливается в крови, так как не может проникать в клетки (за исключением клеток печени и головного мозга) в отсутствие эффективного инсулинового ответа. Клетки испытывают относительную недостаточность глюкозы. Существует два основных типа сахарного диабета. У 10–15% больных наблюдается диабет 1-го типа (инсулинзависимый), при котором гипергликемия возникает вследствие инсулиновой недостаточности, обусловленной аутоиммунной деструкцией

инсулинпродуцирующих (β) клеток поджелудочной железы. Остальным больным ставят диагноз диабета 2-го типа (инсулиннезависимого), при котором основная проблема не в недостаточной продукции инсулина (у большинства больных концентрация инсулина даже повышена), а в его неэффективности. Этот феномен называется инсулиновой резистентностью. Некоторые различия между диабетом 1-го и 2-го типов отражены в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Основные различия между диабетом 1-го и 2-го типов

Диабет 1-го типа (инсулинзависимый сахарный диабет, ИЗСД)	Диабет 2-го типа (инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД))
Обычно диагноз ставится в детстве (чаще всего в 10–14 лет)	Обычно диагноз ставится взрослому (старше 40 лет). С возрастом заболеваемость возрастает. Из-за увеличения количества детей с ожирением диабет 2-го типа стали иногда диагностировать и в детском возрасте
Инсулина мало или нет вообще	Продукция инсулина в норме или усилена
Более редкий тип (10–15% больных диабетом)	Гораздо более частый тип (85–90% больных диабетом)
Генетические факторы имеют меньшее значение, чем при диабете 2-го типа	Генетическая предрасположенность; очень часто болезнь носит семейный характер
Обычно нет ожирения, больные могут быть худыми	Часто сопутствует ожирение, которое является фактором риска
Кетоацидоз может быть первым проявлением болезни или проявляться после постановки диагноза	Кетоацидоз возникает крайне редко
Абсолютная зависимость от инъекций инсулина	Нет абсолютной зависимости от инсулина; обычно назначают специальную диету и пероральные сахароснижающие средства

Во время нормально протекающей беременности возникают многочисленные гормональные изменения, предрасполагающие к гипергликемии и, следовательно, к развитию сахарного диабета. По разным оценкам (в зависимости от используемых критериев), от 1 до 14% беременных женщин страдают транзиторным диабетом; частота этого осложнения беременности увеличивается [3]. Если диагноз диабета ставят во время беременности, его называют гестационным диабетом. Этот диагноз не касается женщин с диагностированным до наступления беременности диабетом 1-го или 2-го типа. Как правило, при гестационном диабете в конце беременности, когда уровни гормонов возвращаются к фоновым, исчезают и проявления болезни. Однако у 30–50% женщин с гестационным диабетом в анамнезе в дальнейшем развивается диабет 2-го типа [3].

Таблица 3.3. Наиболее распространенные причины развития вторичного диабета

Первичное заболевание	Механизм развития патологии	Гормональные эффекты	Эффект в отношении уровня глюкозы в крови
Акромегалия (гигантизм)	Опухоль	Увеличение продукции гормона роста	Увеличение
Феохромоцитома	Как правило, опухоль мозгового вещества надпочечников	Увеличение продукции адреналина	Увеличение
Синдром Кушинга	Гиперфункция коры надпочечников	Увеличение продукции кортизола	Увеличение
Гемохроматоз	Повреждение поджелудочной железы вследствие накопления в ней железа	Уменьшение продукции инсулина	Увеличение
Хронический панкреатит	Повреждение поджелудочной железы вследствие воспаления	Уменьшение продукции инсулина	Увеличение

Кроме сахарного диабета 1-го и 2-го типов и гестационного диабета выделяют группу больных, у которых диабет оказывается следствием определенного первичного заболевания. Эти больные с так называемым вторичным диабетом составляют очень маленький процент от общей популяции диабетиков. В этом случае при успешном лечении основного заболевания признаки диабета исчезают. В табл. 3.3 приведены основные причины вторичного сахарного диабета.

Вне зависимости от типа диабета при отсутствии лечения у больных сохраняется гипергликемия. Устойчиво нормальный уровень глюкозы в крови исключает диагноз диабета.

Признаки и симптомы диабета

Если в крови уровень глюкозы нормальный, в моче она не обнаруживается. Если же содержание сахара в крови превышает почечный порог, который для большинства людей (и диабетиков, и недиабетиков) равен 10–12 ммоль/л, глюкоза начинает выводиться с мочой. Благодаря выраженному осмотическому эффекту глюкозы вода начинает поступать вслед за ней, что вызывает полиурию (увеличение объема мочи) и потенциально — дегидратацию, стимулирующую центр жажды в мозгу с последующим увеличением потребления воды. По этому механизму тяжелая гипергликемия вызывает пять классических симптомов нелеченного диабета:

- выведение глюкозы с мочой (глюкозурия);
- увеличение количества мочи (полиурия), частое опорожнение мочевого пузыря ночью (никтурия);
- жажда;
- увеличение объема потребляемой жидкости (полидипсия);
- дегидратация (только если компенсаторная полидипсия недостаточна для восполнения потерь жидкости с мочой).

Диабет 2-го типа имеет длительный субклинический период без проявления симптомов, поэтому часто диагностируется по увеличенному количеству сахара в крови или глюкозурии при профилактических осмотрах. Диабет ассоциируется с повышенным риском инфицирования определенными бактериями или грибами (фурункулез, инфекции мочевого тракта,

кандидоз пениса у мужчин — баланит, инфекции женского генитального тракта — вагинит). Эти инфекции могут быть первым признаком диабета 2-го типа.

Аутоиммунная патология поджелудочной железы, вызывающая диабет 1-го типа, проявляется в раннем возрасте. Так как с течением времени такое повреждение прогрессирует, инсулиновая недостаточность постепенно становится настолько значительной, что начинают проявляться клинические признаки — обычно в детстве или ранней юности. Первым проявлением диабета может быть диабетический кетоацидоз — острое, угрожающее жизни состояние очень тяжелой инсулиновой недостаточности, спровоцированное инфекцией или другими интеркуррентными заболеваниями.

Диабетический кетоацидоз

При отсутствии инсулина глюкоза не может проникать в клетки различных тканей, кроме мозга и печени, и следовательно, требуется другой источник энергии для выживания. Таким источником оказываются жиры (триглицериды), запасующиеся в адипоцитах — клетках жировой ткани. Многие из симптомов кетоацидоза возникают в результате мобилизации жиров для обеспечения энергетических потребностей клеток при отсутствии глюкозы. Первый этап получения энергии из жиров — это расщепление триглицеридов (липолиз) с высвобождением жирных кислот. Жирные кислоты транспортируются из адипоцитов через кровь во все клетки организма (кроме мозга. — В. Э.), где они используются как источник энергии. В печени жирные кислоты также окисляются. В митохондриях они подвергаются процессу β -окисления с образованием ацетилКоА, поступающего в цикл Кребса. Сопряжение цикла с дыхательной цепью позволяет получить большое количество молекул АТФ. Избыточное количество молекул ацетилКоА вынуждено направляться на синтез ацетоацетата. Он метаболизируется до 3-гидроксибутирата и ацетона, которые вместе с ацетоацетатом называют кетоновыми телами. Все это обычные продукты обмена жиров, которые в норме метаболизируются дальше. При диабетическом кетоацидозе, однако, они накапливаются в крови и выводятся с мочой. Часть избыточного ацетона выводится через легкие, поэтому его запах может чувствоваться в воздухе, выдыхаемом больным диабетом. Другие кетоновые тела по хи-

мическому строению относятся к кислотам (кетокислотам), и их избыток в крови приводит к нарушению нормальных гомеостатических механизмов, поддерживающих уровень рН, что выражается в развитии метаболического ацидоза (гл. 7).

Естественный механизм компенсации метаболического ацидоза — усиление дыхания (гипервентиляция), что позволяет выводить избыток углекислого газа из крови и, следовательно, поддерживать нормальное значение рН. У больных кетоацидозом он проявляется в виде глубокого дыхания (дыхание Куссмауля). В заключение заметим, что кроме имеющих в результате гипергликемии симптомов (глюкозурия, полиурия, жажда, полидипсия и дегидратация) больные с диабетическим кетоацидозом имеют:

- кетоны в крови и моче (кетонемия, кетонурия);
- запах ацетона при дыхании;
- метаболический ацидоз (низкий уровень рН крови);
- гипервентиляцию (дыхания Куссмауля);
- нередко гипотензию из-за существенного нарушения водного и электролитного баланса в моче и рвоты (обычной для диабетического кетоацидоза).

Без лечения симптомы у больных диабетом прогрессивно нарастают, что неминуемо приводит к развитию комы. Уменьшение объема крови вследствие недостатка жидкости вызывает нарушение перфузии почек, поэтому если объем крови не восполняется немедленно, может развиваться острая почечная недостаточность.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТА

Критерии лабораторной диагностики диабета базируются на рекомендациях экспертов, сформулированных в 1997 г. [5] и пересмотренных ВОЗ в 2006 г. Диагноз диабета ставят, если в единственном анализе крови натощак уровень глюкозы оказался $\geq 6,1$ ммоль/л ($\geq 7,0$ ммоль/л плазмы) или в обычном анализе (не натощак) по крайней мере дважды он превышал 10 ммоль/л (11 ммоль/л плазмы). У некоторых пациентов (их меньшинство) уровень глюкозы в крови хотя и выше нормального, но недостаточно высок, чтобы проявлялись признаки диабета. Этим пациентам показано выполнение глюкозотолерантного теста (ГТТ).

Глюкозотолерантный тест

Принцип ГТТ заключается в измерении уровня глюкозы до и после нагрузки глюкозой в стандартной дозе (75 г) на голодный желудок.

Подготовка пациента. По крайней мере за 3 дня до проведения ГТТ пациент должен соблюдать обычную углеводную диету (более 150 г углеводов в день). Тест проводят утром, после ночного голодания не менее 12 ч. Пациент может не ограничивать себя в потреблении воды. Курение в день проведения теста запрещено.

Протокол. Для определения исходного уровня глюкозы у больного берут кровь натощак. Затем растворяют 75 г глюкозы в 300 мл воды и дают ее выпить пациенту (более удобно использовать Lucozade — 353 мл). Через 2 ч берут второй образец крови для определения концентрации глюкозы.

Интерпретация. В норме сразу после нагрузки глюкозой ее концентрация в крови возрастает, что стимулирует секрецию инсулина. Это в свою очередь снижает концентрацию глюкозы в крови, так что уже через 2 ч ее уровень практически возвращается к исходному. В табл. 3.4 объясняется, как результаты ГТТ используют в диагностике диабета.

Таблица 3.4. Интерпретация результатов ГТТ

Вывод	Концентрация глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л	Концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после сахарной нагрузки (75 г глюкозы), ммоль/л
Сахарный диабет маловероятен	< 5,5 (4,9)	< 7,8 (6,7)
Нарушенная толерантность к глюкозе	< 7,0 (6,1)	7,8–11,1 (6,7–10,0)
Аномальная гликемия натощак	6,1–7,9 (5,3–6,1)	—
Сахарный диабет	≥ 7,0 (6,1)	≥ 11,1 (10,0)

Внимание! В скобках приведены значения концентрации глюкозы в цельной крови.

Термины «нарушенная толерантность к глюкозе» и «аномальная гликемия натощак» используют в тех случаях, когда

признаков диабета не обнаруживается, хотя результаты анализов отличаются от нормы. Такие пациенты имеют повышенный риск развития диабета и должны проходить ежегодное обследование. Здоровый образ жизни (диета, физические упражнения), нормализация веса и кровяного давления могут предотвратить заболевание диабетом 2-го типа у людей со сниженной толерантностью к глюкозе.

Скрининг диабета беременных

Диабет беременных протекает бессимптомно и может быть обнаружен только при определении концентрации глюкозы в крови. В настоящее время в Великобритании определение толерантности к глюкозе проводят у женщин на 24–28 неделе беременности. Скринингу подлежат только беременные следующих категорий:

- с ожирением. Индекс массы тела больше 30 кг/м;
- имеющие ребенка, который родился с весом более 4500 г.;
- имеющие родственников, больных диабетом;
- с высоким этническим риском (выходцы из Азии, Африки, Латинской Америки) [7].

В настоящее время не существует международных критериев для диагностики диабета беременных*. В Великобритании этот диагноз ставят в случае, если концентрация глюкозы натощак равна или больше 7,0 ммоль/л или если через 2 ч после нагрузки она равна или больше 7,8 ммоль/л.

По последним данным, даже гипергликемия средней степени угрожает здоровью будущей матери и ее ребенка [8]. На основе результатов этого исследования были сформулированы критерии диабета беременных и разработаны международные рекомендации по его диагностике. Теперь реко-

* Распространенность гестационного сахарного диабета в мире и нашей стране неуклонно растет. Исследование «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности» («NAPO study»), проведенное в 2000-х гг., показало, что критерии диагностики гестационного диабета требуют пересмотра. В настоящее время в практике используются принципы, изложенные в консолидированном документе: «Российский консенсус „Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение“». — В. Э.

мендуется проводить определение толерантности к глюкозе у всех беременных женщин на 24–28 неделе гестации. Диагноз «диабет беременных» ставят в том случае, если концентрация глюкозы натощак равна или больше 5,1 ммоль/л, а также если через 1 ч после нагрузки она равна или больше 10 ммоль/л или если через 2 ч после нагрузки она равна или больше 8,5 ммоль/л. В США эти рекомендации уже внедрены в практику [9]: каждой беременной женщине при ее первом визите к врачу предлагают пройти тест на толерантность к глюкозе для скрининга диабета 2-го типа. Если результаты этого анализа не отклоняются от нормы, на 24–28 неделе беременности проводят второй тест для выявления диабета беременных. В Великобритании эти рекомендации еще обсуждаются. Считается, что после внедрения в практику новых критериев у каждой пятой беременной женщины будет диагностирован диабет беременных. При использовании нынешних критериев это состояние диагностируется только у одной из 20.

Мониторинг лечения диабета

Больные диабетом 1-го типа нуждаются в пожизненных инъекциях инсулина на фоне специальной диеты. Для больных диабетом 2-го типа обычно достаточно ограничений в диете и приема пероральных сахароснижающих средств, однако некоторым больным с течением времени может потребоваться инсулинотерапия.

Какова бы ни была терапия, один из ее главных принципов — поддержание уровня глюкозы как можно ближе к норме. Нормализация содержания глюкозы в крови не только снимает острую симптоматику и уберегает от появления осложнений сахарного диабета (дегидратация, полиурия, жажда, кетоацидоз и гипогликемия), но значительно сокращает риск развития отсроченных его осложнений — заболеваний почек (диабетическая нефропатия), ослабления зрения (диабетическая ретинопатия), нарушений со стороны нервной системы (диабетическая невропатия) и сердечно-сосудистых расстройств [10, 11, 12].

При диабете беременных нормализация уровня глюкозы в крови снижает риск гипергликемии у матери и плода, след-

ствием которой может стать гипертензия и преэклампсия/эклампсия, крупный плод и необходимость кесарева сечения, желтуха новорожденных, гипогликемия новорожденных и синдром респираторного дистресса.

Стремление быстро снизить уровень глюкозы в крови до значений, характерных для здоровой популяции, чревато повышением риска развития гипогликемии — острого состояния и опасного последствия излишне активного лечения болезни. Необходимо поддерживать приемлемый баланс.

В соответствии с рекомендациями NICE (*National Council for Clinical Excellence*) цель сахароснижающей терапии при диабете 1-го типа — поддержание концентрации глюкозы в крови перед едой на уровне 4–8 ммоль/л, а после еды — менее 10 ммоль/л для детей и менее 9 ммоль/л для взрослых [10]. Больные диабетом, особенно те, кому необходима инсулинотерапия, должны сами регулярно проверять содержание глюкозы в крови.

Самостоятельный мониторинг уровня глюкозы в крови

В продаже есть целый ряд глюкометров — портативных приборов, предназначенных для измерения уровня глюкозы в крови в домашних условиях. Все они устроены по одному принципу и позволяют выполнять измерение за 1–2 мин, используя всего 1 каплю капиллярной крови. Для этого наносят каплю на диагностическую полоску с иммобилизованными на ней сухими реактивами. Затем тест-полоску помещают в глюкометр, который определяет степень изменения ее цвета, происходящего в результате реакции между иммобилизованными реактивами и глюкозой в крови. Через 1–2 мин на дисплее прибора можно увидеть результат. Если пользоваться прибором, соблюдая инструкции производителя, получение результатов необходимой точности гарантировано*. Однако неисправная техника может

* Портативные глюкометры предназначены для выполнения измерения уровня глюкозы в крови в условиях повседневной жизни — дома, на работе, в дороге. Сегодня, однако, их начали использовать не только больные диабетом для домашнего самоконтроля уровня глюкозы, но и в офисах врачей общей практики, поликлиниках, отделениях эндокринологии и скорой медицинской помощи. В рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» учреждения первичного звена медицинской помощи получили возможность широко использовать такие портативные глюкометры. В них наряду с отражательным фотометрическим методом используется

давать существенные ошибки. Выработанный навык и постоянный контроль программного обеспечения — необходимые условия для получения достоверных результатов. Для этого требуется также взаимодействие больного, врача-диабетолога и сотрудников лаборатории. Производители мониторирующей аппаратуры продолжают совершенствовать свои приборы, делая их все более удобными, однако, пользуясь ими, необходимо придерживаться следующих основных принципов.

- Кровь на анализ следует забирать из сухого чистого пальца или мочки уха.
- Какой бы метод взятия крови из пальца ни использовался, она должна капать свободно, так как при сжимании пальца получаются заниженные результаты. Для стимуляции тока крови палец можно растереть (нагреть).
- Кровь должна капать на подложку с реагентами, а не размазываться по ней. Если кровь покрывает только часть подложки, могут получаться ложноотрицательные результаты.
- Очень точно надо соблюдать время реакции, которое начинается сразу после того, как капля крови соприкасается с областью иммобилизации реактивов.

электрохимический метод, основанный на амперометрическом принципе измерения при помощи специальных ферментных датчиков. Широкий спектр технологических решений для определения уровня глюкозы в крови обуславливает определенные трудности в обеспечении сопоставимости измерений у одного и того же пациента при использовании различных систем анализа (Долгов В. В., Щетникович К. А., 2005). При интерпретации результатов нужно также учитывать закономерные различия между результатами исследований, проводимых в стационарных лабораториях и с помощью портативных глюкометров, которые заключаются в том, что при этих исследованиях используются различные биологические материалы: в стационарных лабораториях, как правило, определение проводят в сыворотке крови, а при применении глюкометров — в цельной крови. Результаты исследования уровня гликемии у одного и того же пациента, полученные в стационарной лаборатории (в сыворотке крови), для сравнения с результатами, полученными с помощью глюкометра (в капиллярной крови), необходимо уменьшать в 1,12 раза. В практике учреждения здравоохранения, использующие глюкометры как средства диагностики «в месте лечения», могут использовать методические подходы, изложенные в ГОСТ Р ИСО 22870-2009 «Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности». — В. Э.

- Реагенты, содержащиеся на полосках, могут инактивироваться, поэтому их надо хранить в соответствии с прилагающейся инструкцией. Их нельзя использовать позднее даты, указанной на упаковке.

Необходим контроль качества прибора. В зависимости от его марки это может быть калибровка глюкометра с использованием раствора глюкозы определенной концентрации. Некоторые приборы имеют внутреннюю калибровку. Все системы необходимо регулярно (через определенные промежутки времени) тестировать, используя внешний стандартный раствор с известной концентрацией глюкозы в крови. Это обеспечивает надежность работы глюкометра и точность получаемых результатов.

Мониторинг сахара в моче

До того как стал возможным самостоятельный мониторинг сахара в крови, диабетики косвенно оценивали уровень глюкозы в крови по результатам тестирования глюкозы в моче. Этот способ до сих пор используется как альтернативный для тех, кто не желает или не может самостоятельно измерять концентрацию глюкозы в крови. Изменение цвета диагностической полоски, опущенной в мочу, свидетельствует о наличии в ней глюкозы. Положительный результат с достоверностью говорит о том, что за время до последнего опорожнения мочевого пузыря уровень глюкозы превышал почечный порог, который находится в пределах 10–12 ммоль/л.

Так как величина почечного порога варьирует и он может снижаться до 6 ммоль/л, анализ мочи на сахар — относительно грубый индикатор содержания глюкозы в крови. Более того, он не дает возможности различать гипо- и нормогликемию — в обоих случаях анализ мочи отрицательный. Несмотря на эти ограничения, определение глюкозы в моче по-прежнему используется для контроля уровня глюкозы в крови у диабетиков. Согласно наблюдениям экспертов NICE, самотестирование уровня глюкозы в крови для контроля диабета 2-го типа не более эффективно, чем определение глюкозы в моче [10].

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)

Этот лабораторный анализ — наиболее надежный способ долгосрочного контроля уровня сахара в крови, поэтому больным диабетом рекомендуется выполнять его каждые 2–6 мес. [10, 11].

У здоровых людей около 5–8% гемоглобина, находящегося в эритроцитах, связано с молекулами глюкозы. Это так называемый гликозилированный гемоглобин — HbA1. Его количество зависит от концентрации глюкозы в крови, с которой эритроциты контактируют в течение своей 120-дневной жизни. В каждый определенный момент времени процент HbA1 отражает средний уровень глюкозы в крови за предшествующие 2 мес. и обеспечивает наиболее надежную ретроспективную оценку этого показателя. HbA1 состоит из трех фракций — HbA1a, HbA1b и HbA1c. Наибольшее значение имеет фракция HbA1c, которую, собственно, и определяют в клинико-диагностических лабораториях.

Для этого необходимо собрать 2,5 мл венозной крови в пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА), которая обычно имеет фиолетовый колпачок. Никакой подготовки пациента к процедуре не требуется — кровь можно взять в любое время дня.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

До 2009 г. во всем мире результаты измерения HbA1c выражали в процентах. В США это принято до сих пор. Однако в Великобритании и в Европе количество HbA1c выражается в ммоль на моль всего гемоглобина (ммоль/моль). Чтобы перевести результаты анализа, выраженные в процентах, в новые единицы, используют следующую формулу: $HbA1c (\%) = HbA1c (\text{ммоль/моль}) : 10,929 + 2,15$

Нормальные значения HbA1c для здоровых лиц 28–42 ммоль/моль (4,7–6,0%).

У больных диабетом HbA1c >48 ммоль/моль (>6,5%).

При диабете 1-го и 2-го типов нужно стремиться к тому, чтобы HbA1c был меньше 59 ммоль/моль [13, 14]. Больным диабетом 2-го типа, имеющим риск развития сердечно-со-

судистых заболеваний, целесообразно ужесточить контроль за содержанием глюкозы в крови, добиваясь HbA1c меньше 48 ммоль/моль. Значения HbA1c больше 60 ммоль/моль свидетельствуют о недостаточном контроле гипергликемии и, значит, о повышенном риске развития отсроченных осложнений диабета. Если у пациента HbA1c равен 59 ммоль/моль, то концентрация глюкозы в его крови в течение последних двух-трех месяцев составляла примерно 9,3 ммоль/л, если HbA1c равен 48 ммоль/моль, то 7,7 ммоль/л соответственно.

Анализ гликозилированного гемоглобина проводят для оценки эффективности лечения диабета. В течение последних 40 лет, с тех пор как этот тест был введен в практику, возростал интерес к нему как к анализу, с помощью которого можно диагностировать диабет. В 2011 г. с этой целью определение гликозилированного гемоглобина начали проводить в США. По принятым в этой стране критериям, диагноз ставят, если HbA1c равен или больше 6,5% (48 ммоль/моль) [9]. В Великобритании определение HbA1c еще не одобрено в качестве теста для диагностики диабета, однако возможно, что скоро и здесь гликозилированный гемоглобин будут определять с этой целью.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У НЕДИАБЕТИКОВ

Повышенный уровень глюкозы не обязательно свидетельствует о наличии диабета. Временное увеличение содержания сахара в крови часто сопровождается тяжелый стресс, потому что адреналин (гормон, продуцируемый в ответ на стрессовое состояние) повышает уровень глюкозы в крови. Пример такого механизма — транзиторная гипергликемия в ответ на кардиогенный шок, ассоциирующийся с инфарктом миокарда. Но повышенное содержание глюкозы в крови может сопровождать любой тяжелый стресс, например травму или хирургическое вмешательство. Поэтому среди больных, находящихся в критическом состоянии и требующих неотложной помощи, у многих наблюдается гипергликемия. Основное отличие стрессиндуцируемой гипергликемии от диабетической — ее транзиторный характер. Как только заболевание или травма, вызвавшие стресс, разрешаются, концентрация глюкозы в крови возвращается к норме. Исследование, проведенное

в 2001 г., выявило, что коррекция транзиторной гипергликемии с помощью инсулина увеличивает шансы на выживание больных в критическом состоянии. С тех пор в отделениях интенсивной терапии стало стандартным подходом не допускать, чтобы концентрация глюкозы крови превышала 8,0 ммоль/л у всех пациентов (независимо от того, больны они диабетом или нет).

Концентрация сахара в крови может быть следствием фармакотерапии (внутривенное введение глюкозосодержащих растворов, использование кортикостероидов, фенитоина, некоторых диуретиков).

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия развивается при уровне глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л, хотя ее симптомы могут наблюдаться и при более высоких концентрациях (до 3 ммоль/л). Так как функционирование головного мозга зависит от адекватного поступления глюкозы в кровь, при низком уровне глюкозы развивается нейрогликопения (низкий уровень глюкозы в головном мозге и в центральной нервной системе в целом). Гипогликемия также стимулирует синтез и высвобождение адреналина мозговым веществом надпочечников, повышающего в свою очередь содержание сахара в крови. Комбинация нейрогликопении и усиленной секреции адреналина и вызывает основные симптомы гипогликемии.

Объективные признаки и симптомы гипогликемии

Следствием повышения уровня циркулирующего адреналина являются:

- чувство голода;
- учащенное сердцебиение;
- усиленное потоотделение;
- слабость;
- тремор;
- чувство тревоги.

Нейрогликопения вызывает:

- заторможенность;
- головную боль;
- спутанность сознания;

- состояние, напоминающее опьянение (неуверенная походка, сбивчивая речь);
- судороги.

Без лечения гипогликемия переходит в кому и может закончиться смертью головного мозга (редко). Это потенциально летальное состояние.

Причины гипогликемии

Самая частая причина гипогликемии — слишком высокий уровень инсулина.

Передозировка инсулина нередко вызывает гипогликемию у больных диабетом. Так, гипогликемия может возникать при отсутствии приема пищи после инъекции инсулина. Известно, что физические упражнения приводят к понижению уровня глюкозы в крови, поэтому больному требуется меньшая доза инсулина. Слишком большая физическая нагрузка без снижения дозы инсулина может приводить к развитию гипогликемии у больного диабетом. Больные диабетом умеют распознавать ранние симптомы гипогликемии и принимать необходимые меры для повышения концентрации глюкозы в крови. Однако бывает так, что люди не замечают предвестников гипогликемии; уровень глюкозы продолжает падать, достигая критических значений, и тогда развивается более серьезная неврологическая симптоматика (судороги и кома).

Гипогликемия у недиабетиков может быть следствием инсулиномы (опухоль β -клеток поджелудочной железы), при которой отсутствует регуляция синтеза инсулина. Клетки опухоли продуцируют инсулин несмотря на низкий уровень глюкозы в крови.

Гипогликемию может вызывать либо дефицит какого-либо из трех гормонов, повышающих концентрацию сахара в крови, либо, наоборот, усиленный синтез инсулина. Например, при болезни Аддисона клетки надпочечников, продуцирующие в норме кортизол, погибают. В результате дефицит кортизола часто ассоциируется с гипогликемией.

Важную роль в регуляции уровня сахара в крови играет печень. При незначительных нарушениях эта ее функция не страдает, однако при тяжелой форме печеночной недостаточ-

ности возможно развитие гипогликемии. Алкоголь метаболизируется в печени и ингибирует там процесс глюконеогенеза, который обеспечивает восполнение пула глюкозы при голодании. По этой причине у злоупотребляющих алкоголем людей, питающихся неадекватно, может возникать гипогликемия.

Гипогликемия может наблюдаться также в неонатальном периоде, особенно у недоношенных детей и новорожденных. При этом часто ее причина остается невыясненной. Однако у детей, родившихся от матерей, больных диабетом, в первые часы после рождения увеличен риск гипогликемии, а у небольшой доли младенцев с гипогликемией в дальнейшем обнаруживается наследственный дефицит одного или нескольких ферментов, участвующих в обмене углеводов. Одно из таких состояний, которое называется дефицитом ацилКоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи (ДКАСД), подлежит скринингу у новорожденных детей и описано в гл. 23.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 2

Миссис Бишоп, домохозяйка, 25 лет, встревожена из-за того, что недавно у ее старшего брата был диагностирован диабет 2-го типа. Она читала, что существует генетическая предрасположенность к диабету, поэтому решила определить сахар в моче при помощи диагностических полосок, используемых братом. Положительный результат убедил ее в том, что, несмотря на хорошее самочувствие, она больна диабетом. Она пошла на прием к лечащему врачу, который назначил ей анализ крови на сахар. Полученный результат 6,2 ммоль/л (не натощак), укладывающийся в диапазон нормальных значений, не развеял опасений пациентки. Проведенное в последующем дважды тестирование глюкозы в моче опять дало положительные результаты. Врач предложил миссис Бишоп провести ГТТ. Его результаты были таковы: уровень глюкозы в плазме крови натощак составил 4,8 ммоль/л, а через 2 ч после сахарной нагрузки — 7,5 ммоль/л.

Окончание см. на след. стр.

*Окончание***ВОПРОСЫ**

1. Оправданы ли опасения пациентки?
2. Больна ли она диабетом?
3. Каково значение положительных результатов определения глюкозы в моче?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 2

1. Опасения миссис Бишоп оправданы. Существует вероятность передачи по наследству предрасположенности к диабету; примерно у трети больных диабетом 2-го типа есть диабет в семейном анамнезе. Более того, наличие глюкозы в моче — один из признаков диабета. Отсутствие симптомов болезни еще не является опровержением диагноза диабета. Во многих случаях болезнь диагностируют еще до проявления выраженных симптомов по результатам анализов крови и мочи во время профилактических осмотров.
2. Нет. Результаты ГТТ находятся в пределах нормы (см. табл. 3.4), что позволяет исключить диагноз диабета.
3. Глюкозурия (т. е. присутствие глюкозы в моче) обычно наблюдается только при повышенном содержании глюкозы в крови и, следовательно, должна свидетельствовать в пользу диабета. Почечный порог — это такое значение концентрации глюкозы в крови, при котором она появляется в моче. Обычно он колеблется в пределах 10–12 ммоль/л, но у некоторых людей может быть существенно снижен, так что глюкоза в моче появляется при нормальном ее уровне в крови. Миссис Бишоп из их числа. Для описания этого абсолютно доброкачественного дефекта используется термин «почечная глюкозурия». Хотя обнаружение глюкозы в моче ни в коем случае нельзя игнорировать, в данном случае оно не является признаком диабета.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 3

Ивэн, 19-летний студент второго курса. Диагноз «диабет 1-го типа» ему поставили 6 лет назад, когда он был доставлен в больницу в состоянии кетоацидоза. При поступлении в больницу уровень глюкозы в его крови был 28,3 ммоль/л. Пока он был подростком и жил дома, уровень глюкозы хорошо контролировался и эпизодов

Продолжение см. на след. стр.

Продолжение

кетоацидоза у него больше не было. Сейчас он посещает диабетическую клинику университетского городка. Результаты последнего планового определения глюкозы и HbA1c были 7,8 ммоль/л и 83 ммоль/моль соответственно.

ВОПРОСЫ

1. Какова цель этих лабораторных тестов?
2. На что указывают результаты? Есть ли основания для беспокойства?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 3

1. Цель этих лабораторных тестов — мониторинг эффективности лечения инсулином, для того чтобы поддерживать концентрацию глюкозы в крови Ивэна на уровне, максимально приближающемся к уровню глюкозы у здоровых людей. Это важно, потому что гипергликемия может спровоцировать острое, угрожающее жизни осложнение, диабетический кетоацидоз, который один раз уже стал причиной госпитализации молодого человека. Продолжительная гипергликемия значительно повышает риск возникновения хронических осложнений диабета — почечной недостаточности (диабетическая нефропатия), слепоты (диабетическая ретинопатия), неврологических расстройств (диабетическая нейропатия), которые могут привести к ампутации конечностей и серьезным сердечно-сосудистым заболеваниям (кардиопатия, инсульт). Анализ глюкозы крови дает информацию только о ее концентрации в момент взятия крови. HbA1c — более информативный тест, так как позволяет оценить среднюю концентрацию глюкозы в течение предшествующих 2–3 мес.
2. Результаты анализов Ивэна противоречивы. С одной стороны, уровень глюкозы крови в пределах значений, к которым следует стремиться при диабете 1-го типа и даже соответствует показателям, которые могут определяться у здоровых людей. На основании результатов этого теста можно сказать, что диабет у Ивэна хорошо контролируется. С другой стороны, HbA1c превышает значение 59 ммоль/моль, которое необходимо для оптимального контроля уровня глюкозы в крови. Используя специальный метод калькуляции, можно определить, что средняя концентрация глюкозы у Ивэна в течение 2–3 мес. была на уровне 12,8 ммоль/л, что значительно превышает

Окончание см. на след. стр.

Окончание

желаемые значения. Такой результат указывает на то, что диабет плохо контролируется.

Скорее всего Ивэн предпринял некоторые меры, чтобы уровень глюкозы в его крови на момент взятия образца для анализа был в норме. Но, вероятно, он не уделяет должного внимания правильной дозировке инсулина, диете и физическим упражнениям. Это не редкость среди молодых людей, больных диабетом, которые «вырвались на свободу» из дома, где за их режимом наблюдали родители. Ивэну нужно объяснить, почему так важно контролировать уровень глюкозы в крови, подчеркнув, что существует риск возникновения хронических осложнений.

Цитируемая литература

1. Diabetes UK (2011) Diabetes in the UK 2011/2012: Key statistics on diabetes, available at the Diabetes UK website: <http://www.diabetes.org.uk/Documents/Reports/Diabetes-in-the-UK-2011-12.pdf>.
2. Hex, N., Bartlett, C., Wright, D. et al. (2012) Estimating the current and future costs of type 1 and type 2 diabetes in the United Kingdom, including direct health costs and indirect societal and productivity costs, *Diabetic Medicine*, **29**: 855–62.
3. Theodoraki, A., Baldweng, S. (2008) Gestational diabetes, *Br. J. Hosp. Med.*, **69**: 562–67.
4. Feig, D., Zinmann, B., Wang, X. et al. (2008) Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes, *CMAJ*, **179**: 229–34.
5. Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997) Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **20**: 1057–58.
6. International Diabetes Federation (2006) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and immediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation, World Health Organisation.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE (2008) Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complication from pre-conception to the postnatal period (*Clinical Guideline 63*), RCOG Press.
8. International Associations of Diabetes and Pregnancy Study Groups (2010) International Associations of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy, *Diabetes Care*, **33**: 676–82.

9. American Diabetes Association (2011) Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011, *Diabetes Care*, **34(1)**: S4–S10
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications of diabetes. *New Eng. J. Med.* **329**: 977–986.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**: 837–853.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) (2005) Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in patients with Type 1 Diabetes. *New Eng. J. Med.* **353**: 2643–2653.
13. National Institute for Clinical Excellence NICE (2004) Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. *Clinical Guideline 15*. National Institute for Clinical Excellence.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2008) Type 2 diabetes: national guideline for management in primary and secondary care (update), Royal College of Physicians.
15. Nathan, D. Kuenen, J., Borg, G. et al. (2008) Translating the A1C assay into estimated average glucose values, *Diabetes Care*, **31**: 1473–78.
16. Day, A. (2012) HbA1c and diagnosis of diabetes. The test has finally come of age, *Ann. Clin. Biochem.*, **49**: 7–8.

Дополнительная литература

- Cryer, P. (2008) The barrier of hypoglycemia in diabetes, *Diabetes*, **57**: 3169–75.
- Dineen, S., Heller, S. et al. (2010) Diabetes (Part 1), *Medicine*, **38**: 589–638.
- Dineen, S., Heller, S. et al. (2010) Diabetes (Part 2), *Medicine*, **38**: 639–92.
- Dungan, K., Braithwaite, S. et al. (2009) Stress hyperglycaemia, *Lancet*, **373**: 1798–807.
- Hawdon, J. (2008) NICE guidance for neonatal care after diabetes in pregnancy, *Infant*, **4**: 154–8.
- Kielzel, M. and Marsons, L. (2009) Recognizing and responding to hyperglycaemic emergencies, *Br. J. Nursing*, **18**: 1094–8.
- Milic, T. (2008) Neonatal glucose homeostasis, *Neonatal Network*, **27**: 203–07.
- Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 760 с.

Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2-х тт. / Ассоц. медицинских обществ по качеству; под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013—805 с.

Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / В. В. Алексеев [и др.]; под ред. А. И. Карпищенко. — 3 изд., перераб. и доп. — Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 472 с.

Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — 2-е изд., стереотип. — М.: Медицина, 2006. — 540 с.

Электронные ресурсы

www.diabetes.org.uk Diabetes UK — разнообразная информация для диабетиков и лечащих врачей, интересующихся проблемой диабета; содержит ссылки на другие похожие сайты.

Глава 4. **Определение натрия и калия в сыворотке крови**

Основные вопросы

- Поддержание нормального баланса натрия и воды
- Поддержание нормального баланса калия
- На результаты определения калия могут влиять условия забора крови и ее транспортировки
- Причины и следствия повышенного содержания натрия в плазме/сыворотке
- Причины и следствия пониженного содержания натрия в плазме/сыворотке
- Причины и следствия повышенного содержания калия в плазме/сыворотке
- Причины и следствия пониженного содержания калия в плазме/сыворотке

Довольно часто выполняемое лабораторное биохимическое исследование — определение концентраций мочевины и электролитов. Это не один, а целых пять тестов, проводимых одновременно в сыворотке или плазме, полученной из одного и того же образца крови. В этот комплекс методов входят определение уровня натрия, калия, бикарбоната, мочевины и креатинина. Первые три метаболита — это электролиты, т. е. положительно или отрицательно заряженные ионы в растворе. Эта глава посвящена положительно заряженным ионам (катионам): натрию (Na^+) и калию (K^+). Отрицательно заряженный ион бикарбоната (анион) обсуждается в гл. 7, мочевины и креатинин — в гл. 5.

НАТРИЙ. БАЛАНС НАТРИЯ И ВОДЫ. НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Чтобы понять, как поддерживается баланс натрия и воды, нужно иметь представление о функции почек и процессе образования мочи. Эти вопросы обсуждаются в гл. 5.

Натрий необходим для проведения нервных импульсов и образования костной ткани, но его основная функция — это поддержание объема внеклеточной жидкости, который в свою очередь определяет объем крови и, таким образом, кровяное давление. Эта функция отражает тесную взаимосвязь метаболизма натрия и воды. В дальнейшем будет показано, что тщательный мониторинг поступления и выведения жидкости (баланс жидкости) так же важен, как и определение уровня натрия в крови, для выяснения причины и для коррекции электролитных нарушений.

Распределение воды в организме

Около 60% массы тела приходится на воду, т. е. в среднем в организме взрослого человека с массой тела 70 кг содержится 40 л воды. Примерно 25 л входит в состав клеток (внутриклеточная жидкость, КЖ), а 14 л находится вне клеток (внеклеточная жидкость, ВнеКЖ). ВнеКЖ — это 3,5 л плазмы (жидкой части крови, содержащейся внутри сосудистой системы) и 10,5 л интерстициальной жидкости (ИСЖ), которая заполняет микроскопические пространства между клетками в тканях (рис. 4.1).

Для поддержания здоровья жизненно необходимо, чтобы общее количество воды в организме и ее распределение между отдельными компартментами сохранялись на постоянном уровне. Обмен воды через клеточные мембраны, т. е. между КЖ и ВнеКЖ, во многом зависит от осмолярности растворов с обеих сторон мембраны. При установлении равновесия вода не будет перемещаться и объемы жидкости в компартментах будут постоянными. У здоровых людей осмолярность плазмы (ВнеКЖ) и осмолярность КЖ поддерживаются на уровне 280–295 мОсмоль/кг.

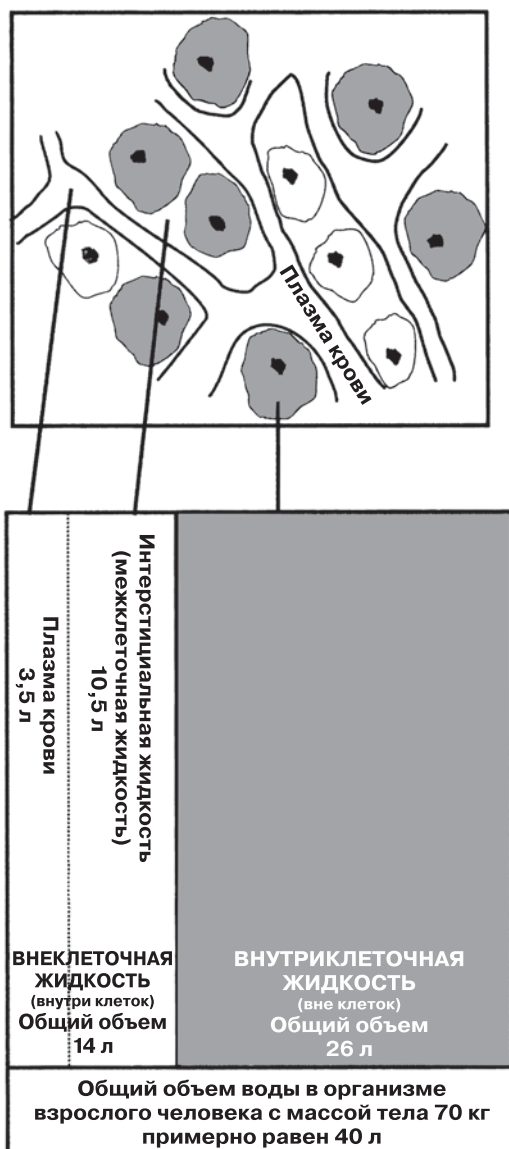


Рис. 4.1. Распределение воды в организме взрослого человека с массой тела 70 кг

Как натрий участвует в поддержании объема ВнеКЖ?

Осмолярность любого раствора зависит от общей концентрации растворенных в нем ионов. Так как в жидких средах организма человека (КЖ и ВнеКЖ) ионы присутствуют в относительно высоких концентрациях по сравнению с другими растворенными веществами, именно электролиты определяют осмолярность. На рис. 4.2 показано распределение электролитов между КЖ и ВнеКЖ. Отсюда следует, что именно концентрация натрия в плазме — определяющий показатель объема ВнеКЖ, а значит, объема крови.

Внутри клеток основной катион — это калий, а натрия в клетках очень мало. Напротив, вне клеток много натрия и мало калия. Эти различия в концентрациях электролитов в КЖ и ВнеКЖ поддерживаются с помощью механизма активного транспорта ионов, который осуществляется при участии так называемой натриево-калиевой помпы (насоса) (рис. 4.3). Это энергозависимая система, локализованная на клеточных мембранах клеток всех типов, которая выводит из клеток ионы натрия в обмен на ионы калия.

Если бы такой транспортной системы не существовало, то ионы натрия и калия диффундировали бы пассивно через клеточную мембрану и в конце концов установилось бы ионное равновесие между КЖ и ВнеКЖ. Активный транспорт ионов натрия из клетки обеспечивает его высокое содержание во ВнеКЖ и, следовательно, определяет высокую осмолярность ВнеКЖ. Так как осмолярность влияет на распределение воды между КЖ и ВнеКЖ, от концентрации натрия зависит объем ВнеКЖ.

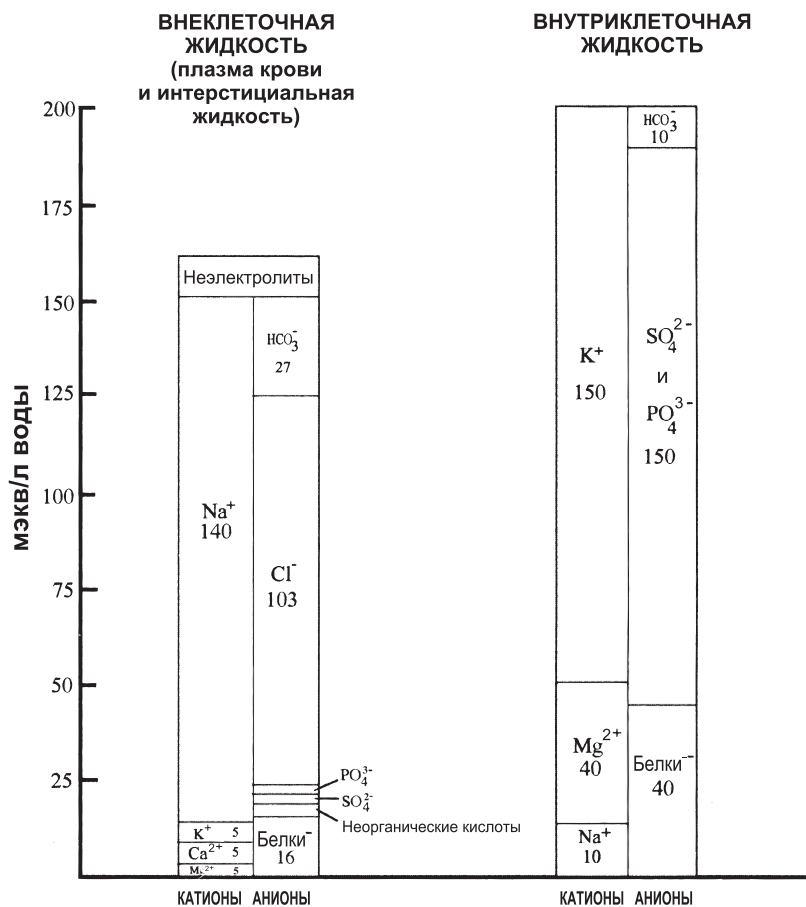


Рис. 4.2. Концентрации растворенных веществ в КЖ и ВнеКЖ

Внимание! мэкв/л = ммоль/л для одновалентных ионов (натрий, калий), а для двухвалентных количество мэкв/л нужно разделить на 2, чтобы получить количество ммоль/л. Левая часть рисунка (внеклеточная жидкость) отражает состав плазмы крови. Состав интерстициальной жидкости очень похож, за исключением того, что в ней меньше белка и выше концентрация хлоридов.

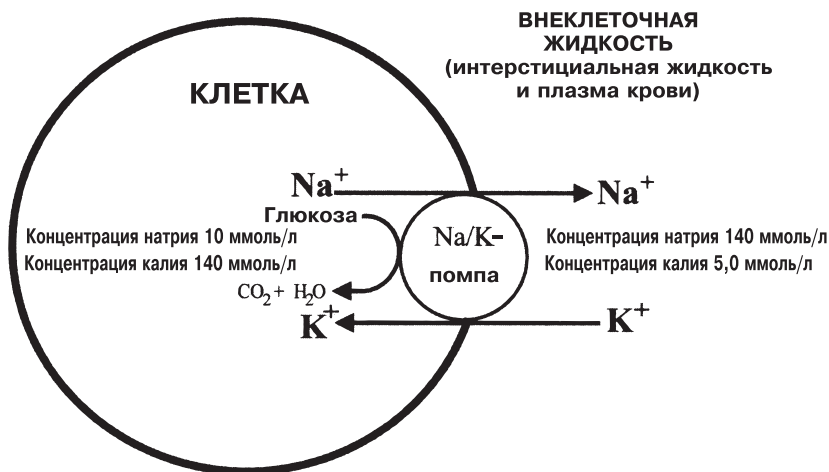


Рис. 4.3. Поддержание концентраций натрия и калия в клетках и во внеклеточной жидкости

Регуляция водного баланса

Чтобы не возникла дегидратация или гипергидратация, поступление воды должно быть адекватно ее выведению. Для экскреции ядовитых продуктов метаболизма почками необходимо выведение как минимум 500 мл мочи в день. К этому необходимо добавить 400 мл воды, ежедневно выводимых легкими при дыхании, 500 мл, теряемых через кожу, и 100 мл — с фекалиями. Таким образом, человек теряет каждый день около 1500 мл воды. До 400 мл воды ежедневно синтезируется в организме в качестве побочного метаболического продукта. Следовательно, для поддержания водного баланса организм должен получать извне не менее 1100 мл воды в день. На самом деле поступление воды обычно превышает этот минимальный уровень, но почки легко справляются с выведением излишка жидкости, что позволяет поддерживать водный баланс. Обычно объем суточной мочи составляет от 1200 до 1500 мл, но почки, если понадобится, могут образовывать мочу в значительно большем количестве.

Поступление воды и выведение мочи связаны с осмолярностью плазмы крови. Например, если потери воды адекватно не восполняются, объем ВнеКЖ уменьшается и осмолярность



Рис. 4.4. Поддержание нормального водного баланса зависит от функционирования системы гипоталамус–гипофиз, адекватной выработки АДГ, чувства жажды и нормальной функции почек

растет. Это вызывает поступление воды из клеток во ВнеКЖ, восстановление ее объема и осмолярности до определенного предела. Такое внутреннее перераспределение воды может быть, однако, лишь кратковременной мерой. Так как происходит дегидратация клеток, воды требуется больше.

Адекватный физиологический ответ на дефицит воды представлен на рис. 4.4.

Когда кровь с высокоосмолярной плазмой протекает через гипоталамус, специальные клетки (осморецепторы) понижают осмолярность одновременно по двум независимым механизмам: вызывая жажду и стимулируя секрецию антидиуретического гормона (АДГ) гипофизом. Жажда способствует увеличению поступления воды в организм. Антидиуретический гормон, действуя на почки, сохраняет воду в организме. Он увеличивает реабсорбцию воды из дистальных канальцев и собирательных трубочек почек — выводится относительно небольшое количество более концентрированной мочи, хотя некоторые современные анализаторы позволяют измерять степень гемолиза и оценивать «истинное» содержание калия в плазме гемолизированных образцов крови.

Если в организм поступает слишком много воды, осмолярность ВнеКЖ падает. Осморецепторы не стимулируются, следовательно, отсутствует жажда и не изменяется секреция АДГ. Разбавленная моча выводится в больших количествах, нивелируя избыточную водную нагрузку. Нужно помнить, что в желудочно-кишечный тракт человека ежедневно поступает около 8000 мл воды в виде слюны, желудочного сока, желчи, панкреатического и кишечного соков. В норме около 99% этой воды реабсорбируется и лишь 100 мл теряется с фекалиями. Однако нарушение функционирования механизмов сохранения воды, содержащейся в этих секретах, влечет развитие тяжелого водного дисбаланса. Таким образом, сохранение нормального водного баланса зависит от:

- сохранности чувства жажды, для проявления которого человек должен быть в сознании;
- нормально функционирующих гипоталамуса и гипофиза;
- нормально функционирующих почек;
- нормально функционирующего желудочно-кишечного тракта.

Регуляция баланса натрия

Поддержание натриевого баланса так же важна для нормального функционирования организма, как и поддержание баланса между поступлением и выведением воды. В норме в организме взрослого человека содержится около 3000 ммоль натрия, который в основном, как уже говорилось, входит в состав ВнеКЖ (плазма крови и ИСЖ) в концентрации приблизительно 140 ммоль/л.

С мочой, потом и калом ежедневно теряется как минимум 10 ммоль/л, которые для поддержания баланса должны восполняться. Как правило, мы получаем с пищей гораздо больше: с обычным питанием поступает в среднем 100–200 ммоль натрия в день, в основном в виде соленых приправ. Излишек натрия выводится почками с мочой. Почечная регуляция выведения натрия позволяет поддерживать его баланс несмотря на широкую вариабельность в его поступлении. Экскреция натрия почками зависит прежде всего от скорости клубочковой фильтрации (СКФ; см. гл. 5). Относительно высокая СКФ увеличивает выведение натрия, а относительно низкая — способствует его задержке в организме. Основное количество натрия (95–99%), фильтруемого в клубочках, активно реабсорбируется при прохождении мочи через проксимальные извитые канальцы. Ко времени попадания ультрафильтрата в дистальные извитые канальцы в нем остается только 1–5% натрия, отфильтрованного в почечных клубочках. Дальнейшая судьба этого натрия (т. е. будет он выведен с мочой или реабсорбируется в кровоток) зависит главным образом от концентрации в крови альдостерона — гормона, секретируемого надпочечниками. Альдостерон действует на клетки дистальных канальцев, усиливая реабсорбцию натрия в обмен на ионы калия или водорода. Таким образом, в присутствии высоких концентраций этого гормона основное количество оставшегося натрия реабсорбируется; если же концентрация альдостерона мала, натрий не реабсорбируется, а выводится с мочой в относительно больших количествах.

Секреция альдостерона корой надпочечников находится под контролем ренин-ангиотензиновой системы (рис. 4.5). Ренин — это фермент, синтезируемый и секретируемый

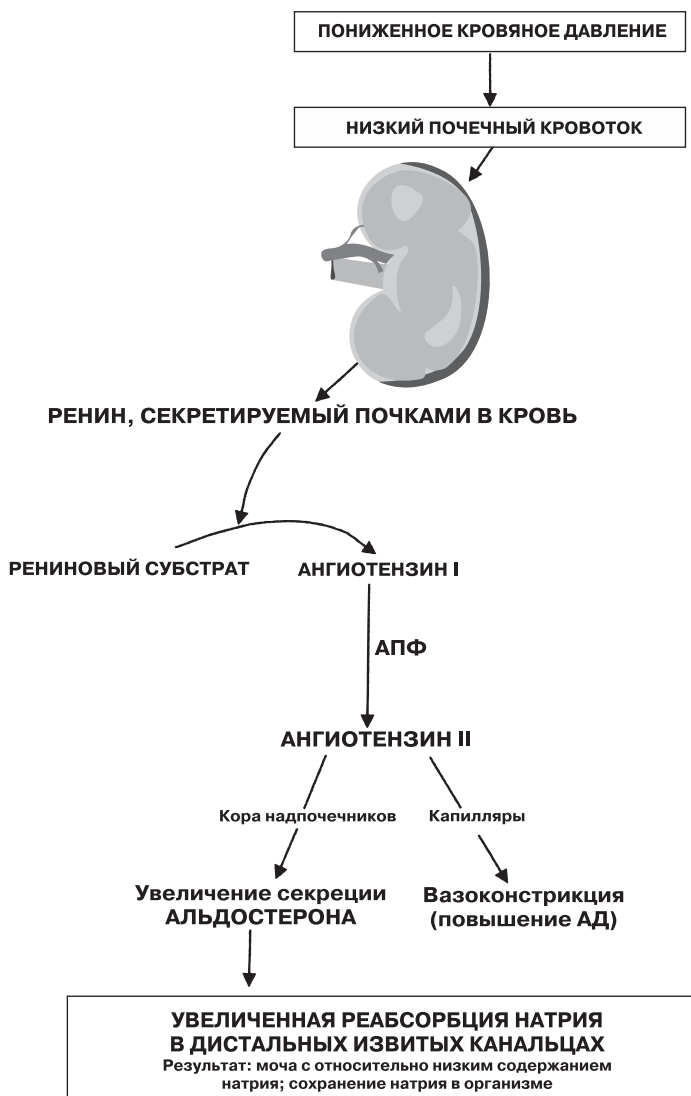


Рис. 4.5. Ренин-ангиотензиновая система

клетками юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на снижение кровотока через почечные клубочки. Так как скорость почечного кровотока (как и кровотока через любой

другой орган) зависит от объема крови и, следовательно, от концентрации натрия, получается, что ренин секретируется почками при относительном снижении уровня натрия в плазме.

Ренин ферментативно расщепляет белок, известный как рениновый субстрат. Один из продуктов расщепления этого белка представляет собой небольшой пептид, состоящий из 10 аминокислот, — ангиотензин I. Второй фермент, получивший название ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и синтезируемый преимущественно в легких, в дальнейшем отщепляет две аминокислоты от ангиотензина I. Получающийся в результате октопептид — это гормон ангиотензин II. Этот гормон обладает двумя важными свойствами:

- вызывает сужение капилляров (вазоконстрикцию), увеличивая тем самым кровяное давление и способствуя восстановлению нормального кровотока через почки;
- стимулирует синтез и секрецию альдостерона клетками коры надпочечников, что активизирует, как уже обсуждалось, реабсорбцию натрия и, следовательно, нормализует объем крови и почечный кровоток.

В ответ на повышение кровяного давления и объема крови клетки предсердия секретируют предсердный натрийуретический пептид (ANP) — гормон, выступающий антагонистом альдостерона. В результате действия ANP уменьшается реабсорбция натрия в дистальных канальцах почек и усиливается его выведение с мочой. Так в совокупности система «обратной связи» обеспечивает тонкую регулировку баланса натрия в организме.

Кроме того, ежедневно в желудочно-кишечный тракт поступает с водой около 1500 ммоль натрия (см. выше). В норме около 10 ммоль натрия, экскретируемого с фекалиями, реабсорбируется. Недостаточность реабсорбции натрия в желудочно-кишечном тракте неизбежно приводит к дефициту натрия, который становится очевидным, если почечная компенсация оказывается неэффективной. В целом баланс натрия зависит главным образом от:

- нормальной функции почек;
- адекватной секреции альдостерона корой надпочечников;

- нормального функционирования желудочно-кишечного тракта.

КАЛИЙ. НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Калий необходим для функционирования множества ферментов, проведения нервного импульса и мышечного сокращения. Практически все содержащиеся в организме человека 3000 ммоль калия локализованы внутри клеток. Только 0,4% калия находится в плазме крови, где можно измерить его уровень, хотя он недостаточно точно отражает общее содержание этого элемента в организме. Сохранение нормального уровня калия в плазме, однако, необходимо для поддержания здоровья и калиевого баланса в целом.

Регуляция баланса калия в норме

Ежедневно с мочой, калом и потом теряется как минимум 40 ммоль калия. Для поддержания калиевого равновесия они должны быть восполнены. Обычно в пище содержится в среднем 100 ммоль калия в составе цитрусовых, листовых овощей, картофеля, хлеба и мяса. Почки обеспечивают экскрецию калия в мочу в количествах, достаточных для сохранения баланса. Как и натрий, калий, фильтрующийся через почечные клубочки, в основном реабсорбируется в начальной (проксимальной) части почечных канальцев. Тонкая регуляция осуществляется в дистальных отделах канальцев и в собирательных трубочках. Здесь калий может секретироваться в обмен на ионы натрия или реабсорбироваться. Натриево-калиевый обмен усиливается под действием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так что альдостерон активирует реабсорбцию натрия и выведение калия с мочой.

Количество калия, выводимого с мочой, определяется также действием почек по сохранению рН крови в нормальных границах. Один из механизмов, предотвращающих сильное закисление крови, — выведение почками избытка ионов водорода в составе мочи путем обмена на ионы натрия в дистальных почечных канальцах. Это значит, что при ацидозе меньше натрия может обмениваться на калий и, следовательно, относительно меньше калия выводится с мочой. Как мы в дальнейшем увидим, существуют и другие пути взаимовлияния калия и кислотно-основного состояния.

Около 60 ммоль калия в нормальных условиях секретирется в желудочно-кишечный тракт, однако с калом теряется менее 10 ммоль. Остальной калий подвергается реабсорбции. Если реабсорбция нарушена, может развиваться дефицит калия.

Транспорт калия через клеточные мембраны

Высокая концентрация калия в КЖ и низкая во ВнеКЖ (в плазме) поддерживаются при помощи натриево-калиевого насоса. Усиление или ингибирование этого насоса сказывается на уровне калия в плазме, так как изменяется соотношение его концентраций в клетках и во ВнеКЖ. Кроме того, ионы водорода конкурируют с ионами калия при прохождении через мембраны, поэтому на концентрацию калия в плазме могут влиять нарушения кислотно-основного равновесия. Существенное увеличение и снижение уровня калия в плазме крови еще не означают, что имеется избыток или дефицит калия в организме в целом. Это может свидетельствовать и просто о нарушении нормального соотношения внутри- и внеклеточного калия.

Поддержание нормального уровня калия в плазме крови зависит от:

- адекватного поступления калия с пищей;
- нормальной функции почек;
- нормального функционирования желудочно-кишечного тракта;
- нормальной продукции альдостерона надпочечниками;
- поддержания кислотно-основного состояния на нормальном уровне;
- нормальной работы натриево-калиевого насоса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НАТРИЯ И КАЛИЯ

Подготовка пациента

Никакой особой подготовки пациента к взятию крови не требуется. Чаще всего уровень натрия и калия определяют у больных, получающих жидкость внутривенно. Чтобы избе-

жать искажения результатов, не следует брать кровь из той же руки, которую используют для внутривенной инфузии.

Время взятия образца

Кровь можно брать в любое время суток, однако на направлении необходимо указывать точное время взятия пробы, так как иногда одному и тому же больному необходимо сделать анализ несколько раз в день.

Подготовка образца

Для выполнения анализа необходимо взять около 3–5 мл венозной крови. Определение можно проводить как в сыворотке, так и в плазме крови. Если в вашей лаборатории используют для определения сыворотку, то кровь собирают в пробирку без антикоагулянта. Если же электролиты определяют в плазме, то в пробирку добавляют антикоагулянт — гепарин литий. Другие антикоагулянты при взятии крови для измерения уровня натрия и калия не подходят.

При неправильной технике взятия крови могут повреждаться мембраны клеток (гемолиз), что приводит к завышению истинной концентрации калия в плазме. Это происходит, потому что содержание калия внутри клеток значительно выше, чем во ВнеКЖ. Следовательно, повреждение клеточных мембран приводит к массивному выходу ионов калия (и других внутриклеточных ингредиентов) в плазму. На результатах определения уровня натрия гемолиз сколь-нибудь существенно не сказывается, так как концентрация этого элемента внутри клеток намного ниже, чем в плазме. Поскольку гемоглобин, выходящий в сыворотку (плазму) при гемолизе, окрашивает ее в красный цвет, гемолизированные пробы легко выявляются. Причины гемолиза: слишком сильное сдавливание вены при взятии крови, чрезмерно энергичное встряхивание пробирки или сильное охлаждение крови. Гемолиз происходит, как правило, при каких-либо затруднениях во время сбора крови. Гемолизированные образцы нельзя использовать для определения уровня калия, хотя некоторые современные анализаторы позволяют измерять степень гемолиза и оцени-

вать «истинное» содержание калия в плазме гемолизованных образцов крови.

Нередко необходимо срочно определить уровень калия и натрия при выполнении неотложных мероприятий. В этих случаях в целях экономии времени для анализа используют цельную кровь (в пробирку для сбора крови добавляют антикоагулянт гепарин лития), а не сыворотку или плазму. Отсутствие стадии сепарации не дает возможности определить, гемолизована проба или нет.

Эффект хранения

После взятия крови для поддержания нормальной работы в ней натриево-калиевой помпы используются запасы энергии глюкозы. Через какое-то время они полностью расходуются и насос перестает работать. В результате калий начинает выходить из клеток в плазму, а натрий — поступать из плазмы в клетки. Как и при гемолизе, это в большой степени искажает результаты определения уровня калия: через несколько часов хранения в сыворотке (плазме) существенно возрастает содержание калия. Поэтому пробы для определения уровня калия должны быть доставлены в лабораторию в течение часа после взятия крови. Пробы, доставленные в лабораторию через 3 ч и более после взятия крови, для определения калия использовать нельзя.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы:

натрий в сыворотке (плазме) — 135–145 ммоль/л;
калий в сыворотке (*в плазме значения показателя несколько ниже*) — 3,5–5,2 ммоль/л.

Критические значения:

натрий в сыворотке (плазме) < 120 ммоль/л или > 160 ммоль/л;
калий в сыворотке (плазме) < 2,5 ммоль/л или > 6,0 ммоль/л.

Термины, используемые при интерпретации результатов анализа

- Гипонатриемия** — уменьшенное содержание натрия в сыворотке (плазме) крови, т. е. < 135 ммоль/л.
- Гипернатриемия** — увеличенное содержание натрия в сыворотке (плазме) крови, т. е. > 145 ммоль/л.
- Гипокалиемия** — уменьшенное содержание калия в сыворотке (плазме) крови, т. е. $< 3,5$ ммоль/л.
- Гиперкалиемия** — увеличенное содержание калия в сыворотке (плазме) крови, т. е. $> 5,2$ ммоль/л.

Причины гипонатриемии

Как уже упоминалось, обмен натрия и воды тесно связаны. Концентрация натрия зависит от двух переменных — количества натрия во ВнеКЖ и объема ВнеКЖ (количества воды во ВнеКЖ). Гипонатриемия, встречающаяся при целом ряде заболеваний, может развиваться, если натрий усиленно выводится из организма (потери натрия) с водой или если объем воды во ВнеКЖ слишком большой по сравнению с количеством натрия (разбавление натрия). Гипонатриемию можно классифицировать в зависимости от клинической картины. Бывает гиповолемическая гипонатриемия (объем уменьшен, недостаточно воды), гиперволемическая гипонатриемия (объем увеличен, вода в избытке) и эуволемическая гипонатриемия (нормальный объем, нет ни избытка, ни недостатка воды). Гипонатриемия чаще возникает в результате нарушения механизмов водного баланса, а не баланса натрия. Уровень натрия в сыворотке крови — плохой индикатор общего содержания натрия в организме: гипонатриемия может наблюдаться при нормальном, повышенном и сниженном содержании этого элемента в организме человека.

Потери натрия

Существенные потери натрия и воды через желудочно-кишечный тракт происходят при продолжительной рвоте и диарее, а через кожу — при профузных потах и обширных ожогах. Вода и натрий теряются также при кровотечениях. Влияние этих потерь на концентрацию натрия в сыворотке зависит от того, какова была концентрация этого элемента в выведенной жидкости. При сильных рвоте, поносе или потоотделении теряется в основном вода, поэтому концентрация натрия в сыворотке возрастает. Однако если в этих условиях потери жидкости восполняют гипотоническими растворами, может развиться гипонатриемия. Именно такая терапия часто становится причиной гипонатриемии.

Жидкость, теряемая при обширных ожогах или массивных кровотечениях, содержит натрий в той же концентрации, что и плазма, поэтому, несмотря на то что натрий выводится, его уровень в плазме крови больных близок к нормальному. Но и в этих случаях существует опасность развития гипонатриемии, если для заместительной терапии будут использовать растворы с низким содержанием натрия.

Значительные потери натрия с мочой, вызывающие гипонатриемию, могут сопровождать диуретическую терапию и почечную недостаточность. Выведение натрия с мочой регулируется альдостероном. Дефицит этого гормона приводит к увеличению потерь натрия с мочой и к гипонатриемии. Такие нарушения наблюдаются при болезни Аддисона, при которой деструктивные изменения в надпочечниках приводят к недостаточности альдостерона.

Избыток воды во ВнеКЖ

У больных часто обнаруживается умеренная гипонатриемия (средний уровень натрия у госпитализированных больных обычно на 3–5 ммоль/л ниже, чем в популяции здоровых людей). Причина этой неспецифической гипонатриемии — синдром «больных клеток». В больной клетке снижение энергетического обмена приводит к повышению проницаемости мембран, что вызывает нарушение нормальной пропорции между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью и разведение натрия в плазме. Это временное незначительное понижение кон-

Таблица 4.1. Наиболее важные причины изменений нормального уровня натрия и калия в сыворотке крови

Причины уменьшения уровня натрия в сыворотке крови (гипонатриемия)

- Сердечная недостаточность
- Цирроз печени
- Диабетический кетоацидоз
- Острая почечная недостаточность
- Хроническая почечная недостаточность
- Синдром неадекватной секреции АДГ
- Болезнь Аддисона
- Терапия диуретиками
- Внутривенное введение жидкостей при рвоте, диарее, ожогах и т. д.

Причины увеличения уровня натрия в сыворотке крови (гипернатриемия)

- Продолжительные рвота или понос
- Хроническая почечная недостаточность
- Отсутствие чувства жажды (больной без сознания, травма головы)
- Несахарный диабет
- Синдром Конна
- Синдром Кушинга
- Избыточное введение натрийсодержащих жидкостей
- Лечение препаратами лития

Причины уменьшения уровня калия в сыворотке крови (гипокалиемия)

- Неадекватное поступление (хроническое голодание)
- Терапия диуретиками
- Тяжелая или хроническая диарея (рвота)
- Лечение диабетического кетоацидоза
- Стеноз привратника желудка
- Алкалоз
- Синдром Конна
- Синдром Баттера
- Злоупотребление препаратами солодки и слабительными средствами

Причины увеличения уровня калия в сыворотке крови (гиперкалиемия)

- Почечная недостаточность
- Избыточное введение калия
- Обширные повреждения тканей (травмы, большие хирургические вмешательства)
- Ацидоз, в том числе диабетический кетоацидоз
- Болезнь Аддисона
- Ошибки при взятии и транспортировке образцов (гемолиз пробы, несвоевременная доставка в лабораторию)

центрации натрия в сыворотке не требует коррекции и нивелируется в процессе выздоровления больного.

Гипонатриемия часто наблюдается при неконтролируемом сахарном диабете. Как известно, глюкоза относится к осмотически активным веществам. Если ее концентрация в крови растет, как это происходит при диабете, вода начинает выходить из клеток во ВнеКЖ, чтобы компенсировать ее возросшую осмоляльность. В результате возрастания объема ВнеКЖ и происходит разбавление натрия, находящегося в плазме. Эта тенденция усугубляется потерями натрия с мочой, которые сопровождают осмотический диурез, обусловленный выведением глюкозы почками.

Важность антидиуретического гормона (АДГ) в почечной регуляции потерь воды в организме уже обсуждалась. Синдром неадекватной секреции АДГ характеризуется избыточным удерживанием воды в организме, что приводит в итоге к гипонатриемии. Этот синдром может осложнять течение многих тяжелых заболеваний, например некоторых видов рака легких, легочных инфекций, травм головы, опухолей мозга и синдрома Гийена–Барре. Его могут вызывать и некоторые лекарства.

При избытке воды и натрия возникают отеки, т. е. жидкость начинает накапливаться в интерстициальном пространстве. Отеки характерны для заболеваний печени (цирроз), сердечной и почечной недостаточности. Несмотря на то что общее содержание натрия в организме увеличивается, при отеках обычно преобладает накопление воды, что вызывает гипонатриемию. Конечно, таким больным при достаточном поступлении натрия и существенном нарушении обмена воды не следует назначать заместительную терапию натрием. Причины гипонатриемии представлены в табл. 4.1.

Причины гипернатриемии

Гипернатриемия встречается гораздо реже, чем гипонатриемия. Она может быть следствием избытка натрия в организме, но чаще возникает в результате потерь жидкости.

Избыток натрия

Гипернатриемия может возникать в результате избыточного введения натрийсодержащих растворов пациентам с недостат-

ком натрия. Причиной задержки натрия в организме может быть неконтролируемая секреция альдостерона опухолью надпочечников при синдроме Конна (первичный альдостеронизм). Почки в ответ на повышенное содержание натрия в плазме крови выводят меньше воды. Это помогает приблизить концентрацию натрия к норме, но обычно бывает недостаточно. Поэтому при синдроме Конна, как правило, обнаруживается незначительная гипернатриемия.

Гипернатриемия характерна и для синдрома Кушинга, при котором в избытке продуцируется кортизол — другой гормон, регулирующий выведение натрия через почки.

Дефицит воды

Гипернатриемия может развиваться, даже если содержание натрия в организме не выходит за рамки нормы, но при этом потери воды с мочой, потом, калом и выдыхаемым воздухом превышают ее поступление. У больных с хронической почечной недостаточностью причиной гипернатриемии может быть неспособность почек удерживать воду. Большие потери жидкости с относительно низкой концентрацией натрия — признак продолжительной рвоты, диареи и усиленного потоотделения. Все эти состояния приведут к гипернатриемии, если потери жидкости не будут восполнены.

Восполнить потери воды позволяет чувство жажды. Минимальные ежедневные потери жидкости не угрожают жизни. В обычных условиях жажда помогает их легко восполнить. Трудности появляются у больных без сознания и с поврежденным центром жажды в головном мозге. У них может возникать гипернатриемия, так как они не испытывают чувства жажды.

Способность почек удерживать при необходимости воду, экскретируя более концентрированную мочу в меньшем объеме, зависит от адекватной выработки АДГ (см. рис. 4.4). Дефицит АДГ (а в некоторых случаях отсутствие его действия на почечные каналы) служит причиной несахарного диабета. При этом синдроме выводится низкоконцентрированная моча с непропорционально высоким содержанием воды. Снижение секреции АДГ может быть следствием повреждения гипоталамуса или гипофиза (травма головы, нейрохирургическое вмешательство). Несколько реже причинами несахарно-

го диабета выступают инвазивные опухоли гипоталамуса или гипофиза, а также инфекции центральной нервной системы (менингит, энцефалит). В некоторых случаях синтез и секреция АДГ в норме, но почки не способны адекватно отвечать на гормональную стимуляцию. Этот так называемый нефрогенный несахарный диабет может иметь наследственную природу или возникать при использовании некоторых лекарственных средств (наиболее достоверные сведения получены для препаратов лития, применяемых для лечения маниакально-депрессивных состояний). Причины гипернатриемии представлены в табл. 4.1.

Причины гипокалиемии

Недостаток поступления калия с пищей редко вызывает гипокалиемию, но может быть признаком хронического голодания, например, при неврогенной анорексии. Более вероятно развитие гипокалиемии в результате увеличения потерь калия из организма. Это происходит при использовании некоторых диуретиков (фуросемид, лазикс). По-видимому, именно лечение диуретиками — основная причина гипокалиемии. Поэтому больным, пользующимся диуретиками, следует назначать добавки к пище, содержащие калий.

Экскрецию калия с мочой регулирует гормон альдостерон, вырабатываемый корой надпочечников. При избытке этого гормона выведение калия усиливается, что приводит к гипокалиемии. Такая картина характерна для синдрома Конна, при котором происходит неконтролируемое усиление выработки альдостерона опухолью надпочечника. Повышенный уровень альдостерона отчасти объясняет тяжелую гипокалиемию, которая возникает при редко встречающемся синдроме Баттера и в сходных состояниях, связанных с перегрузкой жидкостью.

Как и натрий, калий может выводиться в больших количествах через желудочно-кишечный тракт. Так, тяжелая острая диарея или хроническая диарея в результате злоупотребления слабительными средствами могут вызывать значительные потери калия, приводящие к гипокалиемии. При рвоте калий обычно не теряется в значительных количествах, за исключением случаев стеноза пилорического отдела желудка, при котором сильная рвота кислым содержимым желудка вызывает алкалоз.

Гипокалиемию может возникать в результате не только усиленного выведения калия из организма, но и перехода калия из ВнеКЖ в клетки. Это может происходить по следующим причинам: возрастание активности натриево-калиевого насоса или дефицит ионов водорода (т. е. увеличение рН крови — алкалоз). В первом случае ионы калия входят в клетки в обмен на ионы натрия, во втором — на ионы водорода (чтобы скорректировать рН ВнеКЖ). Гормон поджелудочной железы инсулин увеличивает активность натриево-калиевого насоса, так что при инсулиновой терапии больных с диабетическим кетоацидозом активизируется вход калия из ВнеКЖ в клетки. Этот эффект инсулина может использоваться как терапевтический для снижения уровня калия в плазме крови при тяжелой гиперкалиемии независимо от ее причины.

Переход калия из ВнеКЖ в клетки в обмен на ионы водорода присущ алкалозу и является причиной гипокалиемии при стенозе привратника (и обильной рвоте — В. Э.). Эта тенденция к гипокалиемии усиливается увеличением выведения калия почками, так как ионы водорода удерживаются для компенсации алкалоза. Другие причины алкалоза, которые могут быть связаны с гипокалиемией, рассмотрены в гл. 7.

Причины гипокалиемии приведены в табл. 4.1.

Причины гиперкалиемии

Излишнее поступление калия с калийсодержащими добавками к пище, конечно, может вызывать гиперкалиемию (транзиторную. — В. Э.), но чаще всего она возникает в результате ограничения экскреции этого элемента почками. При повреждении почек они теряют способность к выведению калия с мочой. Особенно характерной причиной гиперкалиемии является острая почечная недостаточность.

Аутоиммунная деструкция надпочечников (болезнь Аддисона) приводит к дефициту альдостерона — гормона, регулирующего выведение калия с мочой. Дефицит гормона снижает экскрецию калия и, следовательно, вызывает гиперкалиемию.

Калий в организме человека находится преимущественно внутри клеток. Обширные повреждения тканей приводят к высвобождению калия во ВнеКЖ. Например, причиной гиперкалиемии может быть серьезная травма или массивная де-

струкция клеток в результате цитотоксической терапии при лечении лейкемии. Гиперкалиемия будет еще более усиливаться при почечной недостаточности.

Калий выходит из клеток во ВнеКЖ в обмен на ионы водорода, если кровь слишком закислена. По этой причине ацидоз часто ассоциируется с гиперкалиемией. Причины ацидоза рассмотрены в гл. 7. Здесь же мы остановимся на ацидозе, возникающем при неконтролируемом диабете.

Диабетический кетоацидоз, как правило, ассоциируется с гиперкалиемией, несмотря на то что в организме в целом калия не хватает. Недостаточность калия возникает в результате увеличения его потерь с мочой из-за осмотического диуреза, вызываемого выведением глюкозы. Однако эта недостаточность маскируется поступлением калия из клеток во ВнеКЖ вследствие ацидоза и дегидратации в результате массивных потерь воды во время осмотического диуреза. Таким образом, хотя калий и активно выводится из организма, его сывороточный уровень остается нормальным или даже повышенным. Но вскоре (когда ацидоз и дегидратация корригируются) дефицит калия все же становится очевидным. Так как калий начинает возвращаться в клетки и происходит регидратация, развивается гипокалиемия.

Важно также подчеркнуть, что повышение уровня калия может быть всецело или отчасти следствием ненадлежащего сбора, хранения или транспортировки образцов. Эта так называемая «псевдогиперкалиемия» встречается довольно часто и должна приниматься во внимание во всех случаях выявления гиперкалиемии.

Причины гиперкалиемии рассмотрены в табл. 4.1.

ЭФФЕКТЫ НАРУШЕНИЙ СЫВОРОТОЧНЫХ (ПЛАЗМЕННЫХ) КОНЦЕНТРАЦИЙ НАТРИЯ И КАЛИЯ

Признаки и симптомы гипонатриемии

Клинические проявления понижения уровня натрия в сыворотке крови зависят от причины, вызвавшей его, степени снижения показателя и скорости развития патологии. Умеренная гипонатриемия (130–133 ммоль/л) обычно клинически не проявляется. При снижении уровня натрия в плазме

до 125 ммоль/л и менее у большинства пациентов начинают проявляться некоторые характерные симптомы, причем в более тяжелой форме при быстром (за 24–48 ч) понижении концентрации натрия. Как уже обсуждалось, чаще всего причиной тяжелой гипонатриемии служит относительный избыток жидкости в организме. В данном случае симптомы возникают в результате гипергидратации клеток. Так как к гипергидратации наиболее чувствительны клетки головного мозга, то и преобладают неврологические симптомы — головная боль, заторможенность, психическая депрессия и спутанность сознания. Тяжелая гипонатриемия (содержание натрия в плазме менее 115 ммоль/л), особенно при быстром развитии, приводит к конвульсиям и коме.

Если это состояние не скорректировать, может наступить смерть больного. Если гипонатриемия развивается из-за недостатка натрия и воды, как при болезни Аддисона, то преобладают симптомы, характерные для снижения объема ВнеКЖ, — пониженное АД, тахикардия и головокружение. Если же гипонатриемия возникает на фоне избытка натрия и воды, преобладают симптомы, связанные с увеличением объема ВнеКЖ, — увеличение массы тела, отеки, гипертензия, одышка (отек легких) в ответ на физические усилия.

Признаки и симптомы гипернатриемии

Чаще всего гипернатриемия развивается вследствие дефицита воды как в КЖ, так и во ВнеКЖ. От скорости развития гипернатриемии зависит тяжесть сопровождающих ее симптомов, связанных с дегидратацией. К ним относятся жажда, сухость во рту, затрудненность глотания и красный распухший язык. Дегидратация клеток головного мозга вызывает неврологические симптомы — спутанность сознания и заторможенность, усиление нервно-мышечной активности (судорожные подергивания) и иногда — кому. Как и гипонатриемия, гипернатриемия может оказаться фатальной.

Признаки и симптомы гипокалиемии

Симптомы гипокалиемии обычно не возникают до тех пор, пока уровень калия не снизится до 3 ммоль/л. Они касаются прежде всего участия калия в передаче нервно-мышечного

импульса. Наиболее часто встречающийся симптом — это мышечная слабость в сочетании с общей заторможенностью. Как следствие ослабления мышечного тонуса в желудочно-кишечном тракте, могут возникать запоры. При тяжелой гипокалиемии возможны мышечные параличи. Со стороны сердца часто возникают аритмии — тахикардия или синусовая брадикардия. Типичные ЭКГ-признаки, которые можно использовать для диагностики гипокалиемии, включают удлинение интервала P–R и депрессию сегмента ST. Гипокалиемия усугубляет токсические эффекты дигоксина. Метаболический алкалоз (гл. 7), часто сопровождающий гипокалиемию, может вызывать симптомы тетании.

Признаки и симптомы гиперкалиемии

Гиперкалиемия может сопровождаться некоторым чувством мышечной слабости, правда, не столь определенным, как при гипокалиемии. Больные могут быть апатичны или даже дезориентированы. Иногда наблюдается затрудненность речи. Наиболее же серьезный симптом, угрожающий жизни, — изменение сократимости миокарда. При уровне калия свыше 7,0 ммоль/л существует реальная опасность остановки сердца и внезапной коронарной смерти. К характерным для гиперкалиемии изменениям ЭКГ относятся высокие заостренные зубцы T, низкие или исчезающие зубцы P и расширенные комплексы QRS. Больным с тяжелой гиперкалиемией требуется неотложная терапия, снижающая содержание калия в крови.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 4

Марк Эндрюс, 22-летний атлет, представляет свой колледж в высшей юношеской лиге американского футбола. После периода особенно интенсивных тренировок он обратился к врачу команды с жалобой на мышечные судороги. Врач поставил диагноз дегидратации и назначил внутривенную заместительную терапию жидкостями. За 5 ч Марк получил 5 л гипотонического солевого раствора с 5% глюкозой и еще 3 л жидкости через рот.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

В течение часа после внутривенного вливания Марк почувствовал острое недомогание и был помещен в палату неотложной помощи местного госпиталя в состоянии дезориентации, неспособный выполнять простейшие инструкции. У него наблюдалось затрудненное дыхание. Был взят анализ крови для определения концентрации мочевины и электролитов. Оказалось, что содержание натрия в сыворотке составляло 121 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Какое содержание натрия — низкое, нормальное или повышенное?
2. Объясняет ли результат анализа клиническое состояние Марка?
3. Почему проводилось внутривенное вливание жидкости?
4. Как нужно лечить этого больного?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 4

1. Содержание натрия в сыворотке крови больного значительно снижено. При госпитализации у Марка выявлена гипонатриемия.
2. Да. В большинстве случаев причиной гипонатриемии, как обсуждалось выше, служит не дефицит натрия, а избыток жидкости (воды). Так как натрий быстро растворяется в избытке воды, эту форму гипонатриемии часто называют гипонатриемией разбавления. Избыток воды во ВнеКЖ приводит к ее проникновению через мембраны в клетки, в результате чего клетки становятся гипергидратированными (перегруженными водой). Наиболее чувствительны к перегрузке водой клетки головного мозга, поэтому у Марка наблюдались симптомы дезориентации. Накопление воды в легочной ткани привело к развитию отека легких, что вызвало затрудненность дыхания.
3. Гипотонический раствор (т. е. солевой раствор с более низкой, чем в плазме, концентрацией натрия) вводили, чтобы компенсировать дегидратацию, которая, как предполагал врач, возникла у Марка в результате интенсивных тренировок. В данном случае заместительная терапия внутривенно вводимой жидкостью оказалась слишком интенсивной.
4. При поступлении в стационар организм Марка был просто гипергидратирован. Основные принципы лечения этого состояния — ограничение воды и диуретическая терапия для повышения скорости выведения воды через почки, т. е. увеличения объема мочи.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 5

Дэвид Оллсоп, 20 лет, получил тяжелое ранение кисти при работе с бензопилой и был доставлен в госпиталь. Во время операции, которая длилась 8 ч, все поврежденные сухожилия и нервы были восстановлены. В течение нескольких часов после операции состояние пациента неожиданно ухудшилось. Вначале он был возбужден, затем возбуждение сменилось спутанностью и, наконец, комой. По мере ухудшения ментального статуса его гемодинамические показатели тоже ухудшились (кровенное давление упало, пульс участился). Тяжелая гемодинамическая нестабильность потребовала перевода пациента в палату интенсивной терапии. После анализа баланса жидкости оказалось, что количество мочи, выделенной им за 5 ч, прошедших после операции, составило 4,5 л. С учетом жидкости, введенной внутривенно во время операции, был рассчитан дефицит воды в организме, который составил около 8 л. Мать Дэвида рассказала, что в последнее время он пил очень много воды и должен был часто мочиться. Каждую ночь он вставал несколько раз в туалет и пил воду. На основании такого анамнеза и клинической картины дефицита воды врачи предположили наличие несахарного диабета. Этот диагноз впоследствии подтвердился. После проведенного лечения Дэвид полностью выздоровел.

В приемном отделении у Дэвида взяли кровь для анализа на мочевины и электролиты, такой же анализ был сделан повторно при его переводе в палату интенсивной терапии.

Концентрация натрия в плазме до операции была 144 ммоль/л, через 5 ч после операции — 189 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

1. На что указывают эти результаты — нормонатриемию, гипонатриемию или гипернатриемию?
2. Как вы думаете (с учетом водного баланса и клинической картины), во время перевода в палату интенсивной терапии у пациента была нормоволемия, гиповолемия или гипертролемия? Помогает ли определение натрия в плазме разобраться в этом вопросе?
3. Какова, по вашему мнению, была в это время осмолярность плазмы (повышенная, пониженная или нормальная)?
4. Почему ментальный статус Дэвида так резко ухудшился?

Продолжение см. на след. стр.

Продолжение

5. Несахарный диабет характеризуется недостатком одного гормона. Какой это гормон и какова его функция? Почему дефицит этого гормона вызывает жажду и приводит к частому мочеиспусканию?
6. Почему несахарный диабет иногда диагностируют, как в этом случае, после хирургической операции?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 5

1. До операции уровень натрия в плазме у Дэвида был в пределах нормальных значений (нормонатриемия). Через 5 ч после операции он страдал тяжелой острой гипернатриемией. Термин «острая» означает, что состояние развилось в течение нескольких часов. Термин «хроническая» применяют для описания гипернатриемии, которая развивается медленно, в течение нескольких дней или недель. Тяжелая гипернатриемия может стать смертельной и требует принятия экстренных мер.
2. У Дэвида был значительный дефицит воды — гиповолемия. Это проявлялось симптомами шока (в данном случае гиповолемического) — тахикардией и гипотензией, что потребовало перевода пациента в палату интенсивной терапии. Нарушения метаболизма натрия классифицируют в соответствии с тем, есть дефицит воды в организме (гиповолемия), ее избыток (гиперволемия) или ее количество адекватно (нормоволемия, эволемия). Дэвид страдал тяжелой острой гиповолемической гипернатриемией. Так как его состояние было обусловлено дефицитом воды, а не избытком натрия, его лечили введением жидкости, не содержащей натрия (это, например, 5% декстроза), или гипотонической жидкости.
3. Осмолярность плазмы (ВнеКЖ) определяется в основном концентрацией в ней натрия. В случаях тяжелой гипернатриемии осмолярность плазмы значительно повышается.
4. Нарушение ментального статуса Дэвида было обусловлено главным образом дегидратацией (обезвоживанием) клеток мозга, что неизбежно происходит, когда возрастает концентрация натрия и осмолярность плазмы. Вода выходит из клеток во ВнеКЖ из-за того, что ее осмолярность выше, чем осмолярность КЖ. Клетки мозга очень чувствительны к дегидратации, особенно если она развивается быстро.

Окончание см. на след стр.

Окончание

5. Несахарный диабет характеризуется дефицитом вазопрессина, одного из гормонов гипофиза. Этот гормон называется еще антидиуретическим и выполняет важную функцию поддержания нормального водного баланса. Он регулирует количество воды, которая выводится из организма с мочой. Из-за потери воды и повышения осмолярности плазмы возникает жажда. Мать Дэвида описала три классических признака несахарного диабета — полиурию (избыточное образование мочи), никтурию (необходимость несколько раз встать ночью в туалет) и полидипсию (сильную жажду).
6. Пациенты с недиагностированным несахарным диабетом испытывают сильную жажду и много пьют, чтобы компенсировать потери воды с мочой. Во время операции Дэвид был без сознания, а следовательно, не испытывал жажды и не пил. Поступление в организм воды было недостаточным для того, чтобы компенсировать ее потери с мочой. Это привело к дегидратации и гипернатриемии, которая угрожала жизни пациента.

Цитируемая литература

1. Upadhay, A., Jaber, B. et al. (2006) Incidence and prevalence of hyponatremia, *Am. J. Med.*, **119** (1): S30–S35.

Дополнительная литература

- Bhattacharjee, D. and Page, S. (2010) Hypernatraemia in adults: a clinical review, *Acute Medicine*, **9**: 60–5.
- El-Sherif, N. and Turitto, G. (2011) Electrolyte disorders and arrhythmogenesis, *Cardiology Journal*, **18**: 233–45.
- Marshall, W. and Bangert, S. (2008) Water, sodium and potassium. In: *Clinical Chemistry*, 6th edn. pp. 15–44, Mosby: London.
- Reddy, P. and Mooridan, A. (2009) Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients, *Int. J. Clin. Pract.*, **63**: 1494–508.
- Scales, K. and Pilsworth, J. (2008) The importance of fluid balance in clinical practice, *Nursing Standard*, **22**: 50–7.
- Schaefer, T. and Wolford, R. (2005) Disorders of potassium, *Emerg. Clin. North. Amer.*, **23**: 723–47.
- Эмануэль В. Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 277с.

- Долгов В. В., Эмануэль В. Л., Ройтман А. П. Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена и функционального состояния почек. — СПб.: Витап-Диагностикс, 2014. — 96 с.
- Корячкин В. И. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии / В. И. Корячкин, В. Л. Эмануэль, В. И. Страшнов. — СПб: СпецЛит, 2008. — 382 с.

Глава 5. Мочевина, креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

Основные вопросы

- Образование мочи. Клубочковая фильтрация
- Образование мочевины и креатинина в процессе метаболизма
- Мочевина и креатинин как маркеры почечных заболеваний
- Внепочечные причины повышения уровня мочевины в плазме
- Определение СКФ по концентрации креатинина в плазме
- Значение СКФ для диагностики и определения стадии хронической почечной недостаточности (ХПН)

Измерение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке или плазме крови включено в большинство обычно выполняемых биохимических анализов. Оба теста используются для оценки функции почек, хотя концентрация креатинина — более специфичный показатель. По концентрации креатинина в плазме рассчитывают СКФ. В настоящее время СКФ рекомендуется использовать для диагностики и мониторинга ХПН — состояния, которое наблюдается примерно у 10% взрослого населения Великобритании [1]. Предрасполагающие факторы развития ХПН — диабет, гипертензия, ожирение и преклонный возраст. На фоне постоянного увеличения в популяции пожилых людей, а также больных диабетом и ожирением ХПН становится все более серьезной проблемой в Великобритании и других развитых странах. Определение

СКФ позволяет выявлять ХПН на ранней стадии, когда еще отсутствуют клинические симптомы. Вовремя начатое лечение позволяет предотвратить или замедлить развитие ХПН, а также снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензии, инфарктов, инсультов), которыми ХПН может сопровождаться.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Транспорт мочевины в почках.

Что такое скорость клубочковой фильтрации?

Почки работают как эндокринный орган, образуя гормон ренин, регулирующий кровяное давление, эритропоэтин, который помогает образованию эритроцитов, и кальцитриол, способствующий всасыванию кальция в кишечнике. Однако основная функция почек — образование мочи путем фильтрации крови. Моча — продукт почечной фильтрации — представляет собой водный раствор этих нежелательных продуктов. Благодаря своей способности изменять объем и состав мочи, почки играют большую роль в поддержании постоянства плазмы крови и интерстициальной жидкости, окружающей клетки организма. Такое постоянство внутренней среды необходимо для нормального функционирования клеток. От этого зависит жизнь.

Почки расположены по обе стороны поясничного отдела позвоночника. Длина почки взрослого человека около 12 см. Каждая почка получает кровь от своей собственной почечной артерии, которая отходит прямо от аорты — магистрального сосуда, несущего кровь от сердца. От каждой почки кровь оттекает по собственной почечной вене, которая впадает в нижнюю полую вену — магистральный сосуд, несущий кровь к сердцу.

Функциональная единица почки — нефрон (рис. 5.1), который состоит из клубочка и почечных канальцев.

В каждой почке содержится около 1 млн нефронов. Клубочек — это сеть капилляров, в которые кровь поступает из почечной артерии, но не непосредственно, а пройдя по более мелким сосудам — артериолам. Каждый клубочек окружен узким пространством (боуменовой капсулой), из которого выходит проксимальный почечный каналец.

Клубочковый фильтрат

- Практически свободная от белка плазма
- СКФ = $125 \text{ см}^3/\text{мин}$
- Содержит мочевину и креатинин

Проксимальный почечный каналец**Боуменова капсула****Клубочек****Кровь, 1 л/мин****Дистальный почечный каналец****Собирающая трубочка****Отфильтрованная кровь****В минуту образуется 1 см^3 мочи****Мочевой пузырь**

Моча образуется в результате фильтрации крови в клубочках с последующей реабсорбцией и секрецией в канальцах

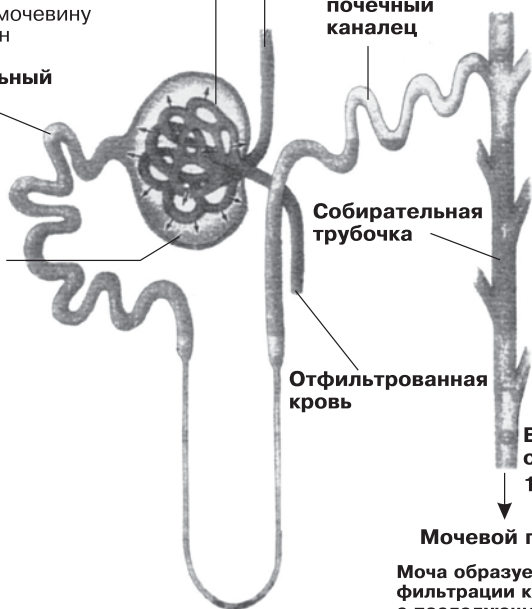


Рис. 5.1. Нефрон — функциональная единица почки

Образование мочи начинается в клубочках, через которые кровь проходит со скоростью $1,25 \text{ л/мин}$. Гидродинамическое давление фильтрации внутри капиллярной сети позволяет воде и другим веществам с низкой или средней массой молекул (включая мочевину и креатинин) проходить из крови в боуменову капсулу. Образующийся клубочковый фильтрат представляет собой по сути плазму, освобожденную от белков (белки и клетки крови слишком велики для того, чтобы пройти через почечный фильтр).

Скорость, с которой образуется этот фильтрат, называется скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). У здорового человека она составляет в среднем 125 мл/мин (180 л в день). Если бы не существовало способов реабсорбции продуктов из клубочкового фильтрата, то за несколько часов организм по-

терял бы весь объем крови. На самом же деле состав и объем клубочкового фильтрата значительно видоизменяются при прохождении через канальцевый аппарат. Около 80% профильтрованных клубочками воды и основных компонентов крови (например, электролитов, аминокислот, глюкозы) реабсорбируются в кровь. Почки способны также секретировать некоторые вещества из крови в канальцы в ходе конечного этапа регуляции состава мочи. Точное количество реабсорбируемой воды и полезных веществ зависит от метаболических требований организма в данный момент времени, но моча — конечный продукт фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции — образуется со скоростью примерно 1 мл/мин, т. е. 1,5 л в день. Моча по почечным канальцам достигает собирательных трубочек, которые, сливаясь, формируют почечную лоханку и мочеточник — мышечную трубку, соединяющую почку с мочевым пузырем.

Клиническое значение СКФ

Скорость клубочковой фильтрации — это параметр, имеющий первостепенную важность для нефрологов, так как он определяет функцию почек. В любом случае снижения почечной функции, какова бы ни была его причина, происходит уменьшение СКФ. Существует четкая корреляция между величиной СКФ и тяжестью заболевания почек. СКФ начинает снижаться на очень ранних стадиях нарушения почечной функции, гораздо раньше появления патологических симптомов. Заболевание почек может быть острым (развивается в течение нескольких часов или дней) и хроническим (медленное прогрессирование в течение нескольких лет)*.

* В настоящее время доминирует представление о т. н. «остром повреждении почек», которое расширяет интерпретацию патофизиологических процессов, происходящих при повреждении метаболических процессов в паренхиме почек под влиянием различных этиологических факторов (гемодинамические нарушения, нефротоксическое действие ксенобиотиков и т. д.). Иногда эти повреждения приводят к повышению концентрации метаболитов (креатинина и мочевины), которое традиционно рассматривается как острая почечная недостаточность. Таким образом, внедрение более чувствительных маркеров повреждения почечных структур позволяет проводить раннюю диагностику и этим обеспечивать эффективную терапию повреждения почек.

Многочисленные исследования показали, что нарушение процесса ультрафильтрации в почечных клубочках, регистрируемое снижением ско-

Острые и хронические заболевания различаются скоростью снижения СКФ. ОПН и ХПН могут закончиться так называемой терминальной стадией, при которой жизнь пациента зависит только от заместительной почечной терапии. В случае ОПН это кратковременный однократный диализ, а в случае ХПН либо пожизненно проводимые повторные сеансы диализа, либо трансплантация почки.

Что такое мочевина и креатинин?

В ходе нормального клеточного метаболизма белков и аминокислот образуется аммиак (NH_3). Этот токсичный побочный продукт метаболизма транспортируется кровью в печень, где обезвреживается, превращаясь в мочевину в ферментативном процессе, называемом циклом мочевины (рис. 5.1).

Мочевина как таковая не несет метаболической функции. Как вторичный метаболит, она должна удаляться из организма. Синтезируясь в печени, она переносится с кровью в почки, откуда выводится с мочой.

Креатинин играет подобную роль. Он, как и мочевина, побочный продукт обмена веществ, синтезируется в основном в мышцах — высвобождается из сокращающихся миоцитов и транспортируется в почки, откуда экскретируется вместе с мочевиной в составе мочи. Если способность почек выводить мочевину и креатинин нарушается, они начинают накапливаться в крови, сывороточные концентрации обоих метаболитов возрастают. Из двух этих тестов наиболее надежно определение концентрации креатинина, поскольку увеличение концентрации мочевины, как станет ясно в дальнейшем, не всегда означает ухудшение функции почек.

рости клубочковой фильтрации, приводит не только к существенным нарушениям внутривисочечных метаболических процессов, но и к значимой активации патологических процессов, характерных для т. н. «болезней цивилизации», иначе рассматриваемых как пандемия метаболических заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистой патологии: атеросклероз и его осложнения: острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт. Поэтому сейчас получило распространение интегральное понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) как совокупное патофизиологическое состояние с последующими различными нозологическими проявлениями. Можно сказать, что «ХБП — это лабораторный диагноз с существенными клиническими последствиями». — В. Э.

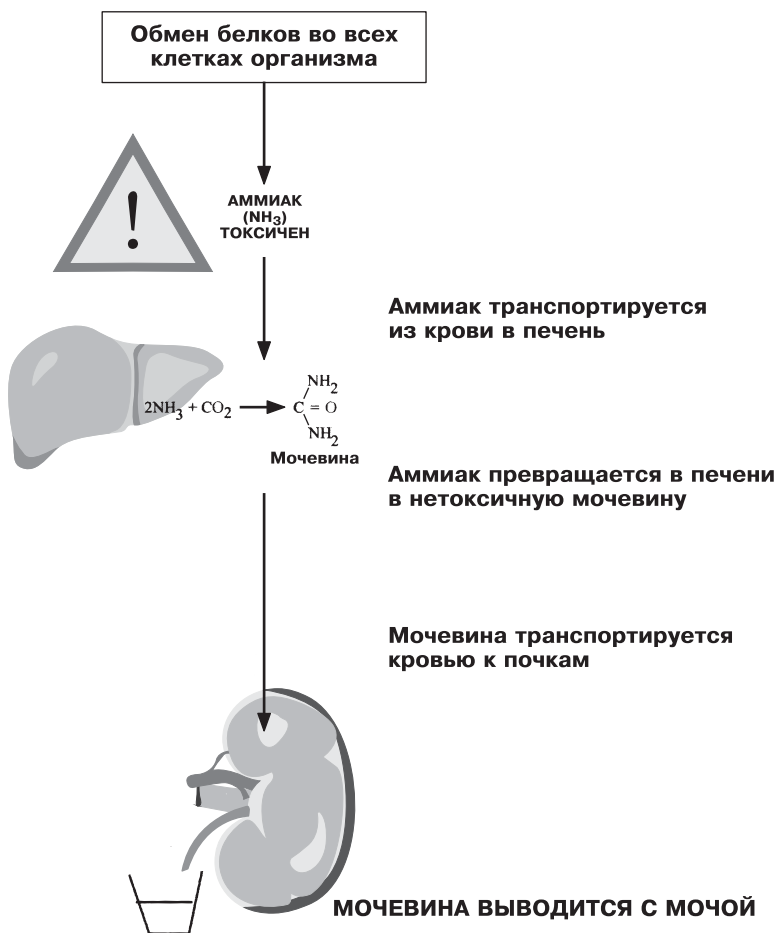


Рис. 5.2. Образование и дальнейшая судьба мочевины

Регуляция уровня мочевины и креатинина в почках

И мочевины, и креатинин фильтруются из крови в почечных клубочках. Так как оба этих продукта — побочные метаболиты, нет необходимости в их реабсорбции (однако в очень незначительных количествах метаболиты реабсорбируются. — В. Э.). Для мочевины этот процесс активизируется, если ее

концентрация в фильтрате слишком высока. Креатинин же и в норме в небольших количествах может секретироваться из крови в канальцы. Принимая во внимание незначительность этих эффектов, можно сказать, что количества мочевины и креатинина, экскретируемые с мочой, зависят в основном от СКФ: когда она снижается, уменьшается экскреция мочевины и креатинина, а значит, повышаются их уровни в крови.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЧЕВИНЫ И КРЕАТИНИНА В СЫВОРОТКЕ / ПЛАЗМЕ КРОВИ

Подготовка пациента

В идеале перед тем как сдать кровь для определения креатинина, пациент в течение суток не должен употреблять мясную пищу, так как мясо — потенциальный источник креатинина. Для точной оценки функции почек нужно, чтобы измерялся только тот креатинин, который образуется в организме.

Время взятия образца

Кровь можно брать в любое время дня, если только она не используется для определения клиренса креатинина (см. ниже).

Требования к пробе

Оба этих теста обычно входят в набор скрининговых. Для их проведения требуется несколько миллилитров крови. Определение проводят в сыворотке или плазме крови. Если в вашей лаборатории определяют эти показатели в сыворотке, кровь можно забирать в обычную пробирку без антикоагулянта. Если для анализа используют плазму, то кровь собирают в пробирку, содержащую антикоагулянт гепарин лития.

Эффекты хранения

Концентрации мочевины и креатинина не изменяются в течение 24 ч при комнатной температуре.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы*:

концентрация мочевины в сыворотке / плазме	— 2,5–7,8 ммоль/л;
концентрация креатинина в сыворотке / плазме	— 55–105 мкмоль/л.

Критические значения:

концентрация мочевины в сыворотке / плазме	— > 28,0 ммоль/л;
концентрация креатинина в сыворотке / плазме	— > 450 мкмоль/л.

Причины снижения концентрации мочевины в сыворотке / плазме крови

- *Беременность.* Беременность обычно приводит к увеличению СКФ и, следовательно, к повышению скорости экскреции мочевины. У беременных женщин, как правило, более низкий уровень мочевины в крови, чем у небеременных.
- *Диета с низким содержанием белков.* Синтез мочевины зависит от состояния белкового и аминокислотного обмена, который в свою очередь определяется поступлением белков с пищей. Поэтому в условиях соблюдения диеты с очень низким содержанием белков синтезируется существенно меньше мочевины, чем при нормальном питании.
- *Болезни печени.* Синтез мочевины происходит в печени. Хотя эта функция практически не нарушается при заболеваниях печени легких степеней, для больных с печеночной недостаточностью характерны снижение синтеза мочевины и накопление токсичного аммиака.

* Зависят от метода исследования, пола и возраста! — В. Э.

Причины снижения концентрации креатинина в сыворотке / плазме крови

- *Беременность.* Беременность ассоциируется с увеличением экскреции креатинина.
- *Уменьшение мышечной массы.* Креатинин синтезируется в сокращающихся мышцах. Любое заболевание, сопровождаемое существенным снижением мышечной массы (например, мышечные дистрофии), может приводить к патологическому снижению уровня креатинина в плазме.

Причины повышения концентрации мочевины и креатинина в сыворотке / плазме крови

Почечные причины

Уровни мочевины и креатинина в крови возрастают, если СКФ, отражающая функциональное состояние почек, значительно снижается. Почечные клубочки аналогичны некоторым другим фильтрационным системам, в которых скорость зависит от трех факторов:

- скорости, с которой жидкость (в данном случае кровь) поступает для фильтрации;
- проходимости фильтра («блокирование» фильтра ведет к снижению скорости фильтрации);
- противодействующего давления с другой стороны фильтра, уменьшающего скорость фильтрации.

Распространяя эти закономерности на многообразие случаев почечной недостаточности, можно предложить простую классификацию заболеваний почек: преренальные (уменьшение потока крови к почкам), ренальные (повреждение собственно почечного фильтра) и постренальные (затруднение оттока мочи). В табл. 5.1 представлены данные, показывающие, что низкая СКФ и, соответственно, повышенные уровни мочевины и креатинина в крови характерны для всех вариантов почечной дисфункции. С помощью этих тестов нельзя поставить точный диагноз почечному больному.

Таблица 5.1. Классификация распространенных причин почечной дисфункции; вне зависимости от причин СКФ понижена

Преренальная (рэнальная) патология	Рэнальная патология	Пострэнальная, рэнальная патология
<p>Низкая СКФ вследствие уменьшения тока крови через почечные клубочки</p> <p>Структура почек нормальна, но нарушена их функция</p>	<p>Низкая СКФ вследствие «блокирования» (повреждения) клубочкового филтра.</p> <p>Структура почек нарушена, следовательно, нарушена их функция</p>	<p>Низкая СКФ вследствие блокирования дистальной стороны клубочков противостекающим филтрации давлением</p>
<p>Основные причины</p>	<p>Основные причины</p>	<p>Основные причины</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Любые воздействия, которые снижают объем крови, проходящий через почки (гиповолемический шок) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Паренхиматозные заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, амилоидоз и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Любая патология, приводящая к затруднению оттока мочи: ■ камни в почках или мочеточниках
<ul style="list-style-type: none"> ■ Обширные кровотечения (травма, большие хирургические вмешательства) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Диабетическая нефропатия (осложнение длительного течения диабета) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ опухоли (рак мочевого пузыря, предстательной железы)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Значительные потери соли и воды (тяжелая диарея и рвота, обширные ожоги) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Поликистоз почек ■ Подагра ■ Токсическое повреждение (лекарства, тяжелые металлы) 	<p>Эти состояния могут стать причиной как ОПН, так и ХПН</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Сергический шок ■ Кардиогенный шок (снижение сердечного выброса вследствие инфаркта миокарда, сердечной недостаточности) 	<p>Эти состояния, за исключением отравлений, развиваются медленно и вызывают ХПН</p>	
<p>Эти состояния развиваются остро и вызывают ОПН</p>		

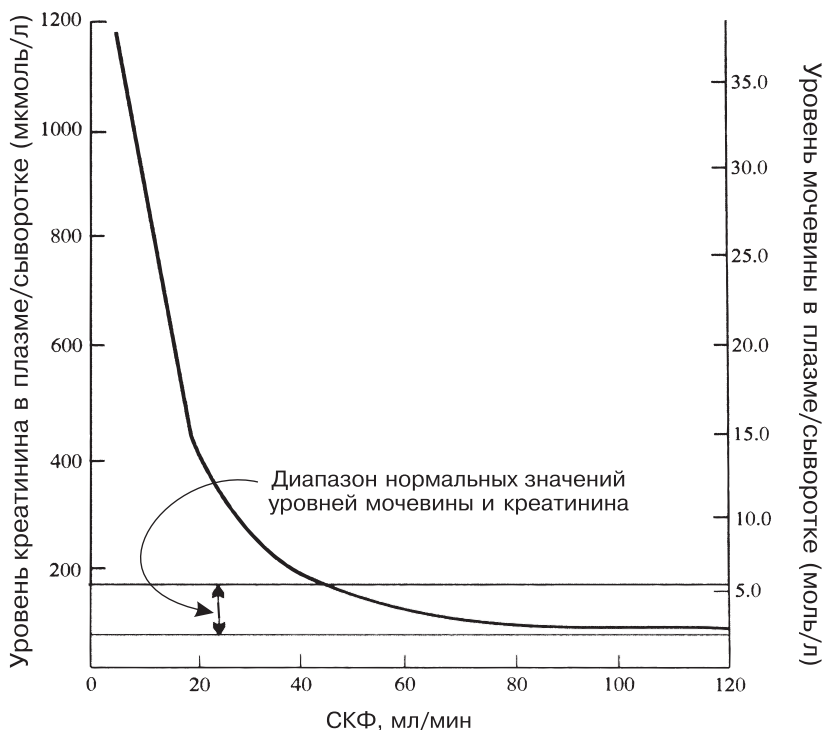


Рис. 5.3. Взаимоотношения СКФ и концентраций мочевины и креатинина в плазме крови.

Внимание! Концентрации мочевины и креатинина в плазме крови остаются нормальными до тех пор, пока СКФ не снижается более чем на 50%.

Однако они служат хорошими маркерами прогрессирования заболевания почек, потому что при снижении СКФ (почечной функции) сывороточные концентрации мочевины и креатинина растут.

Необходимо помнить, что нормальные концентрации мочевины и креатинина не исключают раннюю стадию почечного заболевания; рост этих показателей наблюдается только при существенном ограничении функции почек. Это положение иллюстрирует на рис. 5.3: концентрации мочевины и креатинина

в плазме не выходят за пределы нормы до тех пор, пока СКФ не опускается до 40 мл/мин, т. е. примерно на 50% от нормального значения.

Хотя значительное увеличение уровня мочевины (> 10,0 ммоль/л) всегда свидетельствует о поражении почек, умеренное повышение этого показателя (от 7,8 до 10,0 ммоль/л) может быть проявлением другой патологии. В этих случаях уровень креатинина остается нормальным. Такое пограничное повышение концентрации мочевины при нормальном содержании креатинина в плазме, вероятно, возникает вследствие внепочечной патологии. Если же умеренно повышаются оба показателя, то это проявление дисфункции почек.

Внепочечные причины повышения уровня мочевины

- *Высокобелковая диета.* Слишком богатая белками диета является причиной активации синтеза мочевины.
- *Хроническое голодание.* Длительное голодание сопровождается усилением катаболизма белков, так как организм начинает использовать их как источник энергии, необходимой для выживания. Возросший распад белков приводит к повышению синтеза мочевины.
- *Кровотечения из желудочно-кишечного тракта.* Желудочно-кишечные кровотечения из язв, опухолей и т. п. ассоциируются с увеличением всасывания белков (кровь в кишечнике — это высокобелковая «пища»), следовательно, вызывает активацию синтеза мочевины.
- *Дегидратация.* Количество реабсорбированной из почечных канальцев в кровь мочевины (после этапа клубочковой фильтрации) увеличивается.

Оценка СКФ по уровню креатинина в плазме

Хотя повышение в плазме концентрации мочевины и креатинина и отражает уменьшение СКФ, это нельзя считать ее прямым измерением. Концентрация обоих веществ повышается только тогда, когда функция почек уже снижена на 50%; таким образом, эти показатели не помогают выявить ранние стадии заболевания почек. Это не сказывается на выявлении ОПН, так как она развивается настолько быстро, что СКФ па-

дает на 50% во всех случаях. Если концентрации мочевины и креатинина в плазме пациента находятся в пределах нормальных значений, ОПН можно исключить. Однако этого недостаточно для исключения ХПН.

В идеале СКФ следовало бы оценивать с помощью прямого измерения. Это возможно, но метод настолько сложен и дорог, на практике его не применяют. СКФ до недавнего времени определяли с помощью теста на клиренс креатинина. При этом измеряли концентрацию креатинина в плазме и концентрацию креатинина в моче, собранной у пациента в течение суток. У этого метода много недостатков, среди которых не последнюю роль играет необходимость сбора суточной мочи. В последнее время этот тест почти не применяется. СКФ теперь рассчитывают по модифицированной формуле MDRD, предложенной в 1999 г. [2]

$$\text{СКФ} = 186 \times \{[\text{креатинин в сыворотке/плазме} + 88,4]^{-1,154}\} \times \\ \times \text{возраст}^{-0,0203} \times 0,0742 \text{ (для женщин)} \times \\ \times 1,21 \text{ (для лиц негроидной расы)},$$

где единицы измерения СКФ в мл/мин, креатинин сыворотки/плазмы в мкмоль/л, возраст в годах*.

Исследования подтвердили, что расчетный метод определения СКФ более точный, чем клиренс креатинина. Кроме того, этот метод более удобен и дешевле. Он рекомендован Национальным Институтом Здоровья и Клинических Стандартов [3] и освоен многими лабораториями.

В табл. 5.2 приведены значения СКФ и стадии ХПН, которые им соответствуют. По современным стандартам, пациентам с хроническими почечными заболеваниями (частота зави-

* Расчет величины клубочковой фильтрации можно проводить, исходя из возраста, пола, расы и уровня мочевины (ммоль/л), креатинина (ммоль/л) и альбумина (г/дл) в крови по уравнению MDRD (Am. J. Kidney Dis, 2002. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S17–S31):

$$\text{СКФ} = 170 \times (\text{креатинин} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{возраст}^{0,176} \times \\ \times (\text{мочевина} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{альбумин}^{0,318}.$$

Для женщин полученную величину умножают на 0,762, для чернокожих пациентов — на 1,18. Этот способ позволяет оценить СКФ у подавляющего числа обследуемых пациентов без сбора мочи (следовательно, без измерения диуреза и уровня креатинурии), что уменьшает затраты при сохранении клинической информативности. — В. Э.

сит от тяжести поражения почек) концентрацию креатинина и СКФ рекомендуют определять каждые 3–12 мес. Кроме того, рекомендуется ежегодное измерение для тех, кто имеет высокий риск развития болезней почек (табл. 5.3).

Таблица 5.2. Применение СКФ для определения стадии ХПН

Стадия	СКФ, мл/мин	Описание
1	≥ 90	Функция почек в норме, но есть признаки заболевания почек (например, белок в моче)
2	60–89	Функция почек умеренно снижена
3А	45–59	Функция почек снижена значительно
3В	30–44	Функция почек снижена значительно
4	15–29	Функция почек резко снижена
5	< 15	Терминальная стадия почечной недостаточности

Таблица 5.3. Рекомендации по ежегодному определению уровня креатинина в сыворотке крови

Ежегодное определение уровня креатинина в сыворотке крови рекомендуется группам взрослых с риском развития хронических заболеваний почек

Это пациенты, у которых диагностирован:

- диабет
- ишемическая болезнь сердца или какое-либо другое состояние, связанное с атеросклерозом
- сердечная недостаточность
- гипертензия
- системная красная волчанка
- ревматоидный артрит
- миелома
- почечнокаменная болезнь
- персистирующая протеинурия
- гематурия неясной этиологии,

а также пациенты, длительно использующие какие-либо потенциально нефротоксичные лекарственные препараты

Более точная оценка СКФ

Следует подчеркнуть, что формула MDRD позволяет оценить СКФ лишь приблизительно*. Она не подходит для определения СКФ при ОПН, но этого и не требуется, так как для диагностики и мониторинга ОПН достаточно знать концентрацию креатинина и мочевины. Более существенный недостаток этой формулы — при ее использовании можно ошибочно счесть заниженной функцию почек у людей с нормальной или почти нормальной СКФ (60–90 мл/мин). Иными словами, используя только эту формулу, можно ошибочно поставить диагноз 1 или 2 стадии ХПН людям, у которых почки функционируют нормально. Эта проблема стимулировала поиск более точной формулы для расчета СКФ на основе концентрации креатинина. В 2009 г. было проведено исследование формулы СКД-ЕРІ и показано, что она более точно определяет СКФ у людей с нормальной и несколько сниженной функцией почек [4]. Вероятно, в скором времени формула СКД-ЕРІ заменит собой формулу MDRD [5].

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВЫШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЧЕВИНЫ И КРЕАТИНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Хотя известно, что почечная недостаточность, какова бы ни была ее причина, ассоциируется с повышением содержания мочевины и креатинина в крови и по их значениям можно судить о тяжести состояния больного, нет доказательств того, что симптомы почечного заболевания являются прямым следствием такого повышения. Однако у пациентов с увеличенными концентрациями мочевины и креатинина могут быть клинические признаки и симптомы поражения почек:

- болевой синдром (внизу спины);
- нарушение нормального оттока мочи (1000–2000 мл в день):
 - анурия — моча не выводится;
 - олигурия — выведение < 500 мл мочи в день;
 - полиурия — выведение > 2000 мл мочи в день;

* Для оценки величины скорости клубочковой фильтрации можно воспользоваться материалами, изложенные в Национальных рекомендациях. «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии», подготовленных Ассоциацией нефрологов России. — В. Э.

- повышенное артериальное давление;
- накопление жидкости в тканях (отеки);
- наличие крови и/или белка в моче (гематурия/протеинурия) и иные изменения, обнаруживаемые при проведении общего анализа мочи.

Уремический синдром

Уремический синдром — это совокупность симптомов, возникающих в результате значительного снижения СКФ (менее 30%, т. е. клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Такая степень почечной дисфункции всегда сопровождается увеличением концентрации мочевины и креатинина в крови. Ранее считали, что эти симптомы появляются благодаря токсическому действию мочевины (отсюда название синдрома), но в дальнейшем стало ясно, что это не так. Симптомы нарастают, когда увеличивается уровень мочевины/креатинина и снижается клиренс креатинина. Они включают:

- нарастающую усталость, ухудшение мышления, спутанность сознания, судороги и иногда кому;
- потерю аппетита, тошноту, рвоту и диарею;
- зуд;
- анемию и вызываемую ею одышку;
- нарушения кислотно-основного баланса.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 6

Джей Редбридж, 48-летняя домохозяйка, доставлена в состоянии шока машиной «скорой помощи» в местное отделение неотложной помощи из магазина, где она делала покупки. Она сообщила, что в последнее время чувствовала себя очень утомленной, и связывает это с обнаружением у себя черного стула — признака (называемого меленой) желудочно-кишечного кровотечения. При обследовании были выявлены анемия и гипотония. Предварительно поставлен диагноз желудочно-кишечного кровотечения неизвестной этиологии. Больной сделан клинический анализ крови и определен уровень мочевины и электролитов в крови.

Продолжение см. на след стр.

Продолжение

Были получены следующие результаты:

натрий	— 139 ммоль/л;
калий	— 4,1 ммоль/л;
бикарбонат	— 24 ммоль/л;
мочевина	— 9,2 ммоль/л;
креатинин	— 78 мкмоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Нормальны ли полученные значения концентраций мочевины и креатинина?
2. Свидетельствуют ли эти значения о наличии заболевания почек?
3. Подтверждают ли результаты лабораторных анализов предварительный диагноз?
4. При каких состояниях еще могут наблюдаться подобные уровни мочевины и креатинина в крови?
5. Можно ли ожидать, что у миссис Редбридж нормальное значение клиренса креатинина?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 6

1. Концентрация мочевины в крови миссис Редбридж повышена, но уровень креатинина находится в нормальных пределах.
2. Концентрация мочевины, равная 9,2 ммоль/л, может свидетельствовать о снижении почечной функции. Утомляемость и анемия также могут быть проявлениями заболевания почек. Однако уровень креатинина в крови нормальный, что свидетельствует скорее всего о внепочечной причине возрастания содержания мочевины.
3. Да. Кишечное кровотечение приводит к значительному повышению всасывания белков, так как кровь переваривается кишечными ферментами. Таким образом, усиленная утилизация белков активизирует продукцию мочевины. Если скорость синтеза мочевины превосходит скорость ее выведения, уровень мочевины в крови повышается. Креатинин продуцируют сокращающиеся миоциты, поэтому его уровень в крови не зависит от увеличения катаболизма белков. Комбинация повышенного уровня мочевины и нормального уровня креатинина говорит в пользу предварительного диагноза.

Окончание см. на след стр

Окончание

4. Хотя повышенный уровень мочевины в крови почти всегда свидетельствует о заболевании почек, существует несколько внепочечных причин такого повышения, включая желудочно-кишечное кровотечение с пограничным увеличением содержания мочевины. Подобные результаты анализа (как у миссис Редбридж) могут наблюдаться при длительном голодании, дегидратации и очень высоком содержании белков в пище.
5. Если в соответствии с результатами лабораторных исследований почки миссис Редбридж действительно работают нормально, то и клиренс креатинина у нее должен быть нормальным.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 7

Брайан Трамптон, 68 лет. В течение 15 лет страдает диабетом 2-го типа и гипертонией. Ему назначены необходимые лекарства, которые он принимает и в настоящее время. Каждые 6 мес. Трамптон сдает кровь для биохимических анализов, в том числе для определения гликозилированного гемоглобина и электролитов и мочевины. Вот данные последних анализов:

HbA1c	— 89 ммоль/моль;
натрий	— 139 ммоль/л;
калий	— 4,8 ммоль/л;
мочевина	— 7,2 ммоль/л;
креатинин	— 103 ммоль/л;
СКФ	— 66 мл/мин/1,73 м ² .

ВОПРОСЫ

1. Почему важно, чтобы больные диабетом сдавали кровь для определения мочевины и креатинина при каждом плановом посещении врача?
2. Указывают ли результаты тестов на креатинин и мочевину на снижение функции почек?
3. На что указывает результат расчета СКФ?
4. Врач на основании полученных данных решил проверить, нет ли белка в моче мистера Трамптона. Результат оказался положительным (2+). Почему врач принял такое решение? Что означает полученный результат?

Окончание см. на след стр.

Окончание

5. Какое значение имеет результат теста на HbA1c?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 7

1. Длительно существующий диабет связан с риском развития диабетической нефропатии. Этот риск особенно велик для пациентов, у которых уровень глюкозы плохо контролируется. Диабет — одна из обычных причин ХПН и наиболее частая причина развития ее терминальной стадии. Треть пациентов, нуждающихся в регулярном гемодиализе или трансплантации почки, больны диабетом. Регулярное определение мочевины и креатинина необходимо для выявления диабетической нефропатии. Раннее выявление и лечение нефропатии может предотвратить или замедлить наступление ХПН.
2. Результаты тестов на креатинин и мочевину в норме и не указывают на снижение функции почек.
3. В норме СКФ равна или больше 90 мл/мин, поэтому результат 66 мл/мин указывает на снижение функции почек и, возможно, на наличие 2 стадии ХПН (табл. 5.3). Формула MDRD, которая использовалась для расчета СКФ, ненадежна при показателях от 60 до 90 мл/мин, поэтому для того чтобы установить диагноз ХПН, требуются дополнительные исследования.
4. Нормально работающие почечные клубочки не пропускают в мочу белок. Врач назначил анализ мочи для того, чтобы подтвердить предположение о наличии нефропатии, которую он заподозрил на основании снижения СКФ. Положительный результат (2+) подтвердил наличие 2 стадии ХПН, обусловленной диабетом (возможно, что гипертензия служит еще одной причиной).
5. Результат теста на HbA1c указывает на плохой контроль уровня глюкозы в крови (гл. 5). Для того чтобы замедлить развитие диабетической нефропатии, нужно принять меры для лучшего контроля уровня глюкозы. Кроме того, важно эффективно лечить гипертензию. В данном случае ХПН была выявлена на ранней стадии, когда уровни креатинина и мочевины остаются в пределах нормальных значений, поэтому адекватное лечение может сохранить функцию почек и значительно снизить риск развития терминальной стадии ХПН.

Цитируемая литература

1. NHS (2010) Kidney disease: key facts and figures September 2010 (available at: www.kidneycare.nhs.uk accessed October 2011).
2. Levey, A., Bosch, J., Lewis, J. et al. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease (MDRD) study group, *Ann. Intern. Med.*, **130**: 461–70.
3. NICE clinical guideline 073 (2008 reviewed 2011) Chronic kidney disease early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary care and secondary care, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
4. Levey, A., Stevens, L., Schmid, C. et al. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann. Intern. Med.*, **150**: 604–12.
5. Florkowski, C. and Chew-Harris, J. (2011) Methods of estimating GFR – different equations including CKD-EPI, *Clin. Biochem. Rev.*, **32**: 75–9.

Дополнительная литература

- Allsopp, K. (2011) Caring for patients with kidney failure, *Emergency Nurse*, **18**: 12–18.
- Graves, J. (2008) Diagnosis and management of chronic kidney disease, *Mayo Clinic Proceedings*, **83**: 1064–69.
- Griffith, K. and Kaira, P. (2010) 10 steps before you refer for chronic kidney disease, *Br. J. Cardiol.*, **17**: 81–5.
- Martin, R. K. (2010) Acute kidney injury: advances in definition pathophysiology and diagnosis, *AACN Advanced Critical Care*, **21**: 35–356.
- Neyhart, C., McCoy, L. and Rodegast, B. (2010) A new nursing model for the care of patients with chronic kidney disease: the UNC Kidney Center Nephrology Nursing Initiative, *Nephrol. Nursing Journal*, **37**: 121–30.
- Piccoli, G., Conijin, A., Attini, R. et al. (2011) Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language, *J. Nephrology*, **24**: 282–99.
- Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / В. В. Алексеев [и др.]; под ред. А. И. Карпищенко. — 3 изд., перераб. и доп. — Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 472 с.
- Эмануэль В. Л. Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследования мочи. — Тверь: Триада, 2007. — 128 с.

Глава 6. **Определение кальция и фосфата в сыворотке крови**

Основные вопросы

- Распределение и функции кальция и фосфата в организме
- Регулирование концентрации в плазме кальция и фосфата
- Различия между общим и ионизированным кальцием плазмы и концепция скорректированного или стандартизированного общего кальция плазмы
- Основные причины повышения и снижения уровня кальция в плазме
- Основные причины повышения и снижения уровня фосфата в плазме
- Клинические эффекты аномальной концентрации в плазме кальция и фосфата

Кальций и фосфат содержатся в основном в костях, хотя в небольших количествах эти жизненно необходимые компоненты находятся и в крови. Два теста, рассматриваемые в этой главе (определение сывороточной / плазменной концентрации кальция и фосфата), часто выполняются вместе с двумя другими анализами, которые обсуждаются в гл. 10, — определением концентрации альбумина и активности щелочной фосфатазы. Эти четыре теста, составляющие вместе так называемый «костный профиль», в первую очередь выполняются при подозрении на метаболические заболевания костей. Причина заболевания костей часто кроется в дисфункции органа, который участвует в регуляции концентрации кальция и фосфата в плазме (на-

пример, паразитовидных желез, почек или желудочно-кишечного тракта). Следовательно, определение этих показателей часто требуется пациентам, страдающим заболеваниями этих органов. Существует еще три большие группы пациентов, которым необходимо определение кальция. Это онкологические больные, лица, находящиеся в критическом состоянии, и недоношенные младенцы.

Перечень лабораторных анализов в отделениях интенсивной терапии часто включает измерение плазменной концентрации кальция. Следовательно, средние медицинские работники должны знать, как выполняется это исследование.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Пищевые источники кальция и фосфора

В обычном ежедневном рационе европейца в среднем содержится порядка 1000 мг кальция. Рекомендуемый минимум для взрослых составляет 700 мг кальция в день. Основной источник кальция — молоко и молочные продукты. Кроме того, этот элемент содержится в листовых зеленых овощах, бобах сои и орехах. Кальцием обогащают муку и некоторые сухие завтраки-мюсли. В некоторых районах много кальция содержится в водопроводной воде. Менее половины полученного с пищей кальция всасывается в кишечнике, в основном в двенадцатиперстной кишке. Остальное выводится с калом. В организме уровень кальция находится под гормональным контролем, что обеспечивает баланс между потребностью в этом элементе и его поступлением.

Большинство продуктов питания содержит фосфор, обычно ежедневно с пищей поступает 1000 мг этого элемента. Больше всего фосфора содержится в мясе и молочных продуктах.

Распределение кальция и фосфата в организме

В организме взрослого человека содержится около 1 кг кальция (Ca) и 600 г фосфора (P), последний — в комбинации с кислородом — в виде оксида (PO_4). Основное количество кальция (99%) и фосфата (85%) приходится на кости, где они входят в состав кристаллов гидроксиапатита — $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$.

Кристаллы гидроксиапатита вместе с белком коллагеном являются основными структурными компонентами костей и зубов. Кальций и фосфор в совокупности составляют 65% массы костей. Незначительное количество кальция (<1%), находящегося в костях, обменивается с кальцием крови. Это позволяет выводить в кровь излишек кальция, когда его уровень в костях выше необходимого, и обеспечивает обратный транспорт, если в крови содержание элемента понижено.

В крови циркулирует около 350 мг (8,7 ммоль) кальция, концентрация его при этом составляет 2,5 ммоль/л. Половина этого количества связывается с белком альбумином, а остальной кальций находится в ионизированной (Ca^{2+}), свободной форме. Именно свободная фракция кальция физиологически активна. Эта очень маленькая, но жизненно важная часть общего пула кальция содержится в каждой клетке организма. Концентрация кальция в клетках измеряется в нмоль/л, что составляет всего 1/1000 от уровня в плазме крови.

Не входящие в состав костной ткани 15% фосфата распределяются между клетками и внеклеточным пространством, включая кровь. В плазме содержится 1% общего пула элемента в организме (концентрация составляет примерно 1 ммоль/л).

Функции кальция и фосфата

И кальций, и фосфат играют важнейшую роль как основные компоненты костей и зубов. Ионизированный кальций, циркулирующий в плазме, — это кофактор, необходимый для работы ферментов, участвующих в процессе свертывания крови. Это также источник кальция, требующегося для осуществления многих других клеточных процессов, например электрического проведения нервного импульса, сокращения скелетной мускулатуры и сердечной мышцы, нервно-мышечной передачи. Регуляция при участии кальция — неотъемлемая часть множества процессов, в которых гормоны действуют на клетки-мишени. Таким образом, функционирование многих гормонов зависит от уровня ионизированного кальция. Фактически немногие физиологические функции могут осуществляться без участия хотя бы минимального количества ионов кальция внутри клетки.

Фосфат входит в состав ключевых биологически активных молекул: нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), фосфолипиды (структурные компоненты всех клеточных мембран) и многие другие интермедиаты, включая аденозинтрифосфат (АТФ) — основной источник химической энергии в клетке. Неорганический фосфат (тот, который не входит в состав более крупных органических молекул) действует в крови и моче как буфер, участвуя в таком жизненно важном процессе, как поддержание нормального уровня рН крови.

Многие функции кальция и фосфата зависят от поддержания их уровня в плазме в достаточно узких пределах. В следующем разделе описаны механизмы, поддерживающие нормальную концентрацию кальция в плазме. Нарушение одного или нескольких механизмов часто служит причиной патологических изменений содержания кальция и/или фосфата.

Физиологический контроль концентрации кальция в плазме

Концентрация кальция в плазме отражает баланс между его поступлением с пищей с последующим всасыванием в желудочно-кишечном тракте и выведением его из организма с мочой. Кроме того, как уже отмечалось, кальций может циркулировать между плазмой и костями. Эти пути транспорта кальция и, соответственно, его концентрация в крови находятся под контролем двух гормонов — паратгормона (паратиреоидный гормон, ПТГ) и кальцитриола (производное витамина D). Эти же гормоны регулируют и уровень фосфата в плазме.

Источник, секреция и эффекты паратгормона

ПТГ — гормон, регулирующий уровень кальция, продуцируется и секретируется четырьмя крошечными (с рисовое зерно) паращитовидными железами, расположенными близко к поверхности или прямо на щитовидной железе. Клетки паращитовидных желез чувствительны к концентрации ионов кальция в крови, омывающей железу. Уменьшение концентрации приводит к стимуляции желез, продукции и секреции ими ПТГ (рис. 6.1). ПТГ транспортируется с кровью к двум органам-мишеням — почкам и костям. В результате из ко-

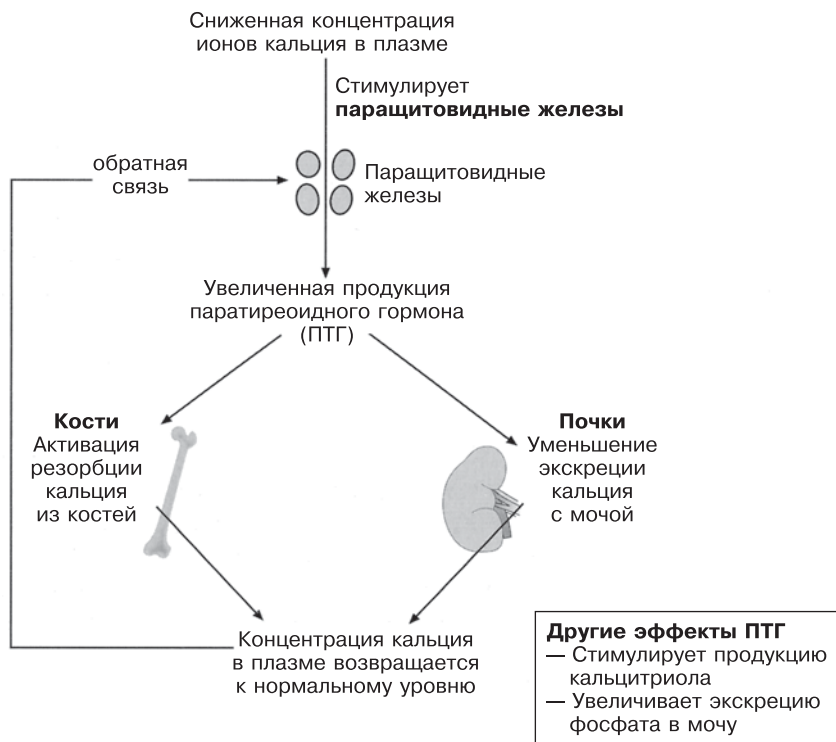


Рис. 6.1. Регуляция концентрации кальция в плазме паратиреоидным гормоном

стей в кровь высвобождается кальций и уменьшается его почечная экскреция в мочу. В итоге происходит восстановление нормального уровня кальция в плазме. При повышении концентрации кальция в крови секреция ПТГ подавляется. Этот гормон также снижает уровень фосфата посредством действия на почки, усиливая его секрецию в мочу. Конечный результат действия ПТГ — увеличение концентрации кальция и снижение концентрации фосфата в крови.

Источник, секреция и эффекты кальцитриола

Кальцитриол (1,25-дигидроксиголекальциферол) — второй гормон, регулирующий уровень кальция. Это производное витамина D, высвобождаемое почками. Витамин D не толь-

ко поступает в организм с пищей, но еще и синтезируется в коже под действием солнечного света из холестериноподобного вещества — 7-дегидроксихолестерина. Независимо от источника поступления в организм витамин D в двухступенчатом процессе превращается в кальцитриол (рис. 6.2). Первая реакция происходит в печени, вторая — в почках. Вторая реакция, в результате которой кальцитриол поступает из почек в кровь, находится под контролем ПТГ. Когда уровень кальция в плазме снижен и, следовательно, уровень ПТГ повышен, продукция и секреция кальцитриола почками также усиливаются. Этот процесс, как и продукция и секреция ПТГ, запускается в случае снижения содержания ионов кальция в крови, а ингибируется при его повышении или увеличении уровня фосфата.

Кальцитриол действует прежде всего на желудочно-кишечный тракт, где стимулирует всасывание поступающих с пищей кальция и фосфата. Эффект этого гормона заключается в увеличении их содержания в плазме. Вместе с ПТГ кальцитриол поддерживает на физиологическом уровне концентрации кальция и фосфата в крови.

Таким образом, поддержание нормальных уровней кальция и фосфата в плазме зависит от:

- диеты, содержащей необходимые количества кальция, фосфора и витамина D;
- нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, обеспечивающего всасывание этих трех нутриентов;
- инсоляции, достаточной для адекватного эндогенного синтеза витамина D;
- функции паращитовидных желез, секретирующих ПТГ;
- нормального функционирования печени и почек, в которых происходит превращение витамина D в кальцитриол;
- нормального функционирования почек, обеспечивающих секрецию кальцитриола и, таким образом, регуляцию экскреции кальция и фосфата с мочой;
- состояния метаболизма костной ткани, обеспечивающего физиологический обмен кальция (и фосфата) между кровью и костями.

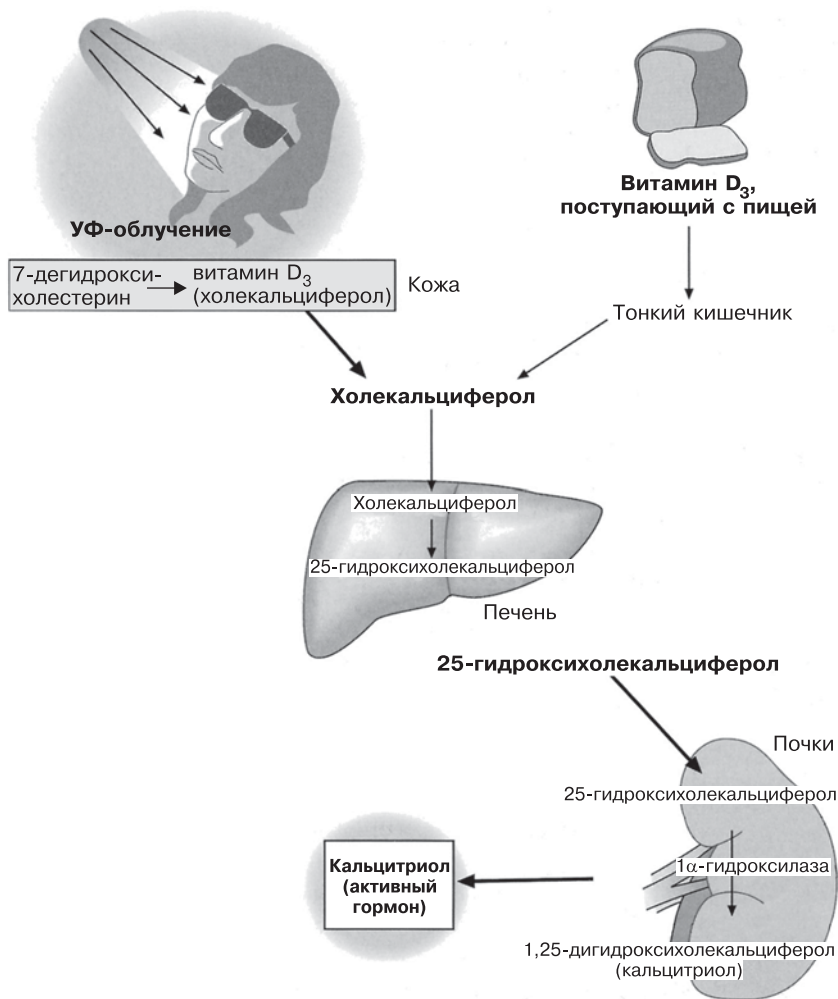


Рис. 6.2. Образование кальцитриола из витамина D

Для жизнедеятельности поддержание определенного уровня ионов кальция важнее в плазме, чем в костях, поэтому, если запасы кальция ограничены, организм жертвует минерализацией костей для обеспечения нормальной концентрации Ca^{2+} в плазме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТА

Концепция скорректированного, или стандартизированного, общего кальция плазмы

Как уже было сказано, кальций находится в крови в виде двух почти равных фракций: половина его связана с альбумином, половина представлена ионами кальция (Ca^{2+}). В идеале нужно было бы определять физиологически активный ионизированный кальций, но по причинам, которые будут описаны ниже, принято определять общий кальций плазмы (т. е. кальций, связанный с альбумином, плюс свободный ионизированный кальций). Правомерность определения общего кальция вместо ионизированного обусловлена тем, что концентрация связанного кальция постоянна, а концентрация свободного кальция может изменяться; таким образом, концентрация общего кальция тоже изменяется.

На практике, если концентрация альбумина в плазме остается постоянной, то и количество кальция, связанного с альбумином, тоже постоянно. В этом случае концентрация общего кальция точно отражает концентрацию ионизированного кальция. Однако если концентрация альбумина в плазме отклоняется от нормы, то концентрация общего кальция тоже становится аномальной, что создает впечатление об отклонении от нормы ионизированного кальция.

Для преодоления этой проблемы важно при интерпретации результатов анализа общего кальция принимать во внимание концентрацию в плазме альбумина. Если альбумина в плазме больше или меньше нормы, необходимо провести коррекцию результатов с помощью следующей наиболее часто используемой формулы.

Если альбумин плазмы больше 45 г/л, то скорректированный общий кальций (ммоль/л) =
 = общий кальций (ммоль/л) – $[0,02 \times \text{альбумин (г/л)} - 45]$

Если альбумин плазмы меньше 40 г/л, то скорректированный общий кальций (ммоль/л) =
 = общий кальций (ммоль/л) – $[0,02 \times 40 - \text{альбумин (г/л)}]$

В сущности, концентрация скорректированного общего кальция — это концентрация общего кальция, которая была бы получена при нормальных значениях концентрации альбумина.

В настоящее время в большинстве лабораторий определяют в образцах крови наряду с общим кальцием концентрацию альбумина и автоматически выдают результат, который соответствует концентрации скорректированного общего кальция. Если какая-либо лаборатория придерживается других правил, то врач (при подозрении, что концентрация альбумина может отклоняться от нормы) может попросить сделать анализ альбумина вместе с анализом общего кальция.

Определение ионизированного кальция плазмы

В отделениях интенсивной терапии, имеющих соответствующее оборудование, определяют физиологически активную фракцию — ионизированный кальций. В клинической лаборатории может отсутствовать оборудование для измерения ионизированного кальция, поэтому у врача должны быть очень веские основания для назначения анализа ионизированного кальция вместо общего кальция плазмы.

Подготовка пациента

Никакой особой подготовки пациента к взятию крови не требуется.

Время взятия крови

Взять кровь для определения уровня кальция и фосфата можно в любое время.

Подготовка образца

Определение общего уровня кальция в плазме в условиях диагностической лаборатории

Для выполнения анализа в условиях лаборатории берут около 5 мл венозной крови. Определение можно проводить как в сыворотке, так и в плазме крови. Если в вашей лаборатории используют для определения сыворотку, то кровь собирают в пробирку без антикоагулянта. Если же используют плазму, то нужны пробирки с антикоагулянтом — гепарином лития. Другие антикоагулянты при взятии крови для измерения уровня кальция и фосфата не подходят.

Так как наложение жгута может повлиять на измерение содержания кальция, этим приемом в данном случае не пользуются. При неправильной технике взятия крови могут повреждаться клеточные мембраны, что приводит к гемолизу (см. *Определение уровня натрия и калия*; гл. 4). Фосфата больше внутри клеток крови, чем в плазме, поэтому повреждение мембран приводит к выходу фосфата в плазму и, следовательно, к завышению результатов. В гемолизованных пробах определять уровень фосфата нельзя.

Если у больного нет результатов свежего анализа альбумина, то следует сделать его параллельно с определением содержания кальция.

Определение уровня ионизированного кальция в отделении интенсивной терапии

В современных газовых анализаторах, используемых в отделениях и палатах интенсивной терапии, часто есть встроенный блок для одновременного определения концентрации кальция с использованием тех же антикоагулянтов для артериальной крови (см. гл. 7). Это позволяет оценить физиологически активную фракцию общего кальция — ионизированный кальций. В этом случае необходимо соблюдать те же правила сбора проб, что и для анализа газового состава крови, даже если требуется определить только уровень ионов кальция.

Содержание ионизированного кальция можно измерять не только в артериальной, но и в венозной крови, соблюдая требования, предъявляемые к сбору образцов артериальной крови для определения газов. Для интерпретации полученных результатов не нужно иметь результаты оценки концентрации альбумина. Потребность в определении содержания фосфата в условиях блока интенсивной терапии крайне низкая; чаще это исследование проводят, используя технологии стационарных лабораторий.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для интерпретации результатов определения уровня кальция необходимо знать концентрацию альбумина в плазме и рН крови.

Влияние рН на уровень кальция

На соотношение ионизированного и неионизированного кальция оказывает влияние рН крови. При высоких значениях рН (алкалоз) меньше кальция находится в ионизированном виде, при низких (ацидоз) — больше. Клиническое значение этого влияния продемонстрировано в истории болезни 11 (гл. 7). Можно сказать, что при нарушении кислотно-основного баланса интерпретация результатов определения уровня кальция в крови несколько затрудняется.

Нормы:

концентрация кальция в сыворотке/ — 2,20–2,60 ммоль/л;
плазме (общий Са, с поправкой)

концентрация ионов кальция в плазме — 1,15–1,30 ммоль/л;

концентрация фосфата в сыворотке/ — 0,80–1,40 ммоль/л.
плазме

Критические значения:

концентрация кальция в сыворотке/плазме (общий Са, с поправкой) < 1,50 и > 3,30 ммоль/л;

концентрация ионов кальция в плазме < 0,80 и > 1,60 ммоль/л.

Термины, используемые при интерпретации

Гиперкальциемия — концентрация кальция в сыворотке / плазме (общий Са, с поправкой) > 2,60 ммоль/л или концентрация ионов кальция в плазме > 1,30 ммоль/л.

Гипокальциемия — концентрация кальция в сыворотке / плазме (общий Са, с поправкой) < 2,20 ммоль/л или концентрация ионов кальция в плазме < 1,15 ммоль/л.

Гиперфосфатемия — концентрация фосфата в сыворотке / плазме > 1,40 ммоль/л.

Гипофосфатемия — концентрация фосфата в сыворотке / плазме < 0,80 ммоль/л.

ПРИЧИНЫ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Наиболее частые причины гиперкальциемии — это злокачественные заболевания (рак) и первичный гиперпаратиреоз.

Гиперкальциемия и онкологические заболевания

Считается, что избыточная продукция опухолевыми клетками полипептида, называемого родственным (подобным) паратгормону белком (ПТГсБ), — основная причина гиперкальциемии у онкологических больных [1]. Как следует из названия этого белка, он структурно и функционально подобен продуцируемому паращитовидными железами ПТГ, регулирующему кальциевый обмен. Действие ПТГсБ подобно действию ПТГ: он вызывает высвобождение кальция из костей в кровь и, соответственно, увеличение его уровня в плазме. Но концентрация ПТГ в плазме находится под контролем содержащегося в ней кальция (продукция гормона активируется при снижении уровня кальция и снижается при его увеличении), а синтез ПТГсБ злокачественными клетками — нет. Неизбежное следствие неконтролируемого синтеза ПТГсБ опухолевыми клетками — снижение уровня кальция в костях ниже нормы и значительное увеличение его концентрации в крови.

Гиперкальциемия характерна для всех разновидностей опухолевых поражений. С большей вероятностью она встречается при опухолях легких, молочной железы, гортани, области головы и пищевода, чем у больных с опухолями почек, желудка и кишечника.

Чаще всего гиперкальциемия обнаруживается у больных с множественной миеломой (примерно у половины) и опухолями костного мозга. В этих случаях причина гиперкальциемии не в избыточной продукции ПТГсБ, а в деструкции костной ткани (следовательно, высвобождении кальция) в результате инфильтрации опухолевыми клетками.

В целом гиперкальциемия регистрируется на поздней стадии развития солидного рака кости, когда опухолевый процесс широко распространился из первичного очага, и служит, таким образом, плохим прогностическим признаком. Уровень кальция в крови важно определять еще и потому, что лечение приводит к его нормализации и снятие симптомов гиперкаль-

циемии может улучшить качество жизни онкологических больных [2].

Первичный гиперпаратиреоз

Постоянно повышенный уровень кальция в крови при отсутствии злокачественных новообразований свидетельствует в пользу первичного гиперпаратиреоза — второй наиболее часто встречающейся причины гиперкальциемии у госпитализированных больных и первой — в общей популяции. Хотя это состояние встречается у людей разного возраста и пола, чаще им страдают женщины в период постменопаузы [3]. Почти во всех случаях первичного гиперпаратиреоза причиной избыточной неконтролируемой секреции ПТГ оказывается доброкачественная опухоль (аденома) одной из четырех паращитовидных желез. Значительно реже это следствие патологического увеличения (гиперплазии) всех паращитовидных желез.

Во многих случаях гиперкальциемия выявляется случайно при биохимическом скрининге, выполняемом для того, чтобы объяснить наблюдаемые у пациента симптомы, не связанные явно между собой. В течение нескольких лет до постановки диагноза больного могут беспокоить неспецифические признаки гиперкальциемии (например, депрессия, запор), а у некоторых пациентов (особенно при умеренной гиперкальциемии — 2,60–2,80 ммоль/л) вообще не наблюдается каких-либо ее симптомов. Без лечения первичный гиперпаратиреоз может вызывать деминерализацию костей (вследствие неконтролируемого воздействия ПТГ на костную ткань), отложение кальция в почках и их заболевание, образование кальциевых камней в мочевых путях и (в редких случаях) очень тяжелую гиперкальциемию с угрозой для жизни [4]. Единственный метод лечения — оперативное удаление аденомы.

Редкие причины

В 80% случаев гиперкальциемию вызывают обсуждаемые выше причины. Такие весьма распространенные заболевания, как хроническая почечная недостаточность и тиреотоксикоз, довольно редко ассоциируются с гиперкальциемией. Примерно у 10% больных саркоидозом, представляющим собой ред-

Таблица 6.1. Основные причины отклонений от нормы уровней кальция и фосфата в плазме крови

Причины гиперкальциемии

- Злокачественные новообразования (часто)
- Гиперпаратиреоз (часто)
- Хроническая почечная недостаточность
- Тиреотоксикоз
- Саркоидоз
- Применение некоторых лекарств (например, препараты лития, тиазидные диуретики)

Причины гипокальциемии

- Гипопаратиреоз вследствие операции на щитовидной/паращитовидных железах
- Гипопаратиреоз вследствие аутоиммунной деструкции, врожденной патологии паращитовидных желез
- Дефицит витамина D вследствие:
 - алиментарной недостаточности,
 - недостатка солнечного света,
 - мальабсорбции в результате заболеваний желудочно-кишечного тракта/поджелудочной железы
- Критическое состояние
- Хроническая почечная недостаточность
- Хроническое заболевание печени
- Неонатальный период (незрелость паращитовидных желез)

Причины гиперфосфатемии

- Почечная недостаточность
- Массивная тканевая / клеточная деструкция (например, рабдомиолиз / химиотерапия)
- Гипопаратиреоз

Причины гипофосфатемии

- Первичный гиперпаратиреоз
- Алиментарная недостаточность
- Мальабсорбция в результате желудочно-кишечных заболеваний
- Дефицит витамина D
- Диабетический кетоацидоз

кое заболевание, которое поражает преимущественно легкие, наблюдается гиперкальциемия из-за избыточной продукции кальцитриола и соответствующего усиления всасывания пищевого кальция. Этот же механизм лежит в основе развития гиперкальциемии при туберкулезе легких и потреблении витамина D в слишком высоких дозах. Наконец, гиперкальциемия могут вызывать некоторые лекарственные средства, особенно тиазидные диуретики и препараты лития. Иногда причину гиперкальциемии найти так и не удастся.

Основные причины увеличения уровня кальция в сыворотке / плазме крови представлены в табл. 6.1.

ПРИЧИНЫ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Гипокальциемия встречается гораздо реже, чем гиперкальциемия. Так как концентрация кальция в плазме возрастает под действием таких гормонов, как ПТГ и кальцитриол, можно ожидать, что их дефицит или ослабление эффекта может приводить к гипокальциемии.

Гипопаратиреоз: сниженная продукция паратгормона

Гипопаратиреоз относится к редким состояниям. Чаще всего он развивается в результате повреждения паращитовидных желез при хирургических вмешательствах. Анатомическая близость и обильное кровоснабжение щитовидной и паращитовидных желез делает последние особенно уязвимыми при выполнении операций на щитовидной железе. Свою роль играют также маленький размер и вариабельность анатомии паратиреоидных желез. По тому же механизму развивается гипокальциемия после удаления аденомы паращитовидных желез у больных с первичным гиперпаратиреозом.

Приблизительно у 14% пациентов, подвергшихся тотальной тиреоидэктомии, развивается временный гипопаратиреоз. Устойчивый гипопаратиреоз встречается после таких операций значительно реже — примерно у 2% прооперированных больных [5]. Риск развития гипопаратиреоза с последующей гипокальциемией зависит от обширности хирургического вмешательства на щитовидной или паращитовидных железах [6], но для всех больных после операции должен быть налажен мониторинг уровня кальция в плазме.

К более редким причинам развития гипопаратиреоза и связанной с ним гипокальциемии относятся поражение паращитовидных желез в результате аутоиммунного заболевания и их врожденное отсутствие или недостаточное развитие.

Сниженная продукция кальцитриола

Гипокальциемия сопутствует такому заболеванию костей в детском возрасте, как рахит, и его эквиваленту у взрослых — остеомаляции. В обоих случаях она возникает в результате дефицита витамина D — предшественника кальцитриола. Гипокальциемия развивается из-за недостатка кальцитриола, который приводит к ограничению всасывания кальция и фосфата, поступающих с пищей. Способствующий развитию гипокальциемии дефицит витамина D может быть следствием недостаточного поступления с продуктами питания или заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, колит, болезнь Крона либо поджелудочной железы — хронический панкреатит, ограничивающих всасывание витамина даже при достаточном его поступлении. Причиной авитаминоза может быть также редкое пребывание на солнце, что затрудняет синтез витамина D.

В норме физиологический ответ на уменьшение уровня кальция в плазме независимо от его причины заключается в усилении продукции ПТГ и, значит, высвобождении кальция из костей в кровь. Если дефицит витамина D не корригирует, секреция ПТГ остается повышенной. Вымывание кальция из костей, индуцируемое ПТГ, приводит к их деформации у детей при рахите и деминерализации у взрослых при остеомаляции.

Гипокальциемия часто встречается при хронической почечной недостаточности и несколько реже при хронических болезнях печени и первичном билиарном циррозе. Это отражает ключевую роль, которую играют почки и печень в превращении витамина D в кальцитриол, и важное значение почек в минимизации потерь кальция с мочой. Гипокальциемия при хронических заболеваниях печени усиливается при дефиците витамина D из-за снижения продукции желчи (желчные кислоты необходимы для всасывания этого витамина). Некоторые антиконвульсанты, метаболизирующиеся в печени, ограничивая печеночный метаболизм витамина D, также могут ингибировать синтез кальцитриола. Поэтому больные, длительно использующие эти препараты, имеют в перспекти-

ве риск развития гипокальциемии с последующей деминерализацией костей.

Гипокальциемия в критических состояниях

Гипокальциемия часто развивается у больных, находящихся в критическом состоянии (до 85%) [7]. В этих условиях определяют только фракцию ионизированного кальция, поскольку поправка к уровню общего кальция на содержание альбумина в крови (см. выше) для таких больных не корректна [8]. В отделениях интенсивной терапии причинами гипокальциемии у больных наиболее часто служат острая почечная недостаточность, алкалоз, сепсис, острый панкреатит, тяжелые ожоги и рабдомиолиз. Вызывать гипокальциемию может и массивная гемотрансфузия.

Неонатальная гипокальциемия

Гипокальциемия нередко наблюдается в первые один-два дня жизни. Для фетального развития костей требуется относительно высокое содержание кальция в плазме *in utero*. Физиологический процесс перехода плода из внутриматочного существования к неонатальной независимости сопровождается быстрым снижением уровня кальция в плазме в первые 24–48 ч жизни. Предполагается, что преходящая неонатальная гипокальциемия развивается вследствие недостаточной зрелости паращитовидных желез (продукция ПТГ в ответ на снижение концентрации кальция ограничена) у новорожденного (временный гипопаратиреоз). Риск развития гипокальциемии по этому механизму особенно высок у недоношенных младенцев и новорожденных с низким весом, а также у детей, родившихся у матерей, страдающих сахарным диабетом.

Считается, что более поздняя неонатальная гипокальциемия, развивающаяся на второй неделе после рождения, отражает неадекватный ответ почек (вследствие их незрелости) на ПТГ. Недостаточность витамина D у младенца в результате его дефицита у матери во время беременности также может приводить к гипокальциемии в раннем детском возрасте.

Основные причины снижения содержания кальция в сыворотке / плазме представлены в табл. 6.1.

ПРИЧИНЫ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ

Почки, которые регулируют содержание фосфата в организме человека, выводя его излишки с мочой, играют в поддержании нормальной концентрации фосфата в крови центральную роль. Поэтому наиболее частой причиной повышения уровня фосфата в сыворотке/плазме крови оказывается почечная недостаточность (как острая, так и хроническая): из-за потери почками способности выводить избышек фосфата с мочой увеличивается его концентрация в крови.

Избыточное поступление фосфата в организм редко бывает причиной развития гиперфосфатемии. Это может наблюдаться у больных, находящихся на парентеральном питании. Поскольку витамин D усиливает абсорбцию фосфатов из пищи, причиной гиперфосфатемии может быть и передозировка этого витамина.

Значительно более высокое содержание фосфата в клетках/ тканях по сравнению с его уровнем во внеклеточной жидкости (крови) приводит к тому, что при массивной деструкции тканей (например, при рабдомиолизе) существенно возрастает концентрация фосфата в крови за счет выхода из поврежденных клеток. По этому же механизму гиперфосфатемия развивается при любых заболеваниях или лечении (например, при химиотерапии), сопровождающихся усилением катаболических процессов.

Как уже отмечалось, важную роль в регуляции уровня фосфата в крови играет ПТГ, который увеличивает его почечную экскрецию. Это объясняет увеличение концентрации фосфата в плазме при недостаточности ПТГ (гиперпаратиреозе).

Основные причины увеличения содержания фосфата в сыворотке/плазме представлены в табл. 6.1.

Причины гипофосфатемии

Гипофосфатемия развивается по трем основным механизмам: снижение поступления фосфата с пищей, увеличение потерь фосфата (с мочой) и усиление транспорта фосфата из плазмы крови в клетки.

Присутствие фосфатов практически во всех продуктах питания объясняет редкость развития гипофосфатемии по этому механизму, однако это случается при продолжительной али-

ментарной недостаточности (например, при алкоголизме или таких нарушениях питания, как нервная анорексия). У людей, страдающих хроническими желудочно-кишечными заболеваниями, (например, болезнью Крона или целиакией), гипофосфатемия возникает в результате неадекватного всасывания фосфата из пищи. В данном случае она выступает как компонент общего синдрома мальабсорбции, затрагивающего всасывание многих других нутриентов. Поскольку для синтеза кальцитриола, необходимого для осуществления физиологического всасывания фосфата, необходим витамин D, дефицит последнего также может приводить к развитию гипофосфатемии.

Гипофосфатемия, возникающая в результате усиления транспорта фосфата из крови в клетки, характерна для диабетического кетоацидоза (см. гл. 3) и респираторного алкалоза (см. гл. 7).

Основные причины снижения содержания фосфата в сыворотке / плазме представлены в табл. 6.1.

ПОСЛЕДСТВИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Основные клинические последствия изменения нормального уровня кальция в крови объясняются его центральной ролью в передаче сигналов между нейронами (нейротрансмиссия) и в нервно-мышечных соединениях (нейромышечная трансмиссия). Поскольку функционирование нервной системы, скелетных мышц, сердца и желудочно-кишечного тракта во многом зависит от этих опосредованных ионами кальция сигналов, все они — вместе или по отдельности — могут страдать, если содержание кальция в плазме выходит за рамки нормы.

Признаки, симптомы и последствия повышения уровня кальция

Можно сказать, что разнообразие и тяжесть патологических симптомов отражают степень гиперкальциемии. Если при умеренной гиперкальциемии, когда уровень кальция в сыворотке / плазме колеблется в пределах 2,60–3,00 ммоль/л, патологические симптомы практически не проявляются, то при

увеличении этого показателя $> 3,50$ практически всегда появляются клинические симптомы и признаки, которые могут носить угрожающий жизни характер.

Из желудочно-кишечных симптомов наиболее часто встречаются тошнота, рвота и запор. Со стороны центральной нервной системы наблюдаются такие нарушения нейропсихического состояния, как сонливость, депрессия и спутанность сознания. Могут также возникать психозы, судорожные припадки и даже кома. Обычны мышечная слабость и повышенная утомляемость. Сердечно-сосудистые проявления включают аритмии, имеющие характерные проявления на ЭКГ. При увеличении уровня кальция $> 3,50$ ммоль/л существует вероятность остановки сердца, поэтому необходимы срочные мероприятия по коррекции гиперкальциемии.

Частый признак умеренно тяжелой гиперкальциемии — неспособность почек эффективно концентрировать мочу, что проявляется полиурией (увеличением объема мочи) и полидипсией (жаждой). Длительно сохраняющаяся гиперкальциемия, даже если она умеренная, может приводить к отложению кальция в почках с тенденцией формирования камней. Длительное компенсаторное усиление почечной функции может закончиться развитием почечной недостаточности.

Признаки, симптомы и последствия понижения уровня кальция

Умеренная гипокальциемия (уровень общего кальция в крови с поправкой на альбумин находится в диапазоне 1,80–2,20 ммоль/л) может не проявляться клинически. При более тяжелой гипокальциемии обязательно возникают симптомы тетании вследствие увеличения нервно-мышечной возбудимости. К ним относятся повышенная нервная чувствительность, ощущения покалывания в онемевших участках тела, болезненные мышечные спазмы и подергивания; в тяжелых случаях — конвульсии и судорожные припадки. Ларингеальные спазмы мешают нормальному дыханию, а при тяжелой гипокальциемии могут угрожать жизни пациента.

К проявлениям гипокальциемии относятся и сердечные аритмии с характерной картиной ЭКГ.

При длительно существующей гипокальциемии у больных наблюдаются такие нейропсихические симптомы, как сниженное настроение и психозы, а также повышается риск развития катаракты и сердечной недостаточности.

Признаки, симптомы и последствия повышения уровня фосфата

Не существует клинических симптомов, напрямую связанных с повышением концентрации фосфата в плазме крови, но сразу по нескольким механизмам это приводит к снижению уровня кальция в сыворотке / плазме. Поэтому у многих пациентов с гиперфосфатемией можно обнаружить симптомы гипокальциемии, описанные выше. Потенциально гиперфосфатемия может приводить к отложению фосфата кальция в тканях — кальцификации.

Одно из важнейших последствий этого процесса — кальцификация артерий, затронутых атеросклеротическим процессом, что чревато коронарной недостаточностью и мозговым инсультом. Считается, что высокий риск кардиоваскулярной смерти у больных с хронической почечной недостаточностью обусловлен прежде всего гиперфосфатемией с последующей кальцификацией артерий, так часто встречающейся у больных из этой группы [9].

Признаки, симптомы и последствия понижения уровня фосфата

У большинства пациентов с гипофосфатемией содержание фосфата в плазме крови лежит в пределах 0,5–0,8 ммоль/л. При умеренном снижении нормального показателя редко обнаруживаются какие-либо патологические симптомы. Однако тяжелая гипофосфатемия (< 0,3 ммоль/л) манифестирует клинически. Основное ее проявление — мышечная слабость, которая может затрагивать мышцы, участвующие в акте дыхания. В ответ на снижение уровня АТФ может развиваться массивная деструкция мышц (рабдомиолиз). При дефиците фосфата в эритроцитах они разрушаются, что приводит к анемии. Со стороны центральной нервной системы могут наблюдаться такие симптомы, как спутанность сознания, судороги, редко — кома.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 8

Миссис Риддл, 42-летняя женщина, пожаловалась своему лечащему врачу на два эпизода запора за последний месяц. Физикальный осмотр не выявил у пациентки никаких отклонений от нормы. Во время второго визита, когда миссис Риддл вновь пожаловалась на запор, у нее взяли кровь для биохимического анализа. Были получены следующие результаты:

кальций плазмы — 2,68 ммоль/л;
альбумин плазмы — 32 г/л;
фосфат плазмы — 0,8 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Какова у пациентки концентрация кальция в плазме с поправкой на содержание альбумина?
2. У пациентки нормо-, гипо- или гиперкальциемия?
3. Каков наиболее вероятный диагноз и что служит причиной запора?
4. Какой анализ нужно сделать для подтверждения диагноза?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 8

1. Концентрация кальция в плазме с поправкой на содержание альбумина равна 2,84 ммоль/л (как сделать расчет, см. выше).
2. Концентрация кальция в плазме с поправкой на содержание альбумина и без нее превышает 2,6 ммоль/л, что означает гиперкальциемию. Истинное увеличение содержания кальция в крови (полученный показатель оказался равным 2,68 ммоль/л) маскируется несколько сниженным уровнем альбумина. Только сделав на это поправку, можно верно оценить степень гиперкальциемии (показатель с поправкой равен 2,84).
3. Хотя существует множество причин гиперкальциемии, в большинстве случаев (80%) она развивается при опухолевых процессах (рак) и гиперпаратиреозе (избыток ПТГ). Если речь идет об опухолевом процессе, обычно ко времени обнаружения гиперкальциемии уже поставлен диагноз. Так как пациентка относительно молода, в целом чувствует себя хорошо, за исключением жалоб на запор, вряд ли рак является причиной гиперкальциемии. Наиболее вероятный диагноз в данном случае — гиперпаратиреоз. Запор — характерное

Окончание см. на след. стр.

Окончание

проявление гиперкальциемии. Неудивительно и отсутствие других симптомов гиперпаратиреоза. У многих больных к моменту постановки диагноза никаких клинических проявлений болезни еще нет.

4. Гиперпаратиреоз можно подтвердить, определив концентрацию ПТГ в крови; она должна быть повышена.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 9

Эйджи, ребенок 12 дней, доставлен в отделение неотложной помощи из-за кратковременных (около 30 с) приступов судорог, которые появились у него внезапно и теперь повторяются примерно через 6 ч. Родители Эйджи — выходцы из Азии. Беременность протекала нормально, доношенный ребенок появился на свет посредством кесарева сечения. Он находился на грудном вскармливании и был совершенно здоров до тех пор, пока три дня назад не возник первый судорожный приступ. Осмотр не выявил никаких отклонений.

Общий скорректированный кальций плазмы 1,79 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

1. На что указывают результаты теста — на нормокальциемию, гиперкальциемию или гипокальциемию?
2. Почему врач назначил анализ кальция плазмы?
3. Какие внешние факторы предрасполагают для развития дефицита витамина D?
4. Каково значение дефицита витамина D в организме матери для клинического статуса Эйджи?
5. Каков, по вашему мнению, окончательный диагноз и лечение?
6. Как вы думаете, уровень ПТГ (паратиреоидного гормона) в крови ребенка повышен, снижен или находится в пределах нормы?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 9

1. Уровень скорректированного кальция в крови Эйджи значительно снижен. Это гипокальциемия.
2. Судороги у детей первого месяца жизни могут возникнуть от разных причин, в том числе из-за метаболических нарушений. Наиболее часто это гипогликемия, затем гипокальциемия

Окончание см. на след. стр.

Окончание

и гипوماгнемия. Всем детям, у которых в течение первого месяца жизни возникли судороги, обязательно делают анализ крови для определения глюкозы, кальция и магния.

3. Обычно потребляемая пища служит плохим источником витамина D. Этот витамин содержится в жирной рыбе, яйцах и печени. Его добавляют в некоторые молочные продукты и хлопья для завтрака. Примерно 90% необходимого нам витамина D синтезируется в коже под действием солнечного света. Диета, бедная витамином D, недостаточное пребывание на солнце, а также применение лосьона для загара предрасполагают к возникновению дефицита этого витамина в организме. Особому риску подвержены старики, не имеющие возможности выйти из дома, а также женщины — выходцы из Азии, так как они недостаточно находятся на солнце (в темной коже витамин D синтезируется в недостаточном количестве). Во время беременности потребность в витамине D возрастает. Теперь рекомендуется оценивать риск его дефицита у беременных женщин. Если такой риск существует, рекомендуется профилактический прием препаратов витамина D в дозе 10 мг/день.
4. Количество витамина D в организме новорожденного определяется его количеством в организме матери. Так как в организме матери Эйджи витамина D недостаточно, весьма вероятно, что ребенок тоже испытывает его дефицит, а так как витамин D необходим для нормального всасывания кальция в кишечнике, возникают гипокальциемия и судороги.
5. Определение в крови Эйджи сывороточного 25 ОН-витамина D выявило его дефицит. Окончательный диагноз: вторичная гипокальциемия вследствие дефицита витамина D у матери и ребенка. Ребенку назначили глюконат кальция внутривенно, кальций перорально и кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D). Судороги прекратились через сутки после начала лечения.
6. Секреция ПТГ контролируется уровнем ионизированного кальция в плазме. Снижение его концентрации (гипокальциемия) приводит к увеличению секреции ПТГ. У Эйджи ПТГ был повышен. Это состояние называется гиперпаратиреозом. Так как в данном случае гиперпаратиреоз обусловлен не заболеванием паратиреоидных желез, а дефицитом витамина D, он называется вторичным.

Цитируемая литература

1. Byrnes, M., Huynh, K., Helmer, S. et al. (2005) A comparison of corrected serum calcium Levels to ionised calcium levels among critically ill surgical patients, *Am. J. Surg.*, **189**: 310–14.
2. Mundy, G. and Edwards, J. (2008) PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **19**: 672–75.
3. Van Den Hauwe, K., Oeyen, S., Schrijvers, B. et al. (2009) A 50 year old man with severe hypercalcemia: a case report, *Acta. Clin. Belg.*, **64**: 442–46.
4. Swaminathan, K. (2011) A hidden history of heartburn: the Milk-Alkali syndrome, *Indian J. Pharmacol.*, **43**: 78–9.
5. Khan, M. and Waguespack, S. (2011) Medical management of post-surgical hypoparathyroidism, *Endocrin. Pract.*, **17** (suppl 1): 18–25.
6. Hastbacka, J. and Pettila, V. (2003) Prevalance and predictive value of ionised hypocalcaemia among critically ill patients, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **47**: 1264–69.
7. Zheng, C-M., Lu, K-C., Wu, C-C. et al. (2011) Association of serum phosphate and related factors in ESRD-related vascular calcification, *Int. J. Nephrol.*, vol. 2011: article ID: 936613.

Дополнительная литература

- Hughes, E. (2010) How to care for patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism, *Nursing Times*, **106**: 23–26.
- Jacobs, T. and Bilezikian, J. (2005) Rare causes of hypercalcemia, *J. Clin. Endocrin. & Metab.*, **90**: 6316–22.
- Mackenzie-Feder, J., Sirrs, S., Anderson, D. et al. (2011) Primary hyperparathyroidism: an overview, *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2011: article no 251410.
- Peacock, M. (2010) Calcium metabolism in health and disease, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5** (Suppl 1): S23–S30.
- Shoback, D. (2008) Hypoparathyroidism, *New Eng. J. Med.*, **359**: 391–403.
- Эмануэль В. Л. Гипокальциемия // Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. Г. Б. Федосеева, Ю. Д. Игнатова. — СПб.: Нормедиздат, 2014. — 640 с.

Глава 7. Газы артериальной крови

Основные вопросы

- Что такое газы крови
- Обмен кислорода и углекислого газа в легких и транспорт газов кровью
- Что такое рН, кислота, основание и буфер
- Как поддерживается кислотно-основное равновесие (нормальный рН крови)
- Четыре типа нарушений кислотно-основного равновесия:
 - респираторный ацидоз и респираторный алкалоз
 - метаболический ацидоз и метаболический алкалоз
- Причины и следствия нарушений кислотно-основного равновесия
- Причины и следствия гипоксемии и гипероксемии
- Оценка оксигенации крови (газы крови и пульсовая оксиметрия)
- Забор артериальной крови
- Мониторинг рН у плода

Использование термина «газы крови» неполностью описывает этот тест, потому что хотя он и включает измерение содержания двух физиологически важных газов, присутствующих в крови (кислорода O_2 и углекислого газа CO_2), но подразумевает определение рН крови и еще нескольких других параметров кислотно-основного равновесия, которые рассчитывают на основе этих измерений. В широком смысле этот тест позволяет оценить состояние двух взаимосвязанных физиологических процессов — способности легких осуществлять обмен

кислорода и углекислого газа между воздухом и кровью (легочный газообмен) и способности организма поддерживать рН крови (кислотно-основное равновесие) в пределах нормальных значений. Это исследование принципиальное, хотя и не единственное, используемое для мониторинга состояния больных в критическом состоянии. Так как у тяжелобольных могут наблюдаться существенные изменения этих показателей за короткие промежутки времени, может потребоваться их определение с интервалом несколько часов (сроки для выполнения исследования в условиях ургентной диагностики составляют 5–10 мин — В. Э.). По этой причине газовые анализаторы часто находятся непосредственно у постели тяжелых больных. В этих условиях ответственность за проведение анализа газов крови часто ложится на средний медицинский персонал. Это единственный анализ, для которого требуется артериальная кровь; все другие тесты выполняются на образцах венозной крови. Таким образом, этот тест следует называть «газы артериальной крови».

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Нормальный клеточный метаболизм сопряжен с постоянной продукцией углекислого газа и ионов водорода (H^+) и потреблением кислорода. Скорости их продукции и потребления во многом зависят от метаболической активности. Для сохранения здоровья необходимо, чтобы, несмотря на вариации скоростей продукции и потребления, уровни всех трех компонентов в крови поддерживались в строгих границах. Это осуществляется при согласованном участии легких, почек и химических буферных систем крови. С помощью анализа содержания газов в крови можно проследить способность организма поддерживать эти механизмы. Интерпретация результатов этого теста зависит от понимания основ физиологии дыхания и кислотно-основного состояния. Хотя эти две темы взаимосвязаны, их удобнее рассмотреть отдельно.

ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

Кислород — это основа жизни. Клетки всех тканей человеческого тела потребляют энергию, которую они получают благодаря постоянно происходящему аэробному метаболизму

веществ, поступивших с пищей (углеводов, жиров и т. д.). В процессе аэробного метаболизма постоянно расходуется кислород и выделяется углекислый газ, конечный продукт, который должен удаляться из организма. Цель акта дыхания — доставить кислород, находящийся во вдыхаемом воздухе, к тканям и вывести с выдыхаемым воздухом углекислый газ, вредный побочный продукт. Венозная кровь, возвращающаяся от тканей, низкоокисигенирована и нагружена углекислым газом (рис. 7.1). Она смешивается в правых отделах сердца и поступает в легкие через легочную артерию. В легких углекислый газ крови обменивается на кислород. Кровь, теперь уже с меньшим содержанием углекислого газа и насыщенная кислородом, возвращается к сердцу через легочную вену, покидает его через аорту и разносится по артериальной системе к тканям, чтобы насытить их кислородом.

Основные газовые законы в физиологических системах; единицы измерения и диффузия

Количество газа, содержащегося в любой системе, в том числе в биологической, определяется давлением, которое этот газ оказывает. Оно традиционно измеряется в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.). Например, давление атмосферного воздуха (барометрическое давление) на уровне моря равно 760 мм рт. ст. Это значит, что на уровне моря газы, содержащиеся в воздухе, которым мы дышим, оказывают суммарное давление, достаточное для поддержания столбика ртути высотой 760 мм. Общее давление смеси газов — это просто сумма парциальных давлений (обозначаются символом P) для каждого из компонентов. Так как воздух состоит из 21% кислорода, 0,03% углекислого газа и 78% азота, парциальное давление кислорода (PO_2) во вдыхаемом воздухе на уровне моря равно 21% от общего атмосферного давления (т. е. $21/100 \times 760 = 150$ мм рт. ст.), а парциальное давление углекислого газа (PCO_2) = $0,03/100 \times 760 = 0,2$ мм рт. ст.

В клиничко-диагностических лабораториях при измерении парциального давления газов наряду с мм рт. ст. все чаще используются единицы СИ килопаскали (кПа). Давление определяется как сила, действующая на единицу площади. В единицах СИ силу измеряют в ньютонах (Н), а площадь —

в метрах квадратных (м^2). Таким образом, единица давления в международной системе, названная в честь физика XVII в. Паскаля, равна 1 Н/м^2 . Соответственно 1 кПа — это 1000 паскалей (т. е. 1000 Н/м^2). В некоторых книгах по физиологии продолжают выражать парциальное давление газов в крови в мм рт. ст. Чтобы перевести мм рт. ст. в килопаскали, надо умножить величину на $0,133$.

На рис. 7.1 показаны значения парциальных давлений кислорода и углекислого газа во вдыхаемом воздухе, альвео-

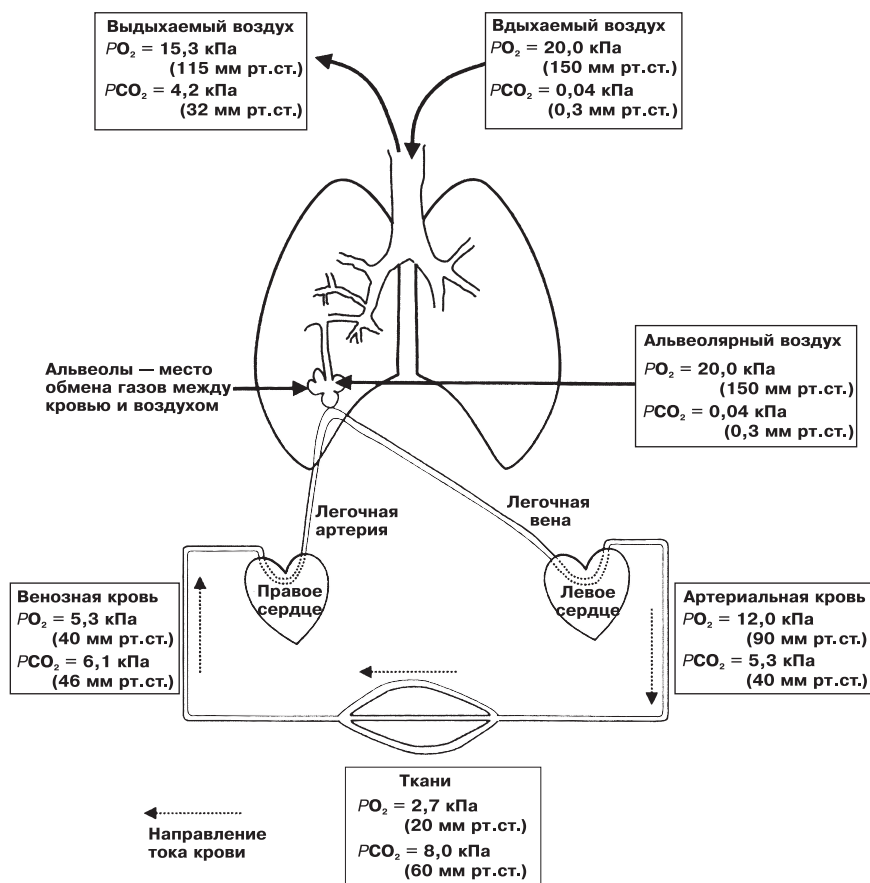


Рис. 7.1. Содержание газов в легких, системной циркуляции (венозная и артериальная системы) и в тканях

лярном воздухе (глубоко внутри легких), в венозной и артериальной крови и в тканях.

Скорость диффузии газов через физиологическую мембрану зависит от парциального давления газа по обе стороны мембраны. Газ диффундирует из области высокого парциального давления в область низкого. Чем выше различие в парциальном давлении по обе стороны мембраны, тем быстрее происходит диффузия. Значение этого простого принципа станет очевидным, когда мы подробнее рассмотрим обмен газов между кровью и легкими и между кровью и тканями.

Газообмен в легких

Местом обмена газов между кровью и легкими являются альвеолярные мембраны, представляющие собой тонкие оболочки замкнутых (слепых) мешочков — структурных единиц легких, называемых альвеолами. Миллионы альвеол обеспечивают огромную поверхность мембран для газообмена; у взрослого человека она равна 80 м^2 . С одной стороны мембраны находится альвеолярный воздух, а с другой — очень мелкие капилляры, которые могут пропустить только одну клетку крови. Газы диффундируют через мембрану, пытаясь восстановить количественное равновесие для каждого из них по обе стороны мембраны. Таким образом, кислород переносится из альвеол ($P_{O_2} = 13,3 \text{ кПа}$) в кровь ($P_{O_2} = 5,3 \text{ кПа}$), а углекислый газ — из крови ($P_{CO_2} = 6,1 \text{ кПа}$) в альвеолы ($P_{CO_2} = 4,8 \text{ кПа}$).

Успешность газообмена между легкими и альвеолами зависит от:

- адекватной альвеолярной вентиляции. Это механический процесс, осуществляемый благодаря эластической тяге легких, который обеспечивает движение воздуха к альвеолам и от них;
- достаточного количества функционирующих альвеол;
- достаточного кровотока через легочные капилляры.

Транспорт кислорода в крови

Кислород попадает через альвеолярную мембрану в кровь, протекающую по легочным капиллярам. Кислород плохо растворяется в крови. Небольшое его количество, которое пере-

носятся в растворенном виде (3 мл кислорода на 1 л крови), недостаточно для удовлетворения потребностей организма. В красных клетках крови (эритроцитах) содержится белок гемоглобин. Он служит более эффективным транспортным средством для переноса кислорода и увеличивает способность крови переносить кислород с 3 до 200 мл/л. Фактически только 1–2% кислорода переносится кровью в растворенном виде. Эта небольшая фракция определяет измеряемое парциальное давление кислорода (PO_2). Остальные 98% кислорода переносятся гемоглобином в эритроцитах.

Продукт обратимой связи кислорода с гемоглобином называется оксигемоглобином. Гемоглобин, лишенный кислорода, называется дезоксигемоглобином.

Транспортная функция гемоглобина, который способен переносить кислород от легких к тканям, осуществляется благодаря обратимым конформационным изменениям четвертичной структуры (формы) его молекул, что изменяет их сродство к кислороду. В дезоксигенированном состоянии гемоглобин имеет низкую аффинность к кислороду, а в оксигенированном — высокую. На состояние молекулы гемоглобина (оксили или дезоксигенированное) оказывает влияние ряд внешних факторов. Наибольшее значение из них имеет PO_2 . При относительно высоком PO_2 сродство гемоглобина к кислороду гораздо больше, чем при относительно низком. Эти взаимосвязи графически описываются кривыми диссоциации кислорода (рис. 7.2).

График показывает, что при высоком значении PO_2 (как в артериальной крови) гемоглобин почти на 100% насыщен кислородом. Напротив, при низких значениях PO_2 (как в венозной крови и в тканях) гемоглобин имеет меньшее сродство к кислороду и менее насыщен им. Это и определяет максимальную загруженность гемоглобина кислородом в артериальной крови в области альвеол и высвобождение кислорода в тканях. Этот процесс активизируется относительно высоким PCO_2 как основным продуктом окисления и низкой величиной pH в большинстве тканей.

Хотя PO_2 характеризует только небольшую часть кислорода (1–2%), находящегося в артериальной крови, этот показатель имеет важное значение, так как определяет количество кислорода, связанного с гемоглобином (SO_2), а следовательно,

общее количество кислорода, переносимого кровью к тканям.

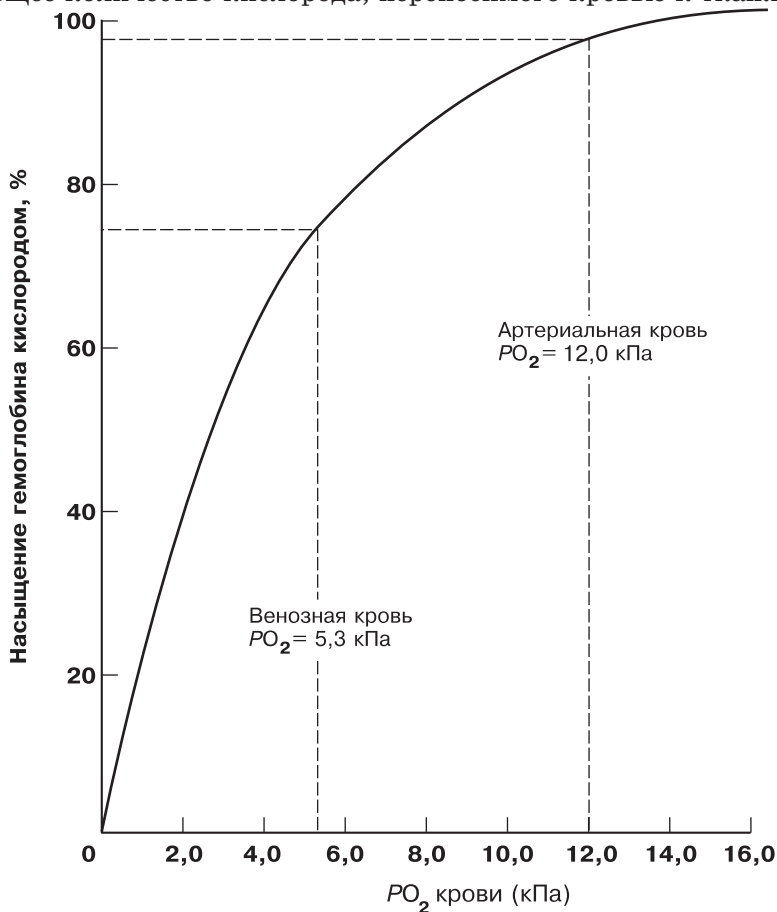


Рис. 7.2. Взаимоотношения между количеством кислорода в крови (PO_2) и количеством кислорода, которое может связаться с гемоглобином (% насыщения гемоглобина)

Если PO_2 снижено, то и количество кислорода, связанного с гемоглобином (SO_2), тоже снижено, а следовательно, ткани получают его в меньшем количестве. Из рис. 7.2 видно, что снижение PO_2 с 16 до 10 кПа почти не влияет на показатель SO_2 , а следовательно на количество кислорода в крови. Од-

нако, если PO_2 становится ниже 10 кПа, SO_2 резко падает. При таком уровне PO_2 поступление кислорода к тканям становится недостаточным.

Итак, для адекватной оксигенации тканей необходимо:

- нормальное количество гемоглобина;
- насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови не менее чем на 95%;
- PO_2 должно превышать 10 кПа;
- поддержание такого уровня PO_2 зависит от факторов, необходимых для обеспечения нормального газообмена между легкими и кровью (см. выше).

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ РАВНОВЕСИЕ.

ПОДДЕРЖАНИЕ НОРМАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ pH В КРОВИ

Для адекватного клеточного метаболизма требуется, чтобы уровень pH крови сохранялся в границах 7,35–7,45 несмотря на постоянную продукцию ионов водорода, которые понижают pH. Даже незначительные нарушения этих границ pH могут иметь неприятные последствия, а снижение pH менее 6,8 и повышение до 7,8 не совместимы с жизнью. Для понимания значения кислотно-основного равновесия в организме необходимо рассмотреть некоторые базовые понятия.

Что такое pH?

pH — это логарифмическая шкала (от 1 до 14) кислотности и щелочности. Чистая вода имеет $pH = 7$ и, следовательно, нейтральна (т. е. не кислая и не щелочная). Если $pH > 7$, то раствор щелочной (основание), если $pH < 7$, то раствор кислый. Термин «pH» представляет собой аббревиатуру от слов «*puissance hydrogen*» (*puissance* по-французски означает сила). Это мера активности или концентрации ионов водорода. pH определяют как отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода в моль/л:

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

где $[H^+]$ — концентрация ионов водорода в моль/л.

Из этого уравнения следует, что:

pH 7,4 = концентрация ионов водорода 40 нмоль/л;

pH 7,0 = концентрация ионов водорода 100 нмоль/л;

pH 6,0 = концентрация ионов водорода 1000 нмоль/л.

Очевидно, что:

- два этих параметра изменяются в противоположных направлениях; если концентрация ионов водорода возрастает, то pH снижается;
- благодаря логарифмической природе шкалы незначительные изменения pH означают очень существенные изменения концентрации ионов водорода. Например, удвоение концентрации ионов водорода соответствует снижению pH всего на 0,3 ед.

В некоторых случаях лаборатории предпочитают использовать показатель концентрации ионов водорода в нмоль/л, а не pH.

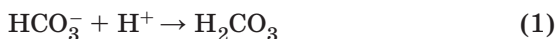
Что такое кислоты и основания?

Кислота — это вещество, которое диссоциирует в растворе с *высвобождением* ионов водорода. Основания (щелочи) *присоединяют* ионы водорода.

Например, соляная кислота (HCl) диссоциирует на ионы водорода и ионы хлора:



тогда как бикарбонат (HCO_3^-) — это основание, он захватывает ион водорода, образуя угольную кислоту:



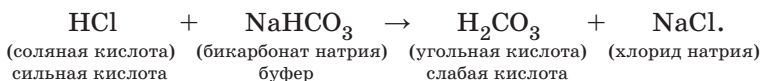
Сильные кислоты, такие как соляная, диссоциируют легко, освобождая большое количество водородных ионов, т. е. они имеют очень низкое значение pH.

Слабые кислоты диссоциируют хуже, поэтому высвобождается меньше ионов водорода, т. е. они имеют более высокие значения pH, чем сильные кислоты.

Что такое буфер?

Буферы — это растворы химических соединений, которые способны сглаживать изменения рН, вызываемые добавлением кислоты, при помощи нейтрализации образующихся ионов водорода.

Буфер составляют из основания и какой-либо слабой кислоты. Так как основной буферной системой крови является бикарбонатная (в крови есть еще несколько иных буферных систем), мы ее используем для примера. Бикарбонатный буфер состоит из бикарбоната и угольной кислоты. Если к раствору бикарбоната натрия (буфер) добавить сильную кислоту (например, соляную), то ионы водорода, образующиеся при ее диссоциации, будут включаться в угольную кислоту, которая диссоциирует слабо:



Здесь важно понимать, что ионы водорода из соляной кислоты включаются в слабую угольную кислоту, которая слабо диссоциирует, так что общее количество ионов водорода в растворе и, следовательно, рН не меняются так существенно, как это случилось бы в отсутствие буфера. Хотя буфер и минимизирует изменения рН при добавлении к нему ионов водорода, он не может совершенно убрать их из раствора, так как слабая кислота тоже в какой-то степени диссоциирует. Количественно взаимодействие компонентов бикарбонатной буферной системы и результирующей величины рН описывается уравнением Хендерсона–Хассельбаха:

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]},$$

где $[\text{HCO}_3^-]$ — концентрация бикарбоната (основания); $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ — концентрация угольной кислоты (слабой кислоты).

Уравнение показывает, что рН определяется отношением концентраций основания (HCO_3^-) и кислоты (H_2CO_3). Когда к бикарбонатному буферу добавляют ионы водорода, концентрация бикарбоната снижается, так как он частично преоб-

разуется в кислоту, а концентрация угольной кислоты растет (уравнение 1), вызывая снижение рН. Если кислота (ионы водорода) продолжает поступать в систему, бикарбонат в конце концов будет полностью потреблен (весь превратится в угольную кислоту). При истощении буферной способности рН будет резко снижаться по мере добавления кислоты. Но если угольная кислота будет постоянно удаляться из системы после ее образования, то буферная емкость и, следовательно, рН будут поддерживаться несмотря на продолжающееся добавление ионов водорода.

Как станет ясно при более детальном рассмотрении физиологических механизмов поддержания кислотно-основного равновесия, в организме так фактически и происходит. Легкие обеспечивают выведение угольной кислоты (в виде CO_2), а почки непрерывно регенерируют бикарбонат. Роль легких в поддержании нормального значения рН крови, таким образом, зависит исключительно от характеристик бикарбонатной буферной системы и превращения угольной кислоты в CO_2 и H_2O . Приведенное ниже уравнение демонстрирует взаимосвязи всех элементов бикарбонатного буфера в организме человека:



Важно понимать, что эта реакция обратима. Ее направление зависит от относительной концентрации каждого элемента. Например, повышение концентрации углекислого газа смещает направление реакции влево с увеличением соответственно продукции угольной кислоты и далее — ионов водорода. Это объясняет кислотный потенциал углекислого газа и демонстрирует важный вклад легких в сохранение нормальных значений рН.

Легкие и поддержание нормального значения рН крови

Участие легких в кислотно-основном равновесии состоит в поддержании содержания углекислого газа (CO_2) в крови. Фактическое содержание углекислого газа в крови отражает

баланс между тем его количеством, которое образуется в процессе клеточного метаболизма, и тем, которое выводится легкими с выдыхаемым воздухом. Респираторные (дыхательные) хеморецепторы в головном мозге определяют изменения уровня углекислого газа в крови, усиливая дыхание, если концентрация углекислого газа высока, и ослабляя, если она низка. Таким образом, частота дыхания — главная детерминанта экскреции углекислого газа легкими и, следовательно, уровня CO_2 в крови.

Последовательность событий от образования углекислого газа в тканях до его выведения с выдыхаемым воздухом показана на рис. 7.3.

Из тканей CO_2 диффундирует в капиллярную кровь. В небольшой концентрации он растворяется в плазме крови и транспортируется в неизменном виде в легкие. Однако основная масса углекислого газа попадает в эритроциты, где под действием фермента карбоангидразы реагирует с водой с образованием угольной кислоты. Эта кислота далее диссоциирует на ион водорода и бикарбонат. Ионы водорода комбинируются с дезоксигенированным гемоглобином (гемоглобин в данном случае играет роль буфера), предотвращая опасное падение показателя рН в клетках, а бикарбонат диффундирует по градиенту концентрации из эритроцитов в плазму. Таким образом, большая часть углекислого газа, производимого в тканях, транспортируется к легким в виде бикарбоната в плазме крови.

Небольшая часть углекислого газа, диффундирующего в эритроциты, транспортируется в связанном с гемоглобином виде.

В легочных альвеолах процесс имеет обратную направленность (рис. 7.3 б). Ионы водорода высвобождаются из гемоглобина, а кислород попадает из вдыхаемого воздуха. Далее ионы водорода забуфериваются бикарбонатом, который диффундирует из плазмы обратно в эритроциты с образованием угольной кислоты. Так как ее концентрация растет, она начинает превращаться в воду и углекислый газ, который в конце концов диффундирует по градиенту концентрации из эритроцитов в альвеолы, откуда выводится с выдыхаемым воздухом.

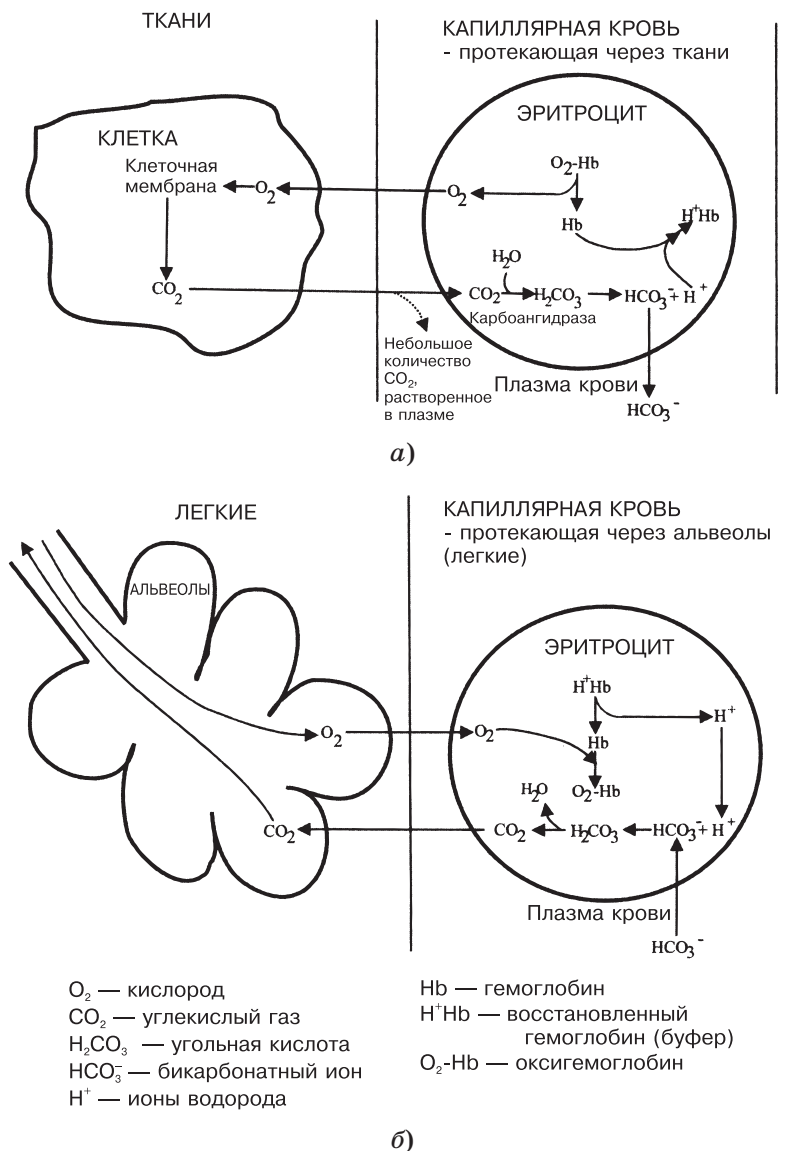


Рис. 7.3. а) Доставка O_2 к тканям и первые стадии элиминации CO_2 ; б) В легких бикарбонат снова превращается в CO_2 и выводится с выдыхаемым воздухом

Почки и поддержание нормального значения рН крови

В результате нормального метаболизма происходит постоянное образование ионов водорода, которые, если бы не было бикарбонатного буфера, стали накапливаться, что могло бы привести к опасному снижению уровня рН крови. Однако буфер сам по себе не может удалять ионы водорода из крови, а поддержание нормального рН крови в конечном счете зависит от способности организма элиминировать их. В то же время важно постоянно восполнять ионы бикарбоната, используемые в буфере. Обе эти задачи выполняют почки, прежде всего клетки почечных канальцев. Эти клетки богаты ферментом карбоангидразой, которая катализирует синтез угольной кислоты из углекислого газа и воды. Угольная кислота диссоциирует с высвобождением бикарбоната, который выходит в кровь, и ионов водорода, которые экскретируются с мочой. Этот процесс зависит от присутствия в моче буферов, главным образом, фосфатных ионов и ионов аммония.

Резюме

Поддержание нормального рН крови зависит от:

- адекватной буферной емкости крови;
- нормального функционирования респираторных рецепторов головного мозга;
- нормального функционирования легких (выведение углекислого газа);
- нормального функционирования почек (выведение ионов водорода и регенерация бикарбоната).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЗОВ В КРОВИ

Подготовка пациента

Определение газового состава крови требуется многим больным, получающим оксигенотерапию или находящимся в условиях искусственной вентиляции легких. Эти процедуры оказывают влияние на результаты анализа. Лучше подождать 30 мин, чтобы эффекты этих процедур могли стабилизиро-

ваться. Пациент должен быть отдохнувшим, его надо предупредить, что забор артериальной крови может быть более болезненным, чем взятие венозной крови.

Время взятия образца

За исключением сказанного выше, время взятия крови не играет существенной роли. Некоторые лаборатории просят сразу информировать их по телефону о взятии крови, чтобы избежать промедлений в выполнении анализа. Этот анализ нередко приходится выполнять одному и тому же больному несколько раз, поэтому важно записать на направлении точное время взятия крови.

Требования к пробе

Для анализа необходимо примерно 2 мл гепаринизированной артериальной крови. Артериальная пункция (табл. 7.1) обычно более опасна и болезненна, чем венозная. Кровь нужно собирать шприцем, который содержит гепарин, предотвращающий свертывание образца. Если кровь плохо перемешана с гепарином, могут образовываться небольшие тромбы, мешающие проведению анализа.

Метаболическая активность клеток, в ходе которой образуется углекислый газ и потребляется кислород, продолжается и после взятия крови. Если происходит задержка с отправкой образца (более 10 мин), то шприц упаковывают в лед для ингибирования клеточного метаболизма. Малейшее присутствие воздуха в шприце после окончания процедуры приведет к установлению равновесного состояния между ним и кровью, что даст ложноповышенный результат PO_2 .

Поэтому важно после окончания процедуры удалить из шприца весь воздух. Не всегда возможно получить образец чистой артериальной крови*.

* Этот способ исследования не единственный в практике лабораторий экспресс-диагностики. Для исследования кислотно-основного равновесия и газов крови часто используется капиллярная (артериализированная) кровь. Капиллярную кровь у взрослых получают из ладонной поверхности рук, мочки уха, у детей — из боковой поверхности пятки, подошвенной поверхности большого пальца ноги или мочки уха. Глубина прокола 2–3 мм. Кожа в месте прокола должна быть сухой, розовой и теплой. Холодную кожу

Таблица 7.1. Взятие артериальной крови

Обычно артериальную кровь берут из радиальной артерии запястья, бедренной артерии в области паха или из плечевой артерии в области плеча.

В шприце должно быть примерно 0,5–1 мл раствора гепарина натрия или лития (1000 ЕД/мл), чтобы предотвратить свертывание крови. Обычно используют специальные гепаринизированные шприцы для сбора артериальной крови.

Эта процедура более болезненна, чем венопункция, поэтому иногда сначала делают инъекцию местного анестетика.

В соответствии с требованиями асептики манипуляцию проводят в перчатках.

- Определяют место инъекции, находя пульсирующую артерию.
- Обработывают место инъекции сначала спиртом, затем раствором йода, высушивают.
- Делают инъекцию местного анестетика (необязательно).
- Берут шприц с иглой между большим и указательным пальцами (как стрелу для игры в дарт), а другой рукой находят артерию.
- Предупреждают пациента перед тем, как ввести иглу срезом вверх в кожу под углом 45° (90° в случае бедренной артерии) точно под пальцем, определяющим положение артерии.
- Вводят иглу в артерию.
- При пунктировании артерии кровь самостоятельно (благодаря артериальному давлению) будет поступать в шприц.
- Когда в шприц наберется достаточное количество крови, иглу вынимают и немедленно накладывают марлевую повязку на место инъекции. Минимум на 5 мин пережимают артерию пальцем.
- Аккуратно удаляют из шприца оставшийся воздух и выбрасывают иглу в специальную емкость.
- Закупоривают шприц и переворачивают его несколько раз, чтобы кровь перемешалась с гепарином.
- Упаковывают шприц в лед и немедленно транспортируют в лабораторию.

осторожно согревают легким массажем или теплой водой. Отечные области для взятия крови не используют. Пункция должна быть такой, чтобы формировалась свободно натекающая капля. Кровь не должна выдавливаться. Во время взятия строго соблюдаются правила асептики. После заполнения капилляра кровью необходимо обеспечить анаэробность хранения на период транспортировки до исследования. — В. Э.

Тогда можно получить капиллярную кровь из пальца, мочки уха или пятки, как это делают, например, у новорожденных. Соблюдают те же принципы: проба должна быть гепаринизирована, не содержать пузырьков воздуха и быть отправлена на анализ немедленно.

Анализ

Кровь впрыскивают в газовый анализатор прямо из шприца. Анализатор содержит электроды, измеряющие рН, PCO_2 и PO_2 . Используя результаты измерения рН и PCO_2 , аппарат автоматически рассчитывает другие параметры. Наиболее часто используют содержание бикарбоната и избыток оснований. Измеренные и рассчитанные параметры распечатывают примерно в течение минуты после впрыскивания образца в анализатор. Большинство современных газовых анализаторов способны измерять насыщение крови кислородом (SO_2), в других анализаторах SO_2 рассчитывается, а не измеряется.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внимание! По существующей договоренности, показатель парциального давления газов крови (P) часто имеет обозначение a или v для уточнения, артериальная это кровь или венозная. По имеющимся стандартам, для определения газов берут артериальную кровь, поэтому парциальное давление кислорода и углекислого газа обозначают следующим образом: P_aO_2 , P_aCO_2 . Эта договоренность распространяется и на показатель насыщения крови кислородом (SO_2). Насыщение артериальной крови кислородом обозначают S_aO_2 .

Нормы (взрослые):

рН	— 7,35–7,45;
P_aCO_2	— 4,7–6,0 кПа (35–45 мм рт. ст.);
P_aO_2	— 10,6–13,3 кПа (80–100 мм рт. ст.);
бикарбонат	— 22–28 ммоль/л;
избыток / дефицит оснований	— от –2,0 до +2,0 ммоль/л;
S_aO_2	— 95–99%.

Нормы (новорожденные — первые 36–60 ч жизни) [1]:

pH	— 7,31–7,47;
$P_a\text{CO}_2$	— 3,8–6,5 кПа (28–49 мм рт. ст.);
$P_a\text{O}_2$	— 4,3–8,1 кПа (32–61 мм рт. ст.);
бикарбонат	— 15–25 ммоль/л.

Критические значения:

pH	— < 7,20 или > 7,60;
$P_a\text{CO}_2$	— < 2,7 кПа или 9,3 кПа;
$P_a\text{O}_2$	— < 5,3 кПа;
бикарбонат	— < 10 ммоль/л или > 40 ммоль/л;
$S_a\text{O}_2$	— < 60%.

Термины, используемые при интерпретации результатов

Ацидоз/ацидемия	— pH < 7,35 или концентрация H^+ > 45 ммоль/л.
Алкалоз/алкалемия	— pH > 7,45 или концентрация H^+ < 35 ммоль/л.
Гиперкапния (повышенное количество диоксида углерода, растворенное в артериальной крови)	— $P_a\text{CO}_2$ > 6,0 кПа.
Гипокапния (пониженное количество диоксида углерода, растворенное в артериальной крови)	— $P_a\text{CO}_2$ < 4,7 кПа.
Гипоксемия (пониженное количество кислорода, растворенное в артериальной крови)	— $P_a\text{O}_2$ < 10,6 кПа.

- Анемическая гипоксемия** — пониженное количество кислорода в крови вследствие недостатка гемоглобина.
- Гипоксия** — низкое содержание кислорода в тканях (слабая оксигенация тканей). Это может быть обусловлено не только гипоксемией, но и недостаточным кровоснабжением. Важно подчеркнуть, что гипоксия может возникнуть и при нормальной оксигенации крови (т. е. когда P_aO_2 , S_aO_2 и гемоглобин в пределах нормальных значений).

КЛИНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ

Чаще всего кислотно-основное состояние нарушается по одной из трех причин:

- заболевание или нарушение функции внутренних органов (почек, легких, головного мозга), которые принимают участие в поддержании кислотно-основного баланса;
- заболевание, которое вызывает повышение продукции кислот в организме, что нарушает гомеостатические механизмы;
- медицинское вмешательство (например, искусственная вентиляция легких, некоторые лекарственные средства).

Чтобы понять, как результаты анализа газов крови используются для установления причин расстройств кислотно-основного баланса, и для наблюдения за его характеристиками следует вернуться к уравнению Хендерсона–Хассельбаха:

$$pH = 6,1 + \lg \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]},$$

где $[\text{HCO}_3^-]$ — концентрация сопряженного основания (бикарбоната), а $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ — концентрация слабой кислоты (угольной кислоты).

Уровень бикарбоната (HCO_3^-) рассчитывается автоматически по результатам анализа, а вот концентрация H_2CO_3 — нет. Однако существует взаимосвязь между концентрацией угольной кислоты и $P_a\text{CO}_2$ — параметр, который непосредственно измеряют. Это позволяет модифицировать формулу Хендерсона–Хассельбаха, связав три важнейших параметра кислотно-основного состояния:

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{P_a\text{CO}_2 \times 0,23}$$

Удалив из уравнения все константы, можно записать:

$$\text{pH} \approx \frac{[\text{HCO}_3^-]}{P_a\text{CO}_2}$$

Эта простая взаимосвязь важная для понимания всех последствий нарушения кислотно-основного баланса. Она показывает, что значение рН крови пропорционально отношению концентраций бикарбоната и $P_a\text{CO}_2$. Это дает возможность сделать следующие выводы:

- рН остается нормальным, пока нормально соотношение $[\text{HCO}_3^-] : P_a\text{CO}_2$.
- рН возрастает (алкалоз), если уровень бикарбоната растет или независимо уменьшается $P_a\text{CO}_2$.
- рН снижается (ацидоз), если уровень бикарбоната снижается или независимо растет $P_a\text{CO}_2$.
- Если оба показателя увеличиваются приблизительно в равной мере, их соотношение, а следовательно, рН остаются нормальными.
- Если оба показателя уменьшаются приблизительно в равной мере, их соотношение, а следовательно, рН остаются нормальными.

Классификация расстройств кисотно-основного равновесия

Все расстройства кислотно-основного баланса можно разделить на четыре группы в зависимости от преимущественного нарушения — изменения $P_a\text{CO}_2$ или концентрации бикарбоната. Первичное нарушение $P_a\text{CO}_2$ имеет отношение к дыхательной патологии (что отражает роль респираторной системы в регуляции уровня $P_a\text{CO}_2$), а первичное нарушение концентрации бикарбоната можно назвать метаболическим.

- Если в основе расстройства лежит увеличение $P_a\text{CO}_2$ (снижается pH), то такое состояние называется респираторным ацидозом.
- Если в основе расстройства лежит снижение $P_a\text{CO}_2$ (повышается pH), то такое состояние называется респираторным алкалозом.
- Если в основе расстройства лежит увеличение уровня бикарбоната (повышается pH), то такое состояние называется метаболическим алкалозом.
- Если в основе расстройства лежит снижение уровня бикарбоната (снижается pH), то такое состояние называется метаболическим ацидозом.

Причины расстройств кислотно-основного равновесия

Респираторный ацидоз

(первичное увеличение $P_a\text{CO}_2$, уменьшение pH)

Респираторный ацидоз характеризуется увеличением $P_a\text{CO}_2$ вследствие неадекватности вентиляции легких (гиповентиляция) и последующего снижения выведения CO_2 из крови. Такие заболевания дыхательной системы, как бронхопневмония, бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких (эмфизема, хронический бронхит), могут ассоциироваться с гиповентиляцией, достаточной для развития респираторного ацидоза. Некоторые препараты (например, морфин, барбитураты) и травмы головы могут стать причиной респираторного ацидоза в результате депрессии и повреждения дыхательного центра в головном мозге. Снизить частоту

дыхания может также повреждение или травма грудной клетки и дыхательной мускулатуры. Это объясняет развитие респираторного ацидоза как осложнения полиомиелита и синдрома Гийена–Барре, а также в период выздоровления после тяжелых травм груди. Различают острый респираторный ацидоз (быстро развивается, например, при астматическом приступе) и хронический (у больных, страдающих хроническими заболеваниями дыхательной системы, например эмфиземой, в период ремиссии). $P_a\text{CO}_2 > 7,0$ кПа определяется как дыхательная недостаточность второго типа.

Респираторный алкалоз

(первичное уменьшение $P_a\text{CO}_2$, увеличение pH)

Респираторный алкалоз, напротив, характеризуется уменьшением $P_a\text{CO}_2$ вследствие избыточной альвеолярной вентиляции и усиленным в результате этого выведением CO_2 из крови. Пониженный уровень кислорода в крови (гипоксия) может стимулировать в свою очередь вентиляцию легких, что вызывает респираторный алкалоз. Это может происходить при тяжелой анемии, эмболии легочной артерии и респираторном дистресс-синдроме взрослых. Индуцируемая стрессом гипервентиляция, вызывающая респираторный алкалоз, — частый симптом тревожных атак и ответ на сильную боль. Подобное действие на дыхательный центр — один из побочных эффектов салицилатов (аспирин). Следовательно, при передозировке салицилатов также может развиваться респираторный алкалоз. Причиной респираторного алкалоза может быть и чрезмерно активная искусственная вентиляция легких.

Метаболический ацидоз (первичное уменьшение уровня бикарбоната, уменьшение pH)

Снижение уровня бикарбоната всегда является признаком метаболического ацидоза. Его вызывают две причины: увеличение потребления бикарбоната буфером при слишком большой нагрузке кислотой или повышение потерь бикарбоната из организма. Диабетический кетоацидоз и лактоацидоз — два состояния, характеризующиеся сверхпродукцией кислот и последующим истощением пула бикарбоната.

В первом случае аномально высокие концентрации кетокислот (β -гидроксимасляная и ацетоуксусная кислоты) в крови отражает тяжелые метаболические расстройства, которые возникают вследствие дефицита инсулина.

При дефиците кислорода все клетки вырабатывают молочную кислоту, поэтому увеличение ее продукции и, соответственно, метаболический ацидоз имеют место в любом случае, когда доставка кислорода к тканям существенно ограничена, например при остановке сердечной деятельности и в условиях гиповолемического шока (в частности, при массивной потере жидкости). Печень играет основную роль в удалении некоторого количества молочной кислоты, которая образуется в ходе физиологического метаболизма, поэтому лактоацидоз может быть признаком печеночной недостаточности.

Избыточные потери бикарбоната из организма могут быть следствием сильной диареи. Если ее не остановить, это может привести к метаболическому ацидозу. Ограничение процесса восполнения бикарбоната и выведение ионов водорода объясняют наличие метаболического ацидоза при почечной недостаточности.

Метаболический алкалоз (первичное увеличение уровня бикарбоната, увеличение pH)

При метаболическом алкалозе уровень бикарбоната всегда растет. Изредка метаболический алкалоз может вызвать внутривенное введение слишком большого объема бикарбоната или его получение внутрь в составе антацидов, но это состояние временное. Первопричиной может быть и аномальная потеря ионов водорода из организма: бикарбонат, которого становится больше, чем это нужно для забуферивания H^+ , соответственно, накапливается в крови. Например, периодическая рвота желудочным соком при пилорическом стенозе объясняет появление метаболического алкалоза у таких пациентов. Причиной метаболического алкалоза также может быть значительное истощение пула калия (из-за взаимобмена между ионами водорода и калия; при гипокалиемии калий выходит из клеток во ВнеКЖ в обмен на ионы водорода).

Компенсация последствий нарушения кислотно-основного равновесия

Поскольку сохранение нормальных значений рН крови — важнейшая задача, организм старается исправить любые нарушения рН. Этот процесс называется компенсацией. Чтобы объяснить его, важно помнить, что рН определяется отношением $[\text{HCO}_3^-]/P_a\text{CO}_2$. Пока это отношение не выходит за пределы нормы, значение рН будет нормальным. Первичные респираторные расстройства кислотно-основного состояния, при которых изменяется $P_a\text{CO}_2$, компенсируются с помощью метаболического компонента — бикарбоната. Напротив, первичное нарушение метаболизма бикарбоната компенсируется с помощью респираторного компонента — $P_a\text{CO}_2$.

Рассмотрим пример. У пациента с метаболическим ацидозом низкое значение рН из-за низкой концентрации бикарбоната. Чтобы компенсировать это и вернуть отношение $[\text{HCO}_3^-]/P_a\text{CO}_2$ к норме, необходимо понизить $P_a\text{CO}_2$. Хеморецепторы, отвечающие за повышение концентрации H^+ (низкое значение рН), вызывают увеличение вентиляции (гипервентиляция) и таким образом усиливают выведение CO_2 , $P_a\text{CO}_2$ снижается, восстанавливается нормальное соотношение $[\text{HCO}_3^-]/P_a\text{CO}_2$.

Компенсация метаболического алкалоза, при котором высок уровень бикарбоната, напротив, заключается в депрессии дыхания, а значит — в сохранении CO_2 , чтобы величина $P_a\text{CO}_2$ поднялась для противостояния увеличению уровня бикарбоната. Однако при угнетении дыхания нарушается адекватная доставка кислорода к тканям. Поэтому дыхательная компенсация метаболического алкалоза ограничена.

Первичные нарушения $P_a\text{CO}_2$ (респираторный ацидоз и респираторный алкалоз) компенсируются при участии почек, которые способны изменять концентрацию бикарбоната. Почечная компенсация респираторного ацидоза (при котором увеличен уровень $P_a\text{CO}_2$) заключается в увеличении почечной реабсорбции бикарбоната, а компенсация респираторного алкалоза (уровень $P_a\text{CO}_2$ снижен) — в снижении процесса реабсорбции.

Если компенсаторные механизмы достаточны для того, чтобы значение рН нормализовалось, говорят, что больной полностью компенсирован. Если они достаточны для норма-

лизации рН, но недостаточны для того, чтобы состояние пациента полностью нормализовалось, то говорят о частичной компенсации. В соответствии с концепцией кислотно-основного баланса, процесс компенсации должен быть клинически интерпретирован (рис. 7.4).

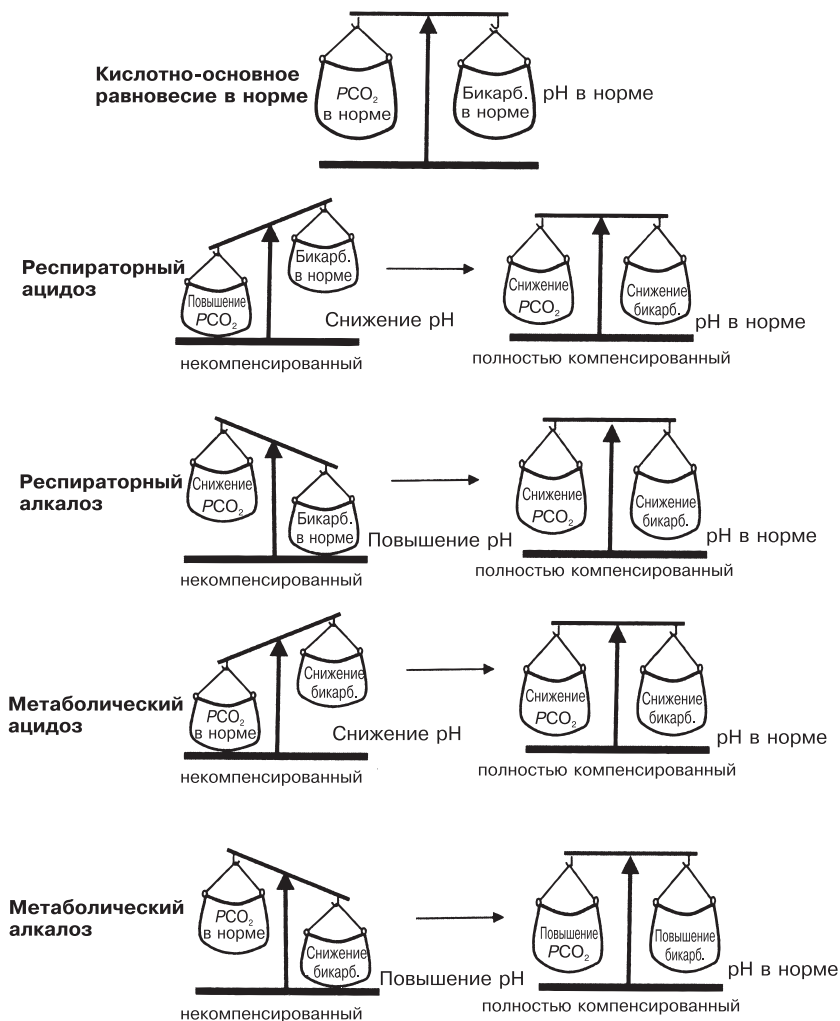


Рис. 7.4. Кислотно-основной баланс: компенсаторное восстановление pH

Нужно помнить, что и полная, и частичная компенсация — это не норма, хотя соотношение бикарбонат : $P_a\text{CO}_2$ и рН крови нормальны, уровень бикарбоната и значения $P_a\text{CO}_2$ могут быть нарушены. Только успешная борьба с основным заболеванием, лежащим в основе изменения кислотно-основного состояния, приводит к действительной нормализации уровней бикарбоната и $P_a\text{CO}_2$. В табл. 7.2 приведены результаты анализа газов в крови перед компенсацией кислотно-основных расстройств, в ходе нее и после компенсации.

Почечная компенсация дыхательных расстройств намного медленнее, чем респираторная компенсация метаболических расстройств. В первом случае компенсация происходит за несколько дней или недель, а во втором очевидная компенсация видна в пределах нескольких часов.

Клинические признаки и симптомы последствий нарушения кислотно-основного равновесия

Независимо от причин возникновения, нарушения кислотно-основного равновесия проявляются определенными признаками и симптомами. Повышение $P_a\text{CO}_2$ неспецифически влияет на центральную нервную систему, что может выражаться в возникновении спутанности сознания, головной боли и тремора рук. Если уровень $P_a\text{CO}_2$ особенно высок, может развиться кома. При низком $P_a\text{CO}_2$ наблюдается головокружение. Ацидоз может вызывать гиперкалиемию с характерными для нее изменениями ЭКГ (гл. 4). Алкалоз уменьшает количество ионизированного (физиологически активного) кальция, что приводит к развитию симптомов тетании — болезненных мышечных спазмов, ощущения пощипывания или покалывания, парестезий. Как уже обсуждалось, истощение пула калия — важная причина возникновения метаболического алкалоза, но алкалоз и сам по себе может быть причиной гипокалиемии, так что симптомы и признаки гипокалиемии часто сопровождают алкалоз независимо от его происхождения. Компенсация метаболического ацидоза возникает при глубоком и частом дыхании (дыхание Куссмауля), способствующего выведению CO_2 .

Таблица 7.2. Результаты анализа газов крови при нарушениях кислотно-основного состояния

Первичное расстройство	Основные причины	Компенсаторные механизмы	Результаты исходного анализа	Результаты анализа после частичной компенсации	Результаты анализа после полной компенсации
Респираторный ацидоз — первичное повышение $P_a\text{CO}_2$	<p>Гиповентиляция вследствие</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ пневмонии ■ астмы ■ ХОБЛ ■ угнетения дыхательного центра мозга 	<p>Почки и эритроциты: повышение уровня бикаarbonата.</p> <p>Компенсация медленная (несколько дней или недель)</p>	<p>Снижение рН.</p> <p>Повышение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Бикаarbonат в норме</p>	<p>Снижение рН, но ближе к норме.</p> <p>Повышение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Повышение уровня бикаarbonата</p>	<p>рН в норме.</p> <p>Повышение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Повышение уровня бикаarbonата</p>
Респираторный алкалоз — первичное снижение $P_a\text{CO}_2$	<p>Гипервентиляция вследствие</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ боли ■ приступа тревоги ■ стимуляции дыхательного центра мозга 	<p>Почки и эритроциты: снижение уровня бикаarbonата.</p> <p>Компенсация медленная (несколько дней или недель)</p>	<p>Повышение рН.</p> <p>Снижение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Бикаarbonат в норме</p>	<p>Повышение рН, но ближе к норме.</p> <p>Снижение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Пограничное снижение уровня бикаarbonата</p>	<p>рН в норме.</p> <p>Снижение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Снижение уровня бикаarbonата</p>

Первичное расстройство	Основные причины	Компенсаторные механизмы	Результаты исходного анализа	Результаты анализа после частичной компенсации	Результаты анализа после полной компенсации
Метаболический ацидоз — первичное снижение уровня бикарбоната	<ul style="list-style-type: none"> ■ Почечная недостаточность ■ Диабетический кетоацидоз ■ Недостаточность кровотока — клинический шок 	<p>Респираторные механизмы: снижение $P_a\text{CO}_2$ (т. е. усиление легочной вентиляции).</p> <p>Компенсация быстрая (несколько минут/часов)</p>	<p>Снижение рН.</p> <p>$P_a\text{CO}_2$ в норме.</p> <p>Снижение уровня бикарбоната</p>	<p>Снижение рН, но ближе к норме.</p> <p>Пограничное снижение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Снижение уровня бикарбоната</p>	<p>рН в норме.</p> <p>Снижение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Снижение уровня бикарбоната</p>
Метаболический алкалоз — первичное повышение уровня бикарбоната	<ul style="list-style-type: none"> ■ Введение бикарбоната ■ Недостаток калия ■ Рвота 	<p>Повышение $P_a\text{CO}_2$ (т. е. ослабление легочной вентиляции).</p> <p>Компенсация быстрая (несколько минут/часов)</p>	<p>Повышение рН.</p> <p>$P_a\text{CO}_2$ в норме.</p> <p>Повышение уровня бикарбоната</p>	<p>рН повышен, но близок к норме.</p> <p>Снижение $P_a\text{CO}_2$.</p> <p>Повышение уровня бикарбоната</p>	<p>Компенсация происходит редко, так как требуемое уменьшение вентиляции ставит под угрозу оксигенацию крови.</p> <p>Полной компенсации претягивает «гипоксемический драйв»</p>

Смешанные расстройства кисотно-основного равновесия

Маловероятно, что в реальных условиях конкретный больной с нарушением кислотно-основного равновесия может быть отнесен к одной из четырех рассмотренных категорий кислотно-основного дисбаланса. Хотя так бывает, но все же нередко у пациента может одновременно наблюдаться два или даже три нарушения кислотно-основного состояния, что существенно затрудняет интерпретацию результатов исследования. Для примера рассмотрим случай с больным, имеющим такое хроническое легочное заболевание, как эмфизема, у которого развился сердечный приступ и наступила внезапная остановка сердца. Перед этим у больного наблюдался компенсированный респираторный ацидоз вследствие длительного заболевания эмфиземой. Остановка сердца вызвала метаболический ацидоз. Результаты анализа крови на содержание газов в течение нескольких часов после реанимации показывали наличие и респираторного, и метаболического ацидоза. Зная причины конкретных расстройств кислотно-основного равновесия, нетрудно предположить другие клинические ситуации, которые могут вызывать несколько видов таких расстройств.

Причины и следствия низкого P_aO_2 в артериальной крови (гипоксемия)

Если вдыхать воздух, в котором относительно низкое P_aO_2 (например, атмосферный воздух высокогорья), то в артериальной крови P_aO_2 также понизится, но клинически более важны причины, которые ведут к нарушению газового обмена между кровью и альвеолярными мембранами. Затруднение такого обмена неминуемо вызывает повышение P_aCO_2 , что характерно для респираторного ацидоза, так что снижение P_aO_2 всегда влечет за собой респираторный ацидоз. Гипоксемия может наблюдаться и в отсутствие респираторного ацидоза, например при отеке легких. На ранних стадиях хронических заболеваний легких (пневмония, эмфизема) или легочных инфекций (пневмония) так называемая гипоксическая стимуляция вследствие низкого P_aO_2 усиливает дыхание (чтобы выводить CO_2), что необходимо для поддержания нормального или даже пониженного P_aCO_2 .

По мере прогрессирования заболевания, когда даже гипоксическая стимуляция не способна предотвратить накопление CO_2 , развивается респираторный ацидоз.

На рис. 7.2 можно видеть, что снижение P_{O_2} уменьшает насыщение гемоглобина кислородом и, следовательно, доставку кислорода к тканям. Дыхательная недостаточность (определяемая у взрослых при $P_{\text{aO}_2} < 8,0$ кПа) вызывает одышку, спутанность сознания, потливость, тахикардию и цианоз. У пациентов с сопутствующим респираторным ацидозом могут также присутствовать симптомы гиперкапнии. Различают два типа дыхательной недостаточности: 1-го типа, когда $P_{\text{aO}_2} < 8$ кПа, а P_{aCO_2} в норме или снижено, и 2-го типа, когда $P_{\text{aO}_2} < 8$ кПа, а P_{aCO_2} повышено. Эта классификация учитывает тот факт, что гипоксемия может возникнуть как при адекватной, так и при неадекватной вентиляции легких.

Причины и следствия увеличения P_{aO_2} (гипероксия)

Единственной причиной повышения P_{aO_2} является кислородная терапия. Нормальным значением P_{aO_2} принято считать такое, которое отмечается у пациентов, дышащих атмосферным воздухом. Атмосферный воздух содержит 21% кислорода, поэтому F_{iO_2} (фракция вдыхаемого кислорода) = 21%. В зависимости от способа подачи пациенту кислорода F_{iO_2} колеблется от 25 до 100%. При кислородной терапии P_{aO_2} может транзиторно увеличиваться, особенно если $F_{\text{iO}_2} > 50\%$.

Кислород потенциально токсичен, если его дают в высоких концентрациях ($F_{\text{iO}_2} > 60\%$) в течение длительного времени (более суток). Особенно чувствительны к токсическому воздействию кислорода новорожденные дети. Гипероксия у новорожденных, особенно у недоношенных детей ($P_{\text{aO}_2} > 13,3$ кПа), может вызвать ретинопатию (ретинопатия недоношенных), которая может закончиться слепотой. Кроме того, следствием гипероксии может стать повреждение легких и мозга. Поэтому кислородная терапия у таких детей проводится с осторожностью и требует тщательного мониторинга. Рекомендуются, чтобы у недоношенных детей P_{aO_2} не превышало 10,7 кПа, а S_{aO_2} поддерживалось в пределах 89–95%.

Мониторинг оксигенации крови с помощью пульсовой оксиметрии

Измерение P_aO_2 и S_aO_2 во время анализа газов крови обеспечивает наиболее точную оценку оксигенации крови пациента. Существует альтернативный неинвазивный метод постоянного мониторинга оксигенации крови, который получил широкое распространение, и поэтому хорошо знаком многим медицинским сестрам. Пульсовой оксиметр представляет собой маленький прибор, который прикрепляется либо к пальцу, либо к мочке уха пациента. Он испускает свет, который проникает через кожу и попадает на кровеносные капилляры пальца или мочки уха. Датчик измеряет количество поглощенного света, которое зависит от относительного количества окси- и дезоксигемоглобина в капиллярной крови. Выданный прибором результат представляет собой процент насыщения кислородом (S_pO_2) периферической (капиллярной) крови.

Надежность пульсовой оксиметрии зависит от того, отражает ли показатель S_pO_2 насыщение кислородом артериальной крови, т. е. S_aO_2 . Хотя у здоровых лиц и в большинстве клинических случаев S_pO_2 более или менее соответствует S_aO_2 , бывают ситуации, когда это не так. Важно знать, в каких клинических ситуациях можно, а в каких нельзя пользоваться пульсовой оксиметрией вместо анализа газов артериальной крови.

Пульсовая оксиметрия достаточно точна, когда S_aO_2 составляет 80–100%, но у пациентов с гипоксемией ($S_aO_2 < 80\%$) не отражает истинного положения вещей. Результаты пульсовой оксиметрии зависят от адекватности периферического кровотока и могут быть неточными при тяжелой гипотензии, остановке сердца или гиповолемии.

В норме небольшое количество (< 1%) гемоглобина представлено карбоксигемоглобином и метгемоглобином. Оба вещества не способны связывать и переносить кислород. Измерительная система пульсового оксиметра не отличает эти так называемые дисфункциональные гемоглобины от нормально функционирующего гемоглобина. Таким образом, если у пациента в крови уровень карбоксигемоглобина (от-

равление оксидом углерода) или метгемоглобина (метгемоглобинемия) повышен, результаты оксиметрии будут неточными. Результаты пульсовой оксиметрии может искажать даже лак для ногтей, если прибор прикрепляют к пальцу. Наконец, озноб тоже может помешать получению точных данных с помощью оксиметра из-за постоянного движения прибора.

Мониторинг рН у плода

В родильных отделениях газовые анализаторы используют с особой целью. Определение рН крови плода проводят, если неинвазивный мониторинг (например, кардиотокография) выявил признаки дистресса плода во время родов. Результаты этого теста дают точную информацию о состоянии плода и позволяют принять решение о родоразрешении посредством кесарева сечения.

Дистресс плода характеризуется снижением оксигенации тканей и метаболическим ацидозом, возникающими вследствие накопления молочной кислоты и пирувата (продуктов анаэробного гликолиза). Если рН крови плода 7,25 или выше, считают, что дистресс отсутствует, и только при дальнейшем ухудшении показателей неинвазивного мониторинга проводят повторный анализ крови через 1 ч. Если рН крови плода в пределах 7,21–7,24, это указывает на возможность ацидоза. В этом случае через 30 мин необходимо сделать повторный анализ крови. Наконец, если рН крови плода < 7,2, это прямо указывает на ацидоз и дистресс. Кровь для анализа берут из скальпа плода, используя специальный осветитель, который проводят через влагалище и шейку матки. Осветитель позволяет увидеть головку, которую очищают и обрызгивают жидкостью, обеспечивающей анестезию и расширение сосудов. Делают прокол кожи тонким лезвием скальпеля и набирают небольшое количество крови (около 0,25 мл) в капиллярную трубку, содержащую гепарин.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 10

Брайан Фелпс, 68 лет, перенес операцию коронарного шунтирования и в течение суток испытывал сильную боль, которую купировали увеличивающимися дозами морфина. Утром на второй день после операции мистер Фелпс сказал, что чувствует себя «странно» и «определенно нехорошо» и потерял сознание. Был вызван дежурный врач, который обнаружил у пациента редкое неглубокое дыхание (частота дыхания 6 вдохов в мин) и точечные зрачки. На основании данных осмотра врач предположил, что произошла передозировка морфина. Пациенту был дан кислород, а через 20 мин сделан анализ газов артериальной крови.

pH	— 7,22;
$P_a\text{CO}_2$	— 7,6 кПа;
уровень бикарбоната	— 25 ммоль/л;
избыток оснований	— 1,0 ммоль/л;
$P_a\text{O}_2$	— 11,3кПа;
$S_a\text{O}_2$	— 98%.

ВОПРОСЫ

1. pH крови пациента отклоняется от нормы. Что это — ацидоз или алкалоз?
2. Нормальны ли значения $P_a\text{CO}_2$ и концентрации бикарбоната?
3. Это метаболическое или респираторное нарушение кислотно-основного равновесия?
4. Это нарушение компенсировано, частично компенсировано или декомпенсировано?
5. Дайте полное описание кислотно-основного статуса пациента. Какова оксигенация его крови и тканей?
6. Соответствуют ли данные анализа газов крови предварительному диагнозу «передозировка морфина»?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 10

1. Нормальные значения pH артериальной крови у взрослых 7,35–7,45. pH крови пациента резко снижен. Это тяжелый ацидоз.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

2. $P_a\text{CO}_2$ повышено, а концентрация бикарбоната в пределах нормальных значений (22–28 ммоль/л).
3. Комбинация сниженного рН и повышенного $P_a\text{CO}_2$ указывает на респираторный ацидоз.
4. Поскольку рН отклоняется от нормы, нарушение кислотно-основного равновесия некомпенсировано. Нормальная компенсаторная реакция на респираторный ацидоз — усиленная регенерация бикарбоната почками и повышение уровня бикарбоната, но это относительно медленный процесс, занимающий несколько дней. У пациента нормальный уровень бикарбоната, поэтому нет никаких данных, свидетельствующих даже о частичной компенсации.
5. У мистера Фелпса острый некомпенсированный респираторный ацидоз. Хотя результаты анализа газов крови указывают на адекватную оксигенацию крови ($P_a\text{O}_2$ и $S_a\text{O}_2$ в пределах нормальных значений), это лишь результат кислородной терапии. У здорового человека после получения кислорода в течение 30 мин $P_a\text{O}_2$ был бы значительно выше. Результаты (повышенное $P_a\text{CO}_2$, сниженное $P_a\text{O}_2$) указывают на дыхательную недостаточность 2-го типа, значительное снижение вентиляции и неадекватный газообмен в легких. Без кислородной терапии оксигенация тканей пациента была бы неадекватной.
6. Да. Наиболее опасный побочный эффект морфина — его действие на дыхательный центр, который контролирует частоту дыхания благодаря тому, что реагирует на изменения $P_a\text{CO}_2$. Несмотря на повышение $P_a\text{CO}_2$ при передозировке морфина, дыхание угнетается. Необходимым результатом уменьшения частоты дыхания (до 6 вдохов в минуту, как в этом случае) оказывается неадекватный газообмен в легких с повышением $P_a\text{CO}_2$ и понижением $P_a\text{O}_2$. Для подавления действия морфина используют антагонист опиоидов налоксон; при этом быстро восстанавливается нормальное дыхание.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 11

Когда у 70-летнего мистера Бриджеса, в течение 10 лет страдающего эмфиземой, внезапно произошло обострение симптомов заболевания, его жена вызвала лечащего врача, который немедленно госпитализировал больного. По прибытии в больницу у него наблюдалась одышка. К этому времени больной находился в забытии. Пробу артериальной крови исследовали на содержание газов. Были получены следующие результаты:

pH	— 7,28;
$P_a\text{CO}_2$	— 8,8 кПа;
уровень бикарбоната	— 35 ммоль/л;
$P_a\text{O}_2$	— 5,4 кПа.

При поступлении в отделение интенсивной терапии он был подключен к системе механической вентиляции легких и стал получать кислород. Через 30 мин искусственной вентиляции у больного были обнаружены признаки тетании. Результаты повторного анализа:

pH	— 7,59;
$P_a\text{CO}_2$	— 3,4 кПа;
уровень бикарбоната	— 33 ммоль/л;
$P_a\text{O}_2$	— 10,9 кПа.

ВОПРОСЫ

1. Какие показатели кислотно-основного состояния и кислородного статуса были у мистера Бриджеса при поступлении в больницу?
2. Могла ли эмфизема привести к такому нарушению кислотно-основного равновесия?
3. Объясните взаимоотношение между наблюдаемыми симптомами и результатами газового анализа крови.
4. Какими стали кислотно-основное состояние и кислородный статус пациента после искусственной вентиляции легких? Объясните их существенные изменения.
5. Каковы симптомы тетании? Почему они возникли у мистера Бриджеса?

Продолжение см. на след. стр.

Продолжение

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 11

1. По прибытии в больницу у мистера Бриджеса был ацидоз (низкое значение pH). Ацидоз может быть респираторным (из-за снижения $P_a\text{CO}_2$) или метаболическим (вследствие уменьшения уровня бикарбоната). В данном случае было ясно, что ацидоз является респираторным по происхождению. Это подтвердили значительно сниженный показатель $P_a\text{CO}_2$, дыхательная недостаточность и история болезни пациента. Повышенный уровень бикарбоната до некоторой степени компенсаторный, что подтверждает длительное развитие этого состояния. Так как значение pH ниже нормы, компенсация оказалась неполной. Таким образом, при госпитализации у мистера Бриджеса были тяжелый частично компенсированный респираторный ацидоз и тяжелая гипоксемия.
2. Эмфизема — это хроническое заболевание легких, при котором альвеолы прогрессивно теряют присущую им эластичность вследствие деструктивного действия ферментов, высвобождающихся из фагоцитирующих клеток, поступающих в легкие для борьбы с инфекцией или воспалением. В здоровых легких эти ферменты инактивируются специфическими белками крови, но при эмфиземе нарушается баланс между продукцией деструктивных ферментов и поступлением в легкие инактивирующих белков. Неконтролируемая ферментативная деструкция альвеол нарушает нормальный перенос кислорода и углекислого газа между окружающей средой и легкими: уровень $P_a\text{CO}_2$ растет, а $P_a\text{O}_2$ падает. Увеличение $P_a\text{CO}_2$ приводит к уменьшению значения pH крови (развитию ацидоза). Чтобы компенсировать ацидоз и нормализовать pH, почки и эритроциты регенерируют больше бикарбоната, чем обычно, и концентрация бикарбоната растет.
3. Основной симптом эмфиземы — прогрессирующая дыхательная недостаточность, вплоть до развития гипоксемии. Иногда (как это случилось с мистером Бриджесом) $P_a\text{O}_2$ опускается так низко, что даже в покое пациент буквально задыхается. Значительное возрастание $P_a\text{CO}_2$ угнетает центральную нервную систему, и это, возможно, послужило причиной спутанности сознания и сонливости, наблюдавшихся у мистера Бриджеса.

Окончание на след. стр.

Окончание

4. После 30-минутной вентиляции легких у мистера Бриджеса наблюдалось повышение рН (алкалоз), которое может иметь респираторное или метаболическое происхождение. Так как уровень бикарбоната не изменился, по-видимому, увеличение рН было вызвано значительным уменьшением $P_a\text{CO}_2$ после излишне интенсивной механической вентиляции легких — респираторный алкалоз. Механизм нормальной почечной компенсации алкалоза заключается в уменьшении концентрации бикарбоната посредством его выведения с мочой и ингибирования его регенерации. Но обычно это относительно медленный процесс, осуществляющийся в течение нескольких дней, а не минут, поэтому в данном случае результатов такой компенсации не наблюдалось. Респираторный алкалоз вследствие чрезмерной вентиляции легких можно быстро корректировать, уменьшая ее скорость.
5. Симптомы тетании, которые включают ощущения пощипывания и покалывания, мышечные спазмы и (редко) судороги, возникают вследствие уменьшения в плазме крови уровня ионов кальция, которые необходимы для нормальной нервно-мышечной передачи. Кальций присутствует в крови в виде двух примерно равных фракций: одна его половина связана с альбуминами и физиологически неактивна, а вторая представляет собой ионизированную физиологически активную форму. Пропорция между фракциями зависит от рН крови: при высоких значениях рН (при алкалозе) кальций ионизирован в меньшей степени, чем в норме, а значит, преобладает физиологически неактивная фракция. Как и у мистера Бриджеса, тетания часто обнаруживается у больных с алкалозом, причем независимо от его причины. Симптомы тетании исчезают, когда алкалоз скорректирован и значение рН крови возвращается к норме.

Цитируемая литература

1. Cousineau J., Anctil S. et al. (2005) Neonate capillary blood gas reference values. *Clin. Biochem.* **38**: 905–7.
2. Woodrow, P. (2009) Arterial catheters: promoting safe practice, *Nursing Standard*, **24**: 35–40.

Дополнительная литература

- Crawford A. (2004) An audit of the patient's experience of arterial blood gas testing. *Br. J. Nurs.*, **13**: 529–32.
- Deuber, C. and Terhaar, M. (2011) Hyperoxia in very preterm infants: a systematic review of the literature, *J. Perinat. Neonatal Nurs.*, **25**: 268–74.
- Hennessey, I., Japp, A. (2007) Arterial Blood Gases Made Easy, Churchill-Livingstone.
- Jones, B. (2010) Basic interpretation of metabolic acidosis, *Crit. Care Nurse*, **30**: 63–69.
- Sassoon, C. and Arruda, J. (eds.) (2001) Acid base physiology and disorders: a special issue, *Respiratory Care* **46**: 328–403.
- Valdez-Lowe, C., Ghareeb, S. and Artinian, N. (2009) Pulse oximetry in adults, *AJN*, **109**: 52–59.
- Woodrow P. (2004) Arterial blood gas analysis. *Nurs. Stand.*, **18(21)**: 45–52.
- Дементьева И. И. Клинические аспекты состояния и регуляции кислотно-основного гомеостаза. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002.
- Корячкин В. И. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии / В. И. Корячкин, В. Л. Эмануэль, В. И. Страшнов. — СПб: СпецЛит, 2008. — 414 с.
- Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. — М.: Медицина, 2002. — 568 с.
- Эмануэль В. Л. // Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. Г. Б. Федосеева, Ю. Д. Игнатова. — СПб: Нормедиздат, 2014. — 640 с.

Глава 8. Холестерин и триглицериды

Основные вопросы

- Структура и функции холестерина и триглицеридов (ТГ)
- Транспорт липидов (в том числе холестерина и ТГ) кровью
- Различия между общим холестерином, липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП)
- Факторы, которые нужно рассмотреть перед забором крови для анализа липидов
- Значение сывороточных липидов при атеросклерозе
- Сывороточный холестерин и риск сердечно-сосудистых заболеваний
- Кто нуждается в анализе крови на холестерин
- Концентрация холестерина, к которой нужно стремиться

Основное предназначение обсуждаемых в этой главе лабораторных тестов — оценить индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклеротическим процессом*. Наиболее социально значима из этих заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС), которой, по

* С современными научно обоснованными позициями по вопросам диагностики и коррекции нарушений липидного обмена можно ознакомиться в рекомендациях, подготовленных Российским кардиологическим обществом, Национальным обществом по изучению атеросклероза и Российским обществом кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр, 2012 г.). — В. Э.

оценкам экспертов, болеют около 2,6 млн жителей Великобритании и которая является второй (после рака всех типов) причиной смерти в этой стране. Сейчас с достоверностью установлено, что при повышенном содержании холестерина и триглицеридов в крови увеличивается риск развития ИБС, при этом чем выше уровень этих липидов, тем выше риск заболевания. Эти тесты используются также для определения эффективности терапии (фармако- и диетотерапии), направленной на снижение концентрации холестерина и триглицеридов в крови.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Что такое холестерин и триглицериды

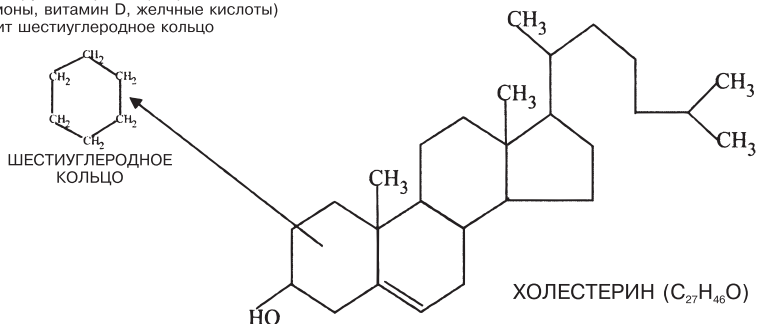
Наряду с неорганическими элементами (натрий, калий, кальций и т. д.) существует четыре больших класса органических веществ, присутствующих в организме и в пище. Это белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и липиды (жиры). Хотя холестерин (ХС) и триглицериды (ТГ) не похожи друг на друга по структуре (рис. 8.1), они относятся к одному и тому же классу органических веществ — липидам.

Они поступают в организм человека в составе мяса и молочных продуктов. Холестерином особенно богаты яйца. Кроме того, и холестерин, и триглицериды синтезируются в организме человека, преимущественно в печени и в жировой ткани (последнее утверждение касается только триглицеридов).

Функции холестерина и триглицеридов

Как и другие липиды, холестерин и триглицериды — незаменимые компоненты клеточных мембран. Однако они не относятся к структурным компонентам. В печени холестерин превращается в желчные кислоты и их соли и экскретируется из желчного пузыря в желудочно-кишечный тракт в составе пищеварительного сока и желчи. Присутствие желчных кислот и их солей в желчи необходимо для всасывания жиров пищи. Холестерин — исходный метаболит для синтеза стероидных гормонов (кортизола в надпочечниках, прогестерона в яичниках, тестостерона в яичках). В коже из модифицированного холестерина образуется витамин D. Триглицериды — это

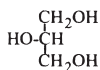
В основе структуры холестерина, как и других стероидов (стероидные гормоны, витамин D, желчные кислоты) лежит шестиуглеродное кольцо



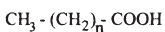
Молекула триглицерида представляет собой комбинацию из 1 молекулы глицерина и 3 молекул жирных кислот



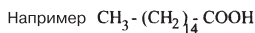
Глицерин



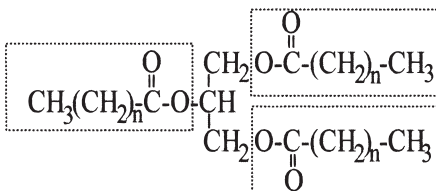
Жирные кислоты



Общая формула для жирных кислот
(n — количество CH₂-групп)



Формула пальмитиновой кислоты
с 14 CH₂-группами



ТРИГЛИЦЕРИД

Рис. 8.1. Структура холестерина и триглицеридов

основные жиры, находящиеся в жировой ткани. Их главная функция — энергетическая: триглицериды представляют собой альтернативный глюкозе источник энергии и используются во время голодания, когда запасы глюкозы истощаются. В таких условиях (относительный недостаток глюкозы) триглицериды, находящиеся в адипоцитах, расщепляются при участии фермента липазы в процессе, называемом липолизом. Освобождающиеся в результате липолиза свободные жирные кислоты транспортируются из адипоцитов в другие клетки организма, где окисляются (сжигаются) с выделением энергии, запасаемой в химических связях. Тем временем другой продукт липолиза — глицерин — превращается в печени в глюкозу.

Транспорт холестерина и триглицеридов

Как все липиды, холестерин и триглицериды нерастворимы в воде. Это создает трудности для их транспортировки в плазме крови в отличие от водорастворимых веществ. Чтобы преодолеть этот барьер, липиды, в том числе холестерин и триглицериды, упаковываются в белковую оболочку, состоящую из так называемых апопротеинов (апобелков). Получившаяся конструкция (липид + апопротеин) называется липопротеином. В крови циркулируют четыре типа липопротеинов, различающихся пропорциями холестерина, триглицеридов и апобелков (рис. 7.2).

Они имеют разную относительную плотность и называются:

- хиломикронами,
- липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП)*,
- липопротеинами низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Около 70% холестерина в крови находится в виде ЛПНП, а оставшаяся часть — преимущественно в виде ЛПВП. Триглицериды, напротив, в основном входят в состав ЛПОНП. Как будет показано ниже, различия между холестерином, входящим в состав ЛПНП, и холестерином, входящим в состав ЛПВП, имеют важное клиническое значение.

* Существуют также липопротеины промежуточной плотности — ЛППП. — В. Э.

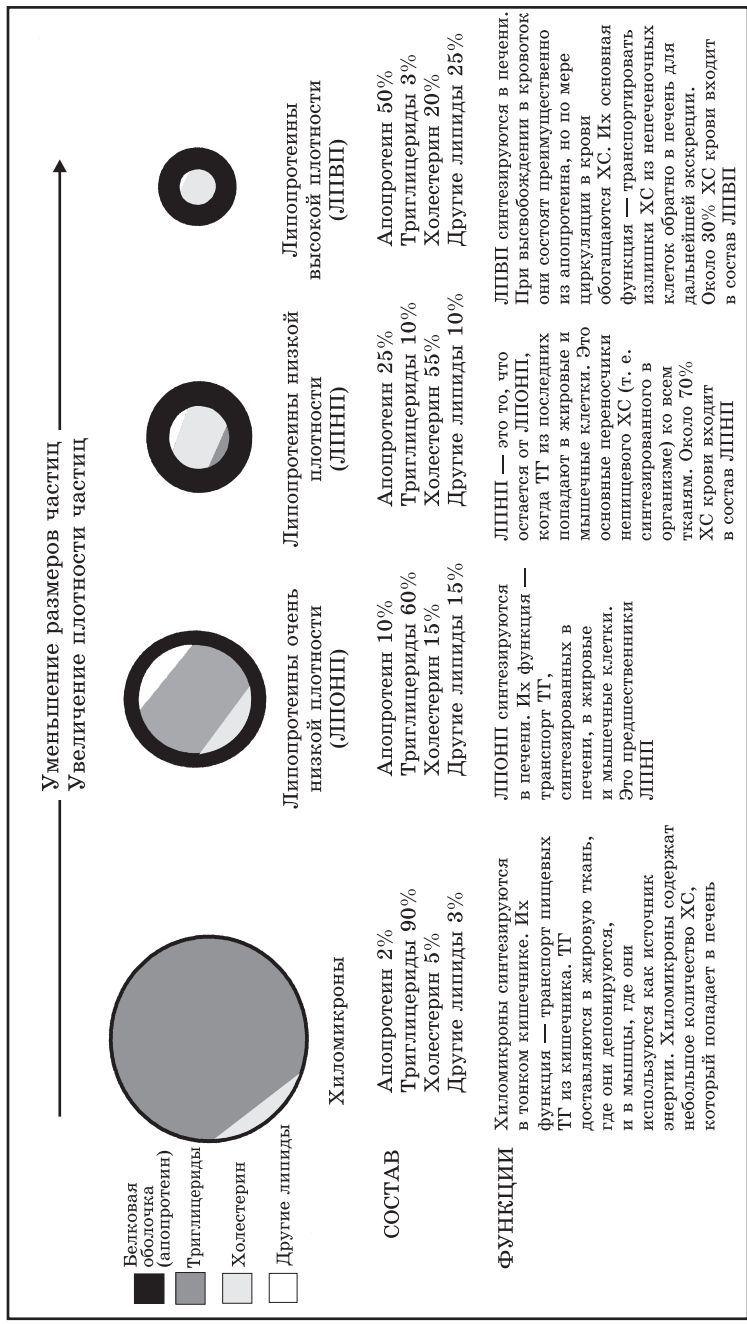


Рис. 8.2. Структура, состав и функции липопротеинов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Подготовка пациента

Концентрация холестерина и триглицеридов в крови зависит от диеты, курения, приема алкоголя, интеркуррентных инфекций и даже от изменения положения тела. Поэтому важно забирать кровь в стандартных условиях, минимизирующих влияние этих факторов.

- 2–3 недели до исследования пациент не должен нарушать нормальную диету.
- Тот факт, что после еды происходит временное значительное повышение уровня триглицеридов в крови, затрудняет интерпретацию результатов анализа. Поэтому концентрацию триглицеридов следует определять только натощак (после 12–14-часового ночного голодания). Это условие необязательно соблюдать, если нужно определить только уровень холестерина.
- Если пациент перенес тяжелое заболевание (например, инфаркт миокарда) или обширную операцию, то выполнение теста переносят на 3 мес., за исключением случаев, когда кровь удалось взять в течение 12 ч после эпизода. На 2–3 недели откладывают тестирование после заболеваний средней тяжести.
- Пациент должен быть отдохнувшим и посидеть 5–10 мин до взятия крови.
- Наложение жгута более чем на 1 мин перед взятием крови может привести к искажению результатов. Если это возможно, лучше избегать наложения жгута.
- Невозможно получить достоверные результаты, если пациенту до взятия крови на анализ вливали растворы, содержащие липиды.

Обработка образцов

Необходимо взять примерно 5 мл крови. Для анализа можно использовать как плазму, так и сыворотку крови. Если в вашей больнице предпочитают анализировать сыворотку, то кровь следует забирать в обычные химические пробирки без антикоагулянта. Если же принято определять липиды

в плазме, то кровь собирают в пробирки, содержащие антикоагулянт (ЭДТА или гепарин), который предотвращает ее свертывание.

Работа в лаборатории

Делают три измерения:

- определяют уровень общего холестерина в сыворотке / плазме (т. е. холестерина, входящего в состав ЛПНП, ЛПВП и ЛПОНП);
- находят концентрацию холестерина ЛПВП в сыворотке / плазме;
- определяют содержание триглицеридов в сыворотке/плазме (входящих в состав ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП).

Уровень холестерина ЛПНП технически измерить трудно, поэтому в большинстве лабораторий его рассчитывают, используя результаты анализов, по следующему уравнению:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2),$$

где ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы:

ТГ натощак — 0,45–1,80 ммоль/л.

В отличие от других тестов концепция нормы не вполне применима для определения уровня холестерина. Это объясняется включением в базу данных для определения референтных значений этого показателя результатов анализов практически здоровых людей, имеющих, однако, повышенный риск развития ИБС. Другими словами, «нормальный» уровень холестерина в крови нельзя отождествлять со «здоровым». Для оценки результатов скорее подходит концепция целевых, а не референтных значений. Целевые значения будут обсуждаться немного позднее, а здесь полезно познакомиться с некоторыми данными, касающимися сывороточных концентраций холестерина у населения Великобритании.

- Средняя концентрация общего холестерина в сыворотке / плазме взрослых британцев (старше 16 лет) равна 5,5 ммоль/л для мужчин и 5,6 ммоль/л у женщин [1].
- Согласно рекомендациям National Service Framework, целевая концентрация общего холестерина в сыворотке / плазме, достаточная для предотвращения ИБС, составляет <5,0 ммоль/л [2].
- Около 60% взрослых британцев имеют уровень общего холестерина > 5,0 ммоль/л [1].

Термины, используемые для интерпретации результатов

- Гиперлипидемия** — повышенная концентрация липидов в крови (ХС > 5,0 ммоль/л и/или ТГ >1,8 ммоль/л).
- Гиперхолестеринемия** — повышенная концентрация общего холестерина (> 5,0 ммоль/л).
- Гипертриглицеридемия** — повышенная концентрация триглицеридов (>1,8 ммоль/л).

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ

Сердечно-сосудистые заболевания

По мере увеличения концентрации общего холестерина в сыворотке / плазме растет и риск тех сердечно-сосудистых заболеваний, которые связаны с ограничением кровотока через пораженные атеросклерозом артерии и с образованием тромбов. Атеросклероз может поражать любые артерии, но чаще всего патологический процесс затрагивает коронарные артерии. В результате развивается коронарная (ишемическая) болезнь сердца — наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание.

Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС, коронарная болезнь) является следствием атеросклероза коронарных артерий, которые несут оксигенированную кровь к мышце сердца (миокарду). Фокальное утолщение и увеличение жесткости эластичной в норме стенки коронарных артерий, характерное для атеросклероза, постепенно уменьшают внутренний диаметр артерии, ограничивая кровоток и, следовательно, доставку кислорода к кардиомиоцитам. Пораженный участок миокарда, таким образом, не получает достаточного количества кислорода — становится ишемизированным. Как правило, первое проявление ишемии миокарда — это стенокардия (стабильная), которая представляет собой преходящие приступы грудной боли или дискомфорта в области грудной клетки, связанного с увеличением частоты сокращений сердца в ответ на физическую нагрузку или другие стрессовые ситуации. В покое боль утихает, при замедлении сердечного ритма снижается потребность миокарда в кислороде.

Атеросклероз предрасполагает к активации каскада свертывания крови и к образованию внутрисосудистых тромбов в местах поражения. Это приводит к частичной или полной окклюзии артерии, которая доставляет к миокарду питательные вещества и кислород. Клинически это проявляется нестабильной стенокардией, для которой характерна боль в груди в состоянии покоя, или инфарктом миокарда. Оба этих состояния относят к острым коронарным синдромам. Диагностирование нестабильной стенокардии свидетельствует о высоком риске развития инфаркта миокарда в будущем. При инфаркте миокарда в результате ишемии существует постоянный риск образования очагов некроза ткани. Возникновение потенциально летальных аритмий (например, фибрилляции желудочков) может стать причиной внезапной сердечной смерти.

Стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть — это наиболее распространенные проявления ИБС (в порядке нарастания тяжести состояния). Однако у больного совершенно необязательно они возникают в таком порядке: инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть могут быть первым проявлением ИБС.

Другие заболевания сердечно-сосудистой системы

Реже встречаются другие локализации атеросклеротического поражения:

- периферические артерии, питающие оксигенированной кровью конечности;
- мозговые артерии, кровоснабжающие головной мозг;
- брюшная аорта (нижняя часть самого крупного сосуда — аорты), которая доставляет с кровью кислород к внутренним органам.

Заболевания периферических артерий обычно поражает нижние конечности. Снижение доставки кислорода в результате ограничения кровотока вызывает в этом случае боль в области икроножных мышц при нагрузке, которая проходит в покое (перемежающаяся хромота). Наиболее тяжелые поражения вызывает полная закупорка артерии тромбом вследствие ее атеросклеротического поражения. Если срочно не восстановить кровоток, острая ишемия приведет к развитию некроза и гангрены — возникнет необходимость в ампутации конечности.

Снижение кровотока через склерозированные мозговые артерии вследствие частичной окклюзии — обычная причина транзиторных ишемических атак (микроинсульты). При поражении артерий крупными тромбами развивается картина цереброваскулярной катастрофы (инсульт), который может стать причиной тяжелой инвалидности или смерти.

Атеросклероз брюшной аорты характеризуется снижением тонуса ее стенки, что приводит к опасной дилатации сосуда (возникают аневризмы). Аневризмы могут быть бессимптомными, а могут вызывать боль в брюшной области. Без хирургического вмешательства на аорте прогрессирующая дилатация может стать причиной разрыва аневризмы, массивного кровотечения и внезапной смерти.

Липиды крови и ишемическая болезнь сердца

Атеросклероз, лежащий в основе развития ИБС и других описанных сердечно-сосудистых заболеваний, — очень сложный и потому не до конца изученный патологический процесс, ко-

торый начинается задолго до того, как обнаруживаются клинические симптомы. Тем не менее предрасполагающие к его развитию (и развитию сердечно-сосудистых заболеваний) факторы хорошо известны (табл. 8.1). Некоторые из них (например, уровень холестерина и триглицеридов) можно корректировать, другие — нет.

Чтобы наиболее точно определить индивидуальный риск развития ИБС для больного, следует оценить все предрасполагающие факторы в совокупности.

Чтобы понять, какое отношение липиды крови, прежде всего холестерин, имеют к заболеваемости ИБС, необходимо рассмотреть несколько подробнее атерогенез, который служит причиной атеросклероза и тромбоза.

Этот процесс начинается с повреждения эндотелия (выстилает внутреннюю поверхность артерий), которое дает возможность проникновения в этот слой богатых холестерином частиц ЛПНП, циркулирующих в крови. В результате этого к местам повреждения мигрируют макрофаги, которые захватывают частицы ЛПНП и аккумулируют их внутри себя. На этой ранней стадии атерогенеза единственным признаком патологии будут едва различимые желтоватые пятна на внутренней поверхности стенки артерии, называемые жировыми полосками. Считается, что в образовании на основе жировых полосок более сложно устроенных и опасных жировых бляшек, которые выпячиваются в просвет артерии, играют важную роль воспалительные реакции, инициируемые гибелью клеток, нагруженных ХС ЛПНП. Нормальные гладкомышечные клетки артериальной стенки мигрируют внутрь бляшки, пролиферируют и синтезируют фибриллярный белок типа коллагена, который придает стенкам сосуда жесткость. Атеросклеротическая бляшка состоит из богатого липидами центрального ядра, покрытого динамичной фиброзной «шапочкой», в состав которой входят коллагеновые белки и провоспалительные клетки. Очень важное патофизиологическое значение имеют размер и стабильность этой «шапочки», так как именно они определяют риск тромбирования артерии. Если она тонкая и хрупкая, то может разорваться и сделать доступными для циркулирующих клеток крови нижележащие слои бляшки, что будет провоцировать агрегацию тромбоцитов в этом месте. Это в свою очередь ини-

Таблица 8.1. Основные факторы риска ИБС

Преклонный возраст

ИБС в семейном анамнезе

Диабет

У больных диабетом риск ИБС возрастает в 2–4 раза по сравнению с пациентами без диабета, имеющими во всех других отношениях аналогичный статус

Курение

Гипертензия*

Ожирение*

Диагноз ставят, если индекс массы тела — ИМТ (масса тела, кг / рост², м² > 25. Ожирение ассоциируется с гипертензией, увеличением уровня общего ХС и ХС ЛПНП и уменьшением уровня ХС ЛПВП

Нерациональная диета*

Высокое содержание жиров (более 30% от общего количества калорий)
Преобладание насыщенных жиров над ненасыщенными
Избыточное потребление *транс*-жиров (ненатуральных жиров, произведенных промышленностью)
Высокое содержание ХС
Высокое содержание соли (предрасполагает к гипертензии)

} вызывают увеличение уровня общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови

Злоупотребление алкоголем

Хотя 1–2 стандартных дозы алкоголя в день снижают риск заболеваемости ИБС, увеличение приема до 21 единиц алкоголя в неделю существенно увеличивает этот риск. Злоупотребление алкоголем вызывает гипертензию

Недостаток физической активности*

Физические упражнения способствуют снижению массы тела и увеличению уровня ХС ЛПВП

Патологические изменения концентрации липидов в сыворотке крови*

Повышенный уровень общего ХС
Повышенный уровень ХС ЛПНП
Пониженный уровень ХС ЛПВП
Высокое соотношение «общий ХС : ХС ЛПВП»

* — корригируемые факторы риска.

цирует каскад свертывания крови с образованием кровяных сгустков (тромбов), которые могут полностью перекрыть кровотоки.

При стабильной стенокардии выявляются стабильные бляшки, тогда как острые коронарные синдромы (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) ассоциируются с наличием нестабильных бляшек, их разрывов и с развитием на этой основе тромбоза.

Рост атеросклеротической бляшки до опасных размеров, когда она может перекрыть просвет сосуда и вызвать клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, происходит очень медленно, обычно в течение многих лет. В настоящее время стало очевидным, что влияние на такие факторы риска, как гиперлипидемия, может приостановить рост атеросклеротических бляшек или даже вызвать их обратное развитие [3].

Исследование сложного феномена атеросклероза в деталях все еще продолжается, но наиболее важные его черты хорошо известны.

- Накопление холестерина в составе ЛПНП является необходимым условием для начала атерогенеза.
- Холестерин ЛПНП, обнаруживаемый в составе атеросклеротических бляшек, происходит из крови.
- Чем выше уровень холестерина в крови, тем выше риск развития ИБС.
- Повреждение вызывает именно ХС ЛПНП; чем выше уровень ХС ЛПНП, тем больше риск развития ИБС.
- Напротив, ЛПВП играют защитную роль в отношении развития ИБС. Чем ниже уровень ЛПВП, тем выше риск развития ИБС. Высокий уровень ХС ЛПВП в крови ассоциируется с уменьшением риска ИБС.
- Снижение повышенного уровня ХС ЛПНП эффективно уменьшает риск развития ИБС.
- Связь между содержанием триглицеридов в крови и ИБС не столь очевидна. Показано, что в ряде случаев среди тех, кто имеет повышенный уровень ХС ЛПНП или пониженный уровень ХС ЛПВП, повышенное содержание триглицеридов еще более увеличивает риск развития ИБС.

- Достаточных доказательств того, что снижение у пациента повышенного уровня триглицеридов уменьшает риск развития ИБС, пока нет.

Нужно подчеркнуть, что с помощью определения уровня липидов в крови можно только оценить риск развития ИБС. Эти результаты не могут быть использованы для диагностики или точного прогноза ИБС для конкретного пациента. Некоторые люди имеют повышенное содержание ХС ЛПНП, но не страдают ИБС, отсутствует безопасный уровень холестерина или триглицеридов, при котором можно было бы гарантировать то, что человек не заболит ИБС. В лучшем случае мы можем сказать, что чем выше уровень ХС ЛПНП, тем выше риск развития ИБС, и что этот риск увеличивается, если к тому же повышено содержание триглицеридов. Наоборот, риск заболевания уменьшается при высоком содержании ХС ЛПВП. Эксперты ВОЗ считают, что если у каждого человека уровень сывороточного холестерина будет меньше 3,8 ммоль/л, то число пациентов, страдающих ИБС, снизится на 60%.

Другие последствия повышения содержания липидов в крови

Существует несколько признаков и симптомов, свидетельствующих о том, что у человека повышен уровень холестерина или триглицеридов в крови, но при этом первым проявлением заболевания становится острая ангинальная боль или сердечный приступ. У таких людей с высокой частотой обнаруживаются подкожные патологические жировые образования (ксантомы) в виде узлов. Липиды также могут накапливаться в роговице. Тяжелая триглицеридемия ассоциируется с абдоминальной болью, а иногда может служить причиной развития острого панкреатита.

ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА И / ИЛИ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ

Идентифицировано множество генетически обусловленных нарушений обмена липидов, приводящих к повышению уровня холестерина, триглицеридов или обоих показателей, т. е.

существует вероятность наследования предрасположенности к увеличению содержания сывороточных липидов. Это отчасти объясняет, почему ИБС часто оказывается семейным заболеванием. Некоторые наследуемые дефекты встречаются весьма часто, другие — значительно реже, очень многие — чрезвычайно редко. Все они называются первичными гиперлипидемиями. Повышение уровня холестерина или триглицеридов в крови может быть проявлением другого патологического процесса. Это так называемые вторичные гиперлипидемии. В таких случаях лечение основного заболевания часто приводит к коррекции вторичной гиперлипидемии.

Первичная гиперлипидемия

Чаще всего причиной первичной гиперлипидемии называют полигенную гиперхолестеринемию. Это название отражает тот факт, что в повышении уровня холестерина в крови принимает участие множество генов. В результате уровень ХС ЛПНП увеличивается незначительно или в средней степени, что в итоге во многом зависит от диеты. Уровень триглицеридов при этом обычно в норме. Значительно более высокий уровень ХС ЛПНП (часто более 9,0 ммоль/л) характерен для редко встречающегося наследственного дефекта обмена липидов — семейной гиперхолестеринемии. Примерно каждого 500-го гражданина Великобритании есть такой единичный дефект гена, который ассоциируется с высоким риском инфаркта миокарда в среднем возрасте.

Возможна, хотя и редко встречается, наследуемая предрасположенность к увеличению уровня триглицеридов в сыворотке крови. Наиболее частая причина повышения уровня триглицеридов — семейная триглицеридемия. Уровень триглицеридов при этом очень высок (более 10 ммоль/л), а содержание холестерина, как правило, нормальное. У таких пациентов риск развития ИБС не столь высок.

Вторичная гиперлипидемия

Самая частая причина развития вторичной гиперлипидемии — сахарный диабет. При неконтролируемом диабете имеется тенденция к увеличению уровня ХС ЛПНП в средней степени и к повышению содержания триглицеридов в крови от средней

до высокой степени. По-видимому, это объясняет, хотя бы отчасти, повышение риска заболеваемости ИБС у больных диабетом. Вторичную гиперлипидемию могут вызывать также гипотиреоз, нефротический синдром, холестаза и алкоголизм.

Национальные рекомендации по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний

Согласно рекомендациям Joint British Societies [4] мониторинг уровня холестерина в крови и назначение липидснижающих препаратов рекомендованы следующим группам пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний:

- больные сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического происхождения (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и т. п.) в анамнезе;
- больные диабетом 1-го и 2-го типов;
- страдающие гипертонией (систолическое АД > 160 мм рт. ст. или диастолическое АД > 100 мм рт. ст.);
- пациенты с гиперхолестеринемией (отношение «общий ХС/ХС ЛПВП» > 6);
- люди, не страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, но имеющие риск заболеть > 20%.

[Рекомендовано также, чтобы все взрослые старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе проходили осмотр каждые 5 лет амбулаторно в соответствии с новыми критериями Joint British Societies для оценки 10-летнего риска их развития. Этот риск оценивают с учетом пяти основных факторов: возраста, пола, курения, систолического АД и отношения «общий ХС/ХС ЛПВП».]

Оптимальный целевой уровень общего ХС для людей из групп высокого риска < 4 ммоль/л, а ХС ЛПНП < 2 ммоль/л. Предыдущие рекомендации National Service Framework предусматривали поддержание концентрации общего ХС на уровне < 5 ммоль/л, а ХС ЛПНП < 3 ммоль/л для предотвращения ИБС. Уменьшение целевых концентраций основано на полученных популяционных данных относительно того, что это способствует снижению как заболеваемости, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 12

Михаэль Оливер, 41-летний бухгалтер с хорошим здоровьем, посетил школу здорового образа жизни по месту жительства. В его семейном анамнезе есть сердечные заболевания: его 61-летний отец недавно перенес тяжелый сердечный приступ, а его дедушка умер от сердечного заболевания в возрасте 71 года. Недавняя болезнь отца побудила Михаэля бросить курить, но он лишь немного занимается физическими упражнениями. В рамках оздоровительных мероприятий Михаэля взвесили, измерили артериальное давление и взяли образец крови для определения уровня глюкозы и липидов в крови. Масса тела и артериальное давление пациента оказались в норме. Клиническое обследование не выявило существенных отклонений. Результаты биохимического анализа крови были следующими:

глюкоза в крови	— 5,6 ммоль/л;
общий холестерин в плазме	— 5,9 ммоль/л;
холестерин ЛПНП в плазме	— 4,3 ммоль/л;
холестерин ЛПВП в плазме	— 0,97 ммоль/л;
триглицерид в плазме	— 1,0 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

Учитывая болезнь своего отца, Михаэль очень беспокоится о том, насколько высок для него риск развития заболеваний сердца. Какие советы можно ему дать?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 12

Посоветуйте Михаэлю оценить его факторы риска развития ИБС. Для этого лучше всего использовать новые рекомендации Joint British Societies, учитывая возраст, пол, систолическое АД, курение, отношение «общий ХС / ХС ЛПВП». В описанном случае последний показатель равен 6,1 (5,9 / 0,97), что служит основанием для отнесения Михаэля к группе пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от результатов оценки общего риска. Это значит, что Михаэлю показано снижение уровня общего ХС. Целевыми концентрациями следует считать < 4 ммоль/л для общего ХС и < 2 ммоль/л для ХС ЛПНП. Этого можно достичь изменением образа жизни (диета, физическая активность), а при неэффективности немедикаментозных приемов — использованием липидоснижающих средств (чаще всего статинов). Однако перед назначением терапии необходимо подтвердить гиперлипидемию по результатам

Окончание см. на след. стр.

Окончание

двух последовательно выполненных измерений, принимая в расчет наличие биологической вариабельности уровня холестерина в сыворотке крови. Необходимо рассмотреть вероятность того, что повышенный уровень холестерина у пациента является следствием какого-либо заболевания.

Цитируемая литература

1. Scarborough, P., Bhanagar, P., Wickramasinghe, K. et al. (2010) *Coronary heart disease statistics 2010 edition*, British Heart Foundation.
2. Becares, L. and Mindell, J. (2009) Blood analytes. In: *Health Survey for England 2008 Vol 1: Physical Activity and Fitness*, NHS Health and Social Care Information Centre.
3. Dept of Health (2000) National service framework for coronary heart disease, modern standards & service models, Product No: 16602 DOH.
4. Okazaki, S., Yokoyama, T. et al. (2004) Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study, *Circulation*, **110**: 1061–68.
5. Ara, R., Tumur, A., Pandor, A. et al. (2008) Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment* Vol. 12 (21).
6. Joint British Societies (2005) Joint British Societies guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice, *Heart* **91** (v): v1–v52.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE (2010) Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for primary and secondary prevention of cardiovascular disease, NICE clinical guideline 67, NHS.

Дополнительная литература

- Cooney, M., Cooney, H., Dudina, A. et al. (2011) Total cardiovascular disease risk assessment: a review, *Current Opinions in Cardiology*, **26**: 429–37.
- Lindsay, G. and Gaw, A. (eds.) (2003) *Coronary Heart Disease Prevention: A Handbook for the Healthcare Team*, 2nd edn, Churchill Livingstone.
- Nabel, E. and Braunwald, E. (2012) a tale of coronary artery disease and myocardial infarction, *New Eng. J. Med.*, **366**: 54–63.

- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2-х тт. / Ассоц. медицинских обществ по качеству; под ред. В. В. Долгова, В. В. Миньшикова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 805 с.
- Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / В. В. Алексеев [и др.]; под ред. А. И. Карпищенко. — 3 изд., перераб. и доп. — Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 472 с.
- Титов В. Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. — Тверь: Триада. — 2006. — 270 с.
- Эмануэль В. Л. // Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. Г. Б. Федосеева, Ю. Д. Игнатова. — СПб: Нормедиздат, 2014. — 640 с.

Глава 9. **Миокардиальные маркеры — тропонин, креатинкиназа (МВ) и мозговой натрийуретический пептид (BNP)**

Основные вопросы

- Структура и функции тропонина, КК (МВ) и BNP
- Забор крови для анализа тропонина, КК (МВ) и BNP
- Инфаркт миокарда / острая коронарная недостаточность (ОКН)
- Анализ тропонина и КК (МВ) при диагностике боли в груди
- Сердечная недостаточность
- Анализ BNP при диагностике сердечной недостаточности

Боль в груди и одышка у взрослых — две наиболее распространенные причины обращения за медицинской помощью к специалистам амбулаторного звена и вызова скорой помощи. Эта глава посвящена лабораторным методам, используемым в дифференциальной диагностике этих симптомов. К этим тестам относится измерение уровня в сыворотке / плазме крови тропонинов (ТнТ и ТнI), и креатин(фосфо)киназы (МВ-КФК) и мозгового натрийуретического пептида. Хотя перечисленные соединения никак не связаны между собой (ни структурно, ни функционально), все они входят в состав кардиомиоцитов и высвобождаются в кровь при повреждении миокарда. Поэтому их называют сердечными (сердечно-сосудистыми, миокардиальными) маркерами. Основное назначение первых двух тестов (тропонина и КК) — помочь вы-

явить пациентов, у которых боль в груди появляется вследствие инфаркта миокарда — острого жизнеугрожающего проявления заболеваний сердца, часто называемого сердечным приступом.

Ежегодно в Великобритании острый инфаркт миокарда переносят около 125 000 человек [1]. Повреждение сердечной мышцы бывает настолько тяжелым, что может вызвать молниеносные летальные аритмии, остановку сердца и внезапную сердечную смерть; около 20% больных умирают до оказания медицинской помощи. Ранняя диагностика и своевременное лечение могут спасти жизнь выживших пациентов и минимизировать существующую для сердца опасность. Так, в настоящее время выживают около 90% пациентов, доставленных в госпитали с инфарктом миокарда.

Основное назначение третьего теста, сывороточного BNP, — диагностика сердечной недостаточности (СН), ранним симптомом которой служит одышка, возникающая после минимальной нагрузки. Сердечная недостаточность — это хроническое прогрессирующее состояние, причиной которого может стать инфаркт миокарда и длительная гипертензия. В Великобритании сердечной недостаточностью страдают около 900 000 человек [2]. Это болезнь пожилого возраста. Диагноз в большинстве случаев ставят лицам старше 65 лет. Заболеваемость наиболее высока среди очень пожилых людей (старше 84 лет). В этой возрастной группе сердечной недостаточностью страдает каждый десятый.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Тропонин

В организме человека три основных типа мышц: гладкая мускулатура стенки полых органов, функционирование которых зависит от сокращения их стенки (желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, кровеносные сосуды и т. д.); скелетная мускулатура и сердечная мышца (миокард), которая составляет основную массу сердца.

Белок тропонин (Тн) входит в состав миоцитов сердечной и скелетных мышц как структурный компонент сократительной системы, которая обеспечивает мышечное сокращение. Он состоит из трех полипептидных субъединиц — тропонина С (ТнС), тропонина I (ТнI) и тропонина Т (ТнТ). Тропони-

новый комплекс локализуется в актиновых филаментах миофибрилл. Взаимодействие между актиновыми и миозиновыми филаментами, лежащее в основе мышечного сокращения, инициируется ионами кальция, связанными с тропонином С. Ингибирует сокращение связывание актина с тропонином I. Таким образом, тропонин, участвуя в двух разнонаправленных процессах (запуск и прекращение сократительной реакции), играет важную роль в регуляции сокращения сердечной и скелетных мышц.

Существуют тканеспецифичные изоформы тропонинов С, I и Т. Это означает, что между тропонинами сердца (сТн) и тропонинами скелетных мышц существуют различия. В норме тропонин содержится в миоцитах скелетных мышц и кардиомиоцитах, а в крови практически не определяется. Но при повреждении мышечной ткани содержимое миоцитов, в том числе тропонин, высвобождается в кровоток, поэтому содержание тропонина в плазме растет. Если поражается только миокард, то в крови повышается концентрация лишь специфических для сердца изоформ тропонина — сТнС, сТнI и сТнТ.

Для оценки состояния больных с грудной болью используют 2 основных теста определения тропонина. В некоторых лабораториях в этих случаях измеряют концентрацию сТнТ в сыворотке/плазме, в других предпочитают определять содержание сТнI. Именно эти показатели были выбраны из множества других, так как они оказались наиболее чувствительными и специфичными для поражений сердца [2]*.

Креатинкиназа (МВ-КФК)

Креатинкиназа (другое название креатинфосфокиназа) — фермент, который катализирует перенос фосфата с креатинфосфата на аденозиндифосфат. Продуктами реакции являются креатин и макроэргическое соединение аденозинтрифосфат:

креатинфосфат + аденозиндифосфат → креатин + аденозинтрифосфат.

* В настоящее время показана информативность использования новых технологий при оценке уровня тропонинов при диагностике острого коронарного синдрома, изложенные в клинических рекомендациях, подготовленные Федерацией лабораторной медицины России «Высокочувствительное измерение и интерпретация уровней кардиальных тропонинов» (1 декабря 2013 г.). — В. Э.

Креатинкиназа присутствует во многих типах тканей, но наибольшее количество определяется в сердечной мышце (миокарде), скелетных мышцах и в мозге.

Она состоит из двух белковых субъединиц, М и В, что позволяет идентифицировать три функционально одинаковых, но структурно различных изофермента КФК — ММ, ВВ и МВ. При определении уровня КФК в плазме получают суммарную активность всех трех изоферментов, но можно определить и активность каждого изофермента в отдельности. Креатинкиназа органоспецифична. Большая часть ВВ-КФК находится в мозге. В скелетных мышцах КФК представлена в основном изоферментом ММ, а в сердечной мышце — изоферментом МВ. Таким образом, МВ-КФК — это фракция креатинкиназы, распространение которой ограничено исключительно кардиомиоцитами. В норме в крови содержится очень немного МВ-КФК, но при повреждении миокарда уровень этой фракции в плазме возрастает. МВ-КФК рассматривают как альтернативный сердечный маркер, если нет возможности определить содержание тропонина в крови [2].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP)

Пептидами называются вещества, которые образованы простой цепью аминокислот (обычно менее 50). Мозговой натрийуретический пептид был впервые выделен из мозга свиней (отсюда его название), но у человека он синтезируется преимущественно в сердце, в частности в миоцитах — клетках, которые образуют мышечную стенку желудочков сердца. Родственное вещество, предсердный натрийуретический пептид (ANP) синтезируется в миоцитах, которые образуют стенки обоих предсердий. Все натрийуретические пептиды (существует еще два типа, которые не синтезируются в сердце) — это гормоны, участвующие в регуляции количества натрия и воды в крови и тем самым в регуляции объема крови, кровяного давления, а в конечном счете — функции сердца. Механизм действия и эффекты этих гормонов разнообразны, но наиболее важно то, что через ренин-ангиотензиновую систему они способствуют выведению натрия с мочой (натрийурез); это и нашло отражение в их общем названии.

Физиологическим стимулом для синтеза и секреции BNP в кровь служит растяжение желудочков, когда сердце работа-

ет интенсивнее, чем в нормальных условиях (например, при физических упражнениях). Миоциты желудочков синтезируют не сам BNP, а его предшественник про-BNP, состоящий из 108 аминокислот. В процессе секреции он расщепляется на два вещества, которые и поступают в кровь. Первое из них — это физиологически активный гормон BNP, состоящий из 32 аминокислот, а второе — физиологически неактивный пептид N-терминальный про-BNP (NT про-BNP), состоящий из 76 аминокислот. В некоторых лабораториях определяют концентрацию BNP, в других NT про-BNP. Для клинических целей оба анализа равноценны, но поскольку каждый из пептидов метаболизируется с разной скоростью, для каждого анализа существуют свои референтные (нормальные) значения.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ УРОВНЕЙ ТРОПОНИНОВ (сТнТ, сТнI) И МВ-КФК

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия крови

В большинстве больниц разработан протокол, определяющий время сбора образцов крови для выявления сердечных маркеров у пациентов с болью в груди. Обычно кровь забирают при поступлении больного в стационар и повторно через 6–12 ч. Может понадобиться и выполнение анализа через 24 ч. Интерпретация результатов этих тестов во многом зависит от знания того, сколько времени прошло между взятием крови на анализ и моментом появления болей в груди. По этой причине очень важно на бланке анализа писать время взятия крови, время появления симптоматики (если оно известно) или время поступления пациента в больницу.

Количество крови и тип пробы

Для определения сердечных маркеров достаточно 5 мл крови. В принципе, эти маркеры можно определять как в сыворотке, так и в плазме крови, хотя уровень сТнТ удобнее измерять

в сыворотке [3]. Если в данной больнице принято использовать плазму, то кровь собирают в пробирки с антикоагулянтом (литиевой солью гепарина). Если в больнице работают преимущественно с сывороткой, то кровь собирают в обычные пробирки без каких-либо добавок. Гемолизированные пробы не годятся для определения уровня тропонина; в этом случае кровь необходимо взять повторно.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Референтные значения

Однозначно определить референтные значения для этих показателей невозможно, так как они сильно варьируют и зависят от принятой в лаборатории методологии. Поэтому интерпретация результатов анализа должна опираться на полученные в данной лаборатории референтные значения и принятые диагностические критерии. Достаточно вспомнить, что у здоровых людей сердечные маркеры в крови находятся в очень незначительных количествах (а часто вообще не определяются).

По последним рекомендациям, единицей для измерения ТнТ и Т служит нанограмм в литре (нг/л), но в некоторых лабораториях продолжают пользоваться единицами нг/мл или мг/л. Чтобы перевести результат из старых единиц в новые, нужно умножить его на 1000.

Причины повышения уровня в сыворотке / плазме тропонинов и креатинкиназы

Единственная причина роста концентраций сТнТ и сТнИ в сыворотке / плазме крови — это гибель кардиомиоцитов (некроз миокарда). По этой же причине (но не только) происходит увеличение таких показателей, как сывороточный (плазменный) миоглобин и МВ-КФК. Наиболее вероятная причина некроза миокарда — инфаркт.

Инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца

Всем живым клеткам необходима постоянная доставка оксигенированной крови. Ишемия — термин, используемый для описания неадекватной доставки кислорода к какому-либо

участку ткани, а под инфарктом подразумевается гибель ткани в результате тяжелой или длительной ишемии. Инфаркт миокарда — это гибель кардиомиоцитов в ишемизированной области миокарда. Практически в случае развития инфаркта миокарда ишемия развивается в рамках ишемической болезни сердца (ИБС).

Атеросклеротическая бляшка — патофизиологическое повреждение, лежащее в основе развития ИБС. Атеросклероз представляет собой образование локальных скоплений жировых отложений и фрагментов клеток, покрытых фиброзной оболочкой, на внутренней поверхности артерий (в том числе коронарных). После длительного (много лет) латентного периода бляшка может вырасти до размеров, существенно ограничивающих кровотоки — настолько, что у больного начинают появляться характерные симптомы, свидетельствующие об ограничении доставки кислорода к сердечной мышце. Главный из них — боль в груди, которая ощущается скорее как некий дискомфорт, а не как острая или режущая боль. Обычно ишемическую боль описывают как стесняющую грудную клетку, давящую, сжимающую, душащую. Как правило, она поражает область грудной клетки диффузно и может иррадиировать в шею, горло, челюсть, плечо, руку. Наименее тяжелое и самое распространенное проявление ИБС — это ишемические боли в груди, ассоциирующиеся со стабильной стенокардией. У таких больных боль или дискомфорт в груди появляется в момент увеличения потребности сердца в кислороде, например, во время физического напряжения или эмоционального стресса, что вызывает увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Неприятные симптомы проходят при расслаблении, как только уменьшается потребность сердца в кислороде. При стабильной стенокардии уменьшение доставки кислорода к миокарду вызывает боль в груди, недостаточную для гибели кардиомиоцитов. Следовательно, у таких больных уровень сердечных маркеров в сыворотке / плазме не увеличивается.

Иногда первым проявлением ИБС оказывается не стабильная стенокардия, а более опасный острый коронарный синдром (ОКС). Под этим названием подразумевается не одно заболевание, а целый ряд болезней нарастающей тяжести, включая инфаркт миокарда. Патогенетической основой ОКС служат нестабильные атеросклеротические бляшки.

По непонятным до конца причинам покрывающая атеросклеротическую бляшку с ее содержимым (липиды, клеточный материал) фиброзная оболочка («шапочка») может истончаться, становится хрупкой и разрываться. Пациенты с нестабильными атеросклеротическими бляшками имеют наиболее высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений ИБС. К разорвавшейся бляшке, содержимое которой представляет собой потенциальный субстрат для запуска реакций свертывания крови, мигрируют тромбоциты. Тромб, образовавшийся на месте разрыва бляшки, может частично или полностью перекрыть кровоток в данном сосуде. Кроме того, остатки клеток, освободившиеся из бляшки, и фрагменты тромба могут закупоривать более мелкие сосуды в местах, удаленных от первоначального места нахождения бляшки. Это и определяет разнообразие клинических симптомов, связанных с повреждением атеросклеротических бляшек, которые наблюдаются при ОКС.

Наиболее безопасное проявление ОКС — это нестабильная стенокардия. Для нее, как и для стабильной стенокардии, характерна та же боль в груди (или дискомфорт). Но при нестабильной стенокардии боль появляется и в покое или при незначительной нагрузке, имеет более выраженную интенсивность и более продолжительна. Важной чертой нестабильной стенокардии, единственно отличающей ее от инфаркта миокарда (более опасное проявление ОКС), служит отсутствие некротических изменений в миокарде. Значит, при нестабильной стенокардии не наблюдаются и патологические изменения в уровнях сердечных маркеров. Но поскольку нестабильная стенокардия связана с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, у больных существенно повышен риск развития инфаркта миокарда в ближайшем будущем. Примерно у 15% пациентов через неделю после постановки диагноза нестабильной стенокардии случается инфаркт миокарда.

Инфаркт миокарда и сердечные маркеры

Если ишемия, возникшая в результате окклюзии артерии, в том числе тромбом, выраженная и длительная, кардиомиоциты, кровоснабжаемые ею, погибают. Это и есть инфаркт миокарда. Масса инфарктированного миокарда варьирует в широких преде-

Таблица 9.1. Проявления инфаркта миокарда [1]

Следующие критерии служат подтверждением диагноза острого, развивающегося или свежего инфаркта миокарда

Типичный рост и постепенное падение (тропонин) или более быстрый рост и падение (МВ-КФК) уровней биохимических маркеров некроза миокарда + хотя бы один из перечисленных признаков:

- симптомы ишемии (см. текст);
- появление зубца Q на ЭКГ;
- ЭКГ-признаки ишемии (подъем или депрессия сегмента ST);
- утрата нового участка жизнеспособного миокарда или локальная подвижность стенки сердца, доказанные визуализирующими методами

лах (от < 1 до > 25 г) в зависимости от места окклюзии, что отражается разными изменениями на ЭКГ и величиной смертности [4]. Во всех случаях повышаются уровни сердечных маркеров в сыворотке / плазме. Обязательный диагностический критерий инфаркта миокарда — увеличение содержания тропонина (сТнТ и сТнI) или активности МВ-КФК (табл. 9.1). Степень такого повышения отражает объем поражения, а значит, тяжесть инфаркта.

В большинстве случаев сильная давящая боль (или дискомфорт) в груди в покое, продолжающаяся не менее 20 мин, означает начало тяжелого инфаркта миокарда. Дополнительные симптомы включают затрудненное дыхание, легкое головокружение, потливость, тошноту и рвоту. Углубление ишемии отражается на ЭКГ изменениями (подъем сегмента ST), которые дали название тяжелому варианту инфаркта — инфаркт с элевацией (подъемом) сегмента ST (ИМ-ST). Некроз кардиомиоцитов начинается не сразу, а через 10–15 мин после начала ишемии. Он увеличивает риск для больного постепенно, в течение следующих 4–6 ч, что дает возможность осуществить лечебное воздействие (тромболитическая терапия / реперфузия) для ограничения поражения сердца.

Рост уровня сердечных маркеров в плазме после инфаркта миокарда — преходящее явление, связанное со временем наступления инфаркта. В первый час после появления симптоматики никаких изменений не наблюдается.

Рост уровней сТнТ, сТнI и МВ-КФК, как правило, начинается в диапазоне 3–6 ч после появления симптомов, хотя в ряде случаев это происходит раньше (рис. 9.1). Пик концентрации достигается примерно через 12–24 ч после инфаркта.

Уровень МВ-КФК обычно уже через 2–3 дня возвращается к норме, но концентрация тропонинов сохраняется повышенной значительно дольше — иногда свыше двух недель после инфаркта.

Диагноз инфаркта миокарда, как правило, исключают как причину боль в груди, если уровни МВ-КФК или тропонинов остаются в нормальных пределах в течение 12 ч после обнаружения симптомов болезни. При наличии сомнений целесообразно повторить тестирование через сутки. Если результат снова оказывается нормальным, диагноз инфаркта можно однозначно исключить. Однако это не исключает того, что боль в груди имеет кардиальное происхождение, так как у больных со стенокардией (стабильной и нестабильной) уровни сердечных маркеров не повышены.

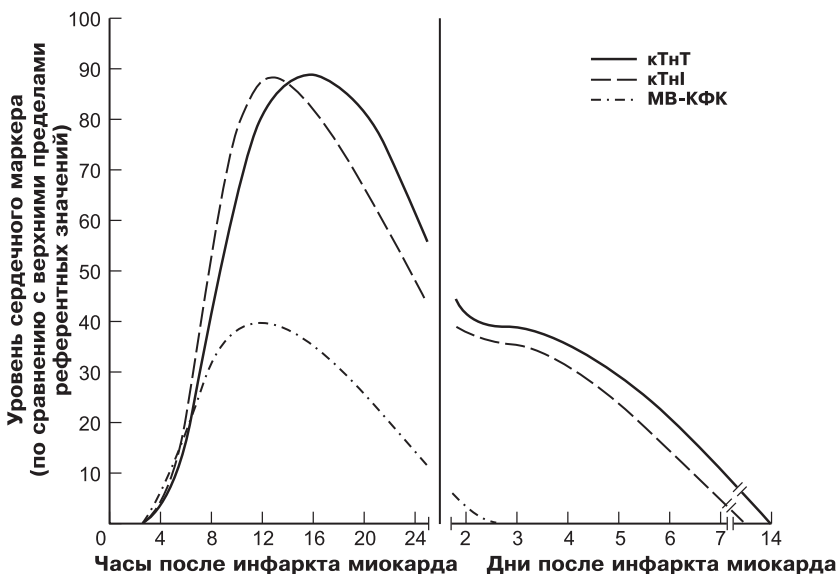


Рис. 9.1. Типичные изменения уровней сердечных маркеров в различные сроки после инфаркта миокарда

Другие причины некроза миокарда

Хотя ишемия, ассоциирующаяся с инфарктом миокарда, — наиболее частая причина некроза миокарда, есть и другие причины, которые приводят к росту уровня сердечных маркеров [5]. К ним относятся миокардит (инфекционное воспаление миокарда), перикардит (воспаление оболочек сердца), эмболия легочной артерии, травма сердца (например, при хирургическом вмешательстве) и сепсис. Обычно в этих условиях повышение уровней сердечных маркеров незначительное.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВNP

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия крови

Кровь можно брать в любое время.

Количество крови и тип пробы

Достаточно 5 мл крови. Вид контейнера зависит от того, какой именно пептид определяют в данной лаборатории. Если в лаборатории определяют концентрацию ВNP в плазме, то кровь берут в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА; если определяют концентрацию NT про-ВNP в сыворотке, то антикоагулянт не нужен, и кровь берут в простую пробирку.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Референтные значения для взрослых:

ВNP в плазме	— 10–150 пг/мл;
NT про-ВNP в сыворотке	— 80–250 пг/мл.

У женщин нормальные значения выше, чем у мужчин. У лиц обоего пола эти показатели значительно увеличиваются с возрастом. Так, у мужчин моложе 60 лет результаты будут око-

ло нижней границы нормальных значений, у женщин старше 80 лет — около верхней.

Анализ BNP и NT про-BNP при сердечной недостаточности

Концентрации BNP и NT про-BNP увеличиваются при некоторых сердечных и других заболеваниях (инфаркт миокарда, миокардит, почечная недостаточность, легочная гипертензия), но в настоящее время их анализ проводят только для диагностики сердечной недостаточности (СН).

Патогенез сердечной недостаточности сложен. Это хроническое прогрессирующее состояние, при котором сердце постепенно утрачивает способность перекачивать кровь в объеме, удовлетворяющем потребности организма. Основными причинами развития сердечной недостаточности служат инфаркт миокарда и хроническая гипертензия. Из-за недостаточного кровообращения ткани получают мало кислорода, что проявляется такими симптомами, как быстрая утомляемость, головокружение, слабость. Существуют компенсаторные механизмы, которые помогают в течение короткого времени, но неизбежно приводят к возрастанию нагрузки на сердце и поэтому усугубляют сердечную недостаточность. Один из этих механизмов — задержка жидкости, чтобы увеличить объем крови. Это приводит к развитию периферических отеков и застою в легких. Характерные симптомы СН — отечные, болезненные лодыжки, а также одышка, которая возникает при самом незначительном напряжении, а при прогрессировании СН и в покое.

Еще один компенсаторный механизм — изменение размеров сердца. Оно увеличивается, желудочки растягиваются. В результате растяжения стенок желудочков в миоцитах, из которых они состоят, увеличивается продукция BNP и NT про-BNP.

Так как существуют другие состояние, приводящие к увеличению концентрации BNP и NT про-BNP, этот тест нельзя использовать для точной диагностики СН. Наиболее надежно СН выявляют с помощью эхокардиографии, неинвазивного метода, который позволяет получить изображение работающего сердца в реальном времени с помощью ультразвука. Кон-

центрацию BNP и NT про-BNP определяют, чтобы исключить СН у лиц с жалобами на одышку, слабость и т. п. Если у таких пациентов результаты анализа BNP и NT про-BNP отрицательны, то СН маловероятна и нет необходимости в проведении эхокардиографии. В последних клинических руководствах эксперты рекомендуют использовать тесты на BNP и NT про-BNP и приводят данные для правильной интерпретации их результатов (табл. 9.2) [6, 7]. В инструкциях Национального института здоровья и клинических стандартов [7] сказано, что анализ BNP и NT про-BNP должен быть тестом первой линии в диагностическом процессе, если у пациента заподозрена СН, а в анамнезе у него нет инфаркта. Только те лица, у которых BNP больше 100 пг/мл или NT про-BNP больше 400 пг/мл нуждаются в эхокардиографии. У лиц с очень высокими показателями (BNP > 400 пг/мл или NT про-BNP > 2000 пг/мл) прогноз плохой, они нуждаются в срочной эхокардиографии (в течение двух недель).

Так как концентрация BNP/NT про-BNP соответствует тяжести СН, эти тесты можно было бы использовать для мониторинга лечения. Диагностическое значение BNP и NT про-BNP уже признано, однако возможность их использования для мониторинга СН еще обсуждается [8].

Таблица 9.2. Натрийуретический пептид (BNP/NT про-BNP) — тест первой линии при обследовании пациента с подозрением на сердечную недостаточность

	СН исключена	СН нельзя исключить	СН весьма вероятна
BNP, пг/мл	< 100	100–400	> 400
NT про-BNP, пг/мл	< 400	400–2000	> 2000

Если в анамнезе нет инфаркта миокарда, только те лица, у которых «СН нельзя исключить» и «СН весьма вероятна», подлежат эхокардиографии. Лица с заключением «СН весьма вероятна» должны пройти это обследование в течение 2 недель. Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе и симптомами, подозрительными на СН, подлежат срочной эхокардиографии независимо от результатов теста на BNP/ NT про-BNP.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 13

Генри Джарвис, 58 лет, в прошлом учитель, перенесший инфаркт миокарда 3 года назад, снова почувствовал боль в груди во время работы в саду. В течение часа после этого он был доставлен в отделение неотложной помощи местной больницы. На основании клинической картины и результатов обследования ему был поставлен предварительный диагноз инфаркта миокарда, но результаты ЭКГ оказались нормальными, учитывая следы перенесенного ранее инфаркта.

Больного поместили в кардиологическое отделение. В соответствии с принятым в больнице протоколом у м-ра Джарвиса взяли образцы крови для получения сыворотки на анализ сердечных маркеров при поступлении (образец 1), через 9 ч (образец 2) и через сутки (образец 3) после поступления в стационар. Их результаты:

<i>Образец 1</i>	сТнI	0,4 мкг/л
	МВ-КФК	3,9 мкг/л
<i>Образец 2</i>	сТнI	3,1 мкг/л
	МВ-КФК	3,8 мкг/л
<i>Образец 3</i>	сТнI	2,4 мкг/л
	МВ-КФК	4,1 мкг/л.

Референтные значения этих показателей больничной лаборатории:

сТнI	0,5 мкг/л
МВ-КФК	5,0 мкг/л.

ВОПРОСЫ

1. Можно ли считать результаты определения сердечных маркеров, полученные при анализе образца 1, повышенными, если м-р Джарвис в прошлом перенес инфаркт миокарда?
2. Что показывают результаты определения уровня сТнI?
3. Что показывают результаты определения уровня МВ-КФК?
4. Есть ли инфаркт миокарда у м-ра Джарвиса? Объясните.

Окончание см. на след стр.

Окончание

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 13

1. Необязательно. Рост уровней сердечных маркеров запаздывает по сравнению со временем появления боли в груди. Обычно увеличение этих показателей начинается через 4 и 6 ч после развития симптоматики соответственно, а кровь у м-ра Джарвиса взяли через 1 ч. Полученные в это время нормальные показатели не позволяют исключить у пациента диагноз инфаркта миокарда.
2. Концентрации сывороточного сТнI через 9 и 24 ч находятся на верхней границе нормы. В комбинации с типичными для ИБС клиническими симптомами это позволяет поставить диагноз инфаркта миокарда. Степень увеличения концентрации сТнI невелика, следовательно, повреждения миокарда минимальны. Это может быть микроинфаркт.
3. Сохранение уровня МВ-КФК в течение 24 ч в пределах нормы свидетельствует в пользу исключения инфаркта.
4. Да. На основании анализа сТнI можно утверждать, что м-р Джарвис все же перенес инфаркт миокарда в форме микроинфаркта. Эти результаты демонстрируют высокую чувствительность теста на сТнI в отношении некроза миокарда. В этом случае объем повреждения сердечной мышцы оказался недостаточным для увеличения уровня МВ-КФК в крови. Ишемия, которая вызвала минимальные в данном случае изменения тканей, оказалась, в свою очередь, недостаточной для того, чтобы вызвать на ЭКГ изменения, характерные для инфаркта миокарда.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 14

Хелен Блэкмор, 78 лет, бывшая учительница. Семь лет назад у нее диагностирован диабет 2-го типа, в течение 3 лет страдает гипертонией. Во время планового визита к врачу жалуется на постоянную усталость и одышку во время ходьбы. Одышка появилась несколько месяцев назад и постепенно усиливалась. Теперь женщина с трудом выдерживает 10-минутную прогулку с собакой. После осмотра, включающего аускультацию сердца и легких, врач заподозрил сердечную недостаточность и взял кровь для анализов, в том числе для определения сывороточного NT про-BNP.

Окончание см. на след стр.

Окончание

Через два дня лаборатория прислала результат анализа:

Сывороточный NT про-BNP 545 пг/мл.

ВОПРОСЫ

1. Каковы характерные признаки, заставляющие заподозрить СН в этом случае? В норме ли результат анализа?
2. Можно ли диагностировать или исключить СН на основе результатов этого анализа?
3. Можете ли вы предложить другой тест, который помог бы установить причину одышки и слабости?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 14

1. Жалобы пациентки (прогрессирующая одышка и слабость) весьма характерны для пациентов, у которых будет диагностирована СН. Конечно, они неспецифичны для СН, так как существует большое количество заболеваний с такими же симптомами. Однако преклонный возраст и анамнез пациентки свидетельствуют в пользу СН. СН — болезнь пожилых, а гипертензия и диабет повышают риск ее развития. Результат анализа аномально высокий и не противоречит диагнозу СН.
2. Результат не противоречит диагнозу СН, но существует много других состояний, при которых повышается сывороточный NT про-BNP. Нормальный результат этого теста делает диагноз СН крайне маловероятным.
3. Результат анализа наряду с клинической картиной дает основания подозревать сердечную недостаточность. Следующим шагом для постановки диагноза будет направление пациентки на эхокардиографию. Если бы уровень сывороточного NT про-BNP у миссис Блэкмор был нормальным, эхокардиография не была бы назначена.

Цитируемая литература

1. Scarborough, P., Bhanagar, P., Wickramasinghe, K. et al. (2010) *Coronary heart disease statistics, 2010 edition*, British Heart Foundation.
2. Peterson, S., Rayner, M., and Wolstenholme, J. (2002) *Coronary heart disease statistics: heart failure supplement*, British Heart Foundation.

3. Majeed, A., Williams, J., deLusignan, S. and Chan, T. (2005) Management of heart failure in primary care after implementation of the national service framework for coronary heart disease: a cross-sectional study, *Public Health*, **119**: 105–11.
4. Thygesen, K., Alpert, J. and White, H. et al. (2007) Joint ESC/ACA/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction, *Eur. Heart J.*, **28**: 2525–38.
5. Tanindi, A. and Cemri, M. (2011) Troponin in conditions other than acute coronary syndromes, *Vascular Health Risk Management*, **7**: 597–603.
6. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filipoatos, G. et al. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur. Heart J.*, **29**: 2388–442.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) NICE clinical guideline 108 chronic heart failure, NICE.
8. Porapakkham, P., Porapakkam, P., Zimmet, H. et al. (2010) B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy, *Arch. Int. Med.*, **170**: 507–14.

Дополнительная литература

- Babuin L. & Jaffe A. (2005) Troponin: the biomarker of choice for detection of cardiac injury. *CMAJ*, **173**: 1191–1202.
- Fox, K. (2004) Management of acute coronary syndrome: an update, *Heart*, **90**: 698–706.
- French, J. and White, H. (2004) Implications of the new definition of myocardial infarction, *Heart*, **90**: 99–106.
- Grange, J. (2005) The role of nurses in management of heart failure, *Heart*, **91** Suppl 2: ii 39–42; discussion ii 43–48.
- Mair, J. (2008) Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.*, **46**: 1507–14.
- Nabel, E. and Braunwald, E. (2012) A tale of coronary artery disease and myocardial infarction, *New Eng. J. Med.*, **366**: 54–63.
- Sutherland, K. (2010) *Bridging the Quality Gap: Heart Failure*, The Health Foundation.

Электронные ресурсы

www.fedlab.ru — Клинические рекомендации Федерации лабораторной медицины России. Высококчувствительное измерение и интерпретация уровней кардиальных тропонинов. — 01 декабря 2013 г.

Глава 10. **Определение функциональной активности щитовидной железы**

Основные вопросы

- Структура и функции тиреоидных гормонов Т4 и Т3
- Контроль образования тиреоидных гормонов. Роль тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ)
- Причины и следствия повышенной активности щитовидной железы (гипертиреоз)
- Причины и следствия пониженной активности щитовидной железы (гипотиреоз)
- Как определение концентрации тиреоидных гормонов (Т4, Т3, и ТТГ) в крови помогает в диагностике заболеваний щитовидной железы
- Определение функциональной активности щитовидной железы при беременности

Эта глава посвящена эндокринологии — разделу медицинской науки, который изучает органы или их части, отвечающие за продукцию и секрецию гормонов. Гормоны, или «биохимические гонцы», транспортируются кровью к отдаленным органам-мишеням, где проявляют свои разнообразные специфические эффекты. Щитовидная железа — эндокринный орган, который производит и секретирует тиреоидные гормоны тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Из всех эндокринных нарушений наиболее широко распространена патология щитовидной железы (страдает 3–5% взрослого населения [1]), и есть доказательства, что заболеваемость увеличивается [2]. Поэтому уровни тиреоидных гормонов определяют в клинических

лабораториях чаще всего. В этой главе рассмотрены методы лабораторной диагностики и мониторинга заболеваний щитовидной железы.

НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

Щитовидная железа

Щитовидная железа (рис. 10.1) весит около 20 г, имеет форму бабочки и расположена в области шеи. Две доли щитовидной железы, соединенные перешейком, локализуются по обе стороны трахеи сразу под гортанью. Увеличение щитовидной железы (зоб) — признак многих нарушений ее функции — можно обнаружить визуально как припухлость шеи или прощупать при физикальном обследовании.

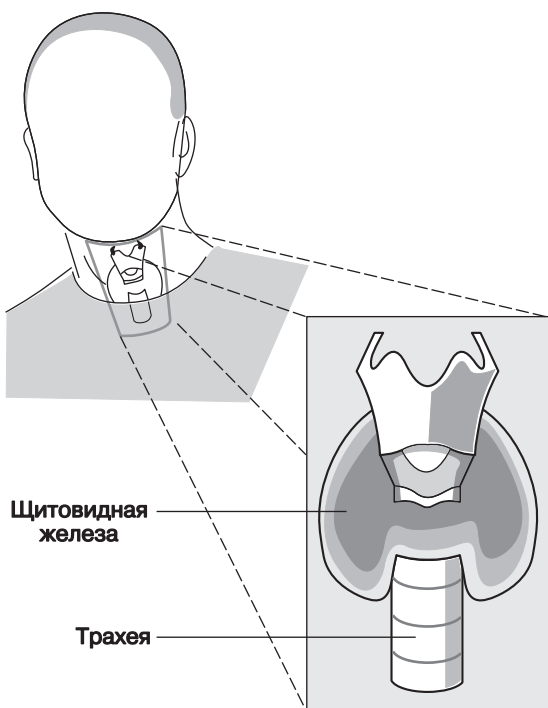


Рис. 10.1. Щитовидная железа

Железа содержит два типа клеток, образующих гормоны. Основная их часть представляет собой так называемые фолликулярные клетки, секретирующие два тиреоидных гормона — Т3 и Т4. Между ними разбросаны парафолликулярные, или С-клетки, секретирующие кальцитонин — гормон, необходимый для нормального обмена кальция.

Функции тиреоидных гормонов Т3 и Т4

Тиреоидные гормоны доставляются кровью к каждой части организма и (за некоторыми исключениями) действуют на все ткани. Хотя Т3 более активен, оба гормона повышают скорость многих реакций клеточного метаболизма. Например, в присутствии тиреоидных гормонов усиливаются мобилизация и расщепление жиров, а также обмен углеводов и белков. Такое общее стимулирующее действие на обмен веществ означает, что тиреоидные гормоны необходимы для нормального роста и развития, включая половое созревание. Они оказывают влияние на работу сердца и центральной нервной системы. Концентрация тиреоидных гормонов в крови влияет на сердечный выброс. Умственное развитие новорожденных зависит от синтеза тиреоидных гормонов в адекватных количествах; их дефицит в этот период может привести не только к нарушениям роста, но и к серьезному необратимому умственному недоразвитию.

Продукция тиреоидных гормонов

Около 95% йода, содержащегося в организме, сконцентрировано в щитовидной железе. Этот микроэлемент, обычно присутствующий в достаточном количестве в нормальной пище, всасывается из тонкого кишечника в кровь в форме йодида. В процессе, происходящем с поглощением энергии, происходит удаление йодида из крови и улавливание его фолликулярными клетками щитовидной железы, где он используется для синтеза тиреоидных гормонов — тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). В фолликулярных клетках щитовидной железы йодид окисляется и начинается синтез гормона. Первая реакция синтеза (присоединение окисленного йодида к аминокислоте тирозину) йодирование (рис. 10.2). Оба этих процесса (окисление и йодирование) катализируются ключевым ферментом — тиреоидной пероксидазой (тиреопероксидазой, ТПО).

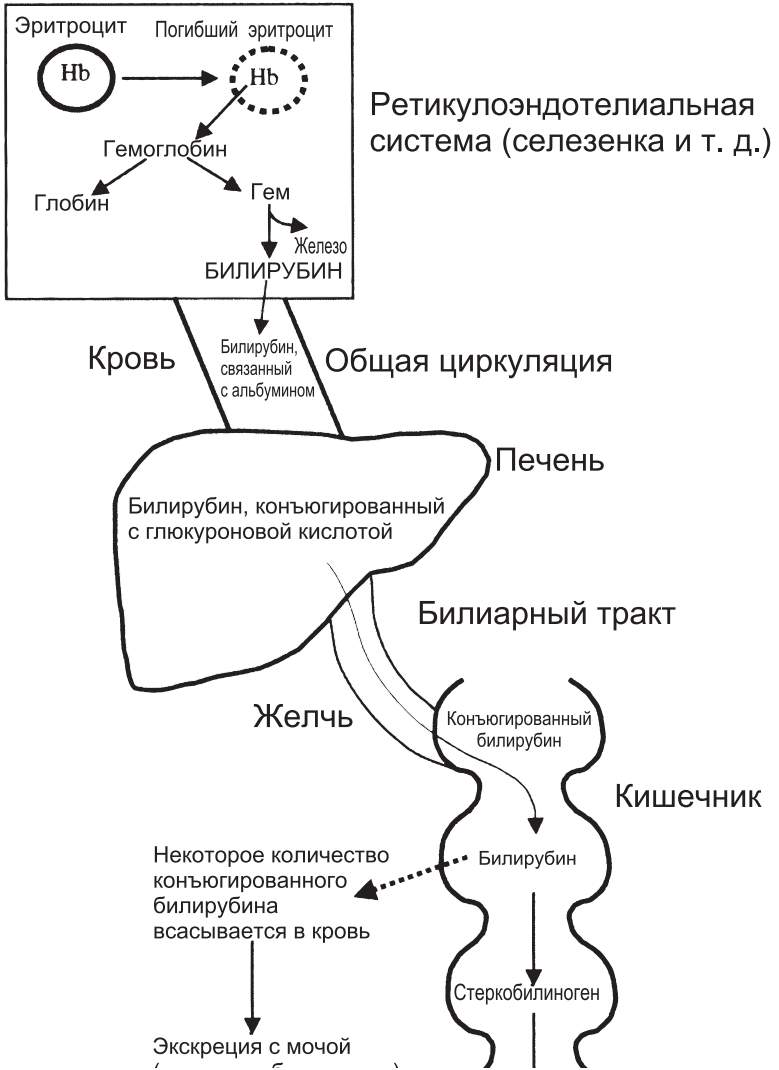


Рис. 10.2. Образование тиреоидных гормонов Т4 и Т3 и реверсивного Т3 $R = CH_2CHNH_2COOH$

В результате присоединения йода (йодирования) образуются моно- и диодтирозин. Две молекулы диодтирозина объединяются, образуя Т4, а при соединении одной молеку-

лы моноидтирозина с одной молекулой дийодтирозина формируется Т3. Оба гормона выделяются в кровь из фолликулярных клеток, хотя 80% циркулирующего Т3 образуется не в щитовидной железе, а в периферических тканях (печени и почках) путем ферментативного отщепления молекулы йода от Т4. Таким способом образуются две формы Т3: физиологически активный Т3 и физиологически неактивный реверсивный rТ3. Более 99% циркулирующих в крови Т3 и Т4 связаны со специфическими белками. В этой связанной форме они неактивны, сохраняются в качестве резерва тиреоидных гормонов. Менее 0,05% общего количества Т3 и Т4 находятся в крови в свободной форме, поэтому физиологически активны. Для того чтобы различать фракции тиреоидных гормонов, используют специальные обозначения — FT3 и FT4.

Регуляция образования тиреоидных гормонов

Для поддержания здоровья необходимо сохранять концентрации тиреоидных гормонов в нормальных пределах, поэтому их продукция и секреция щитовидной железой находятся под строгим контролем. Этот контроль осуществляет гипофиз — эндокринная железа величиной с горошину, локализованная в основании головного мозга (рис. 10.3). Среди гормонов, образующихся в гипофизе, есть так называемый тиреоидстимулирующий, или тиреотропный, гормон (тиротропин, ТТГ). Как указывает его название, ТТГ стимулирует секрецию тиреоидных гормонов. Секреция ТТГ в свою очередь регулируется тиролиберином (ТЛ, тиреотропин-рилизинг-гормон), который образуется в гипоталамусе. Высвобождение ТТГ и ТЛ контролируется сывороточной концентрацией циркулирующих тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). Как только их уровень падает, секреция ТЛ и ТТГ возрастает, стимулируя щитовидную железу к секреции тиреоидных гормонов. И наоборот, как только уровень тиреоидных гормонов в крови повышается, секреция ТЛ и ТТГ снижается и, следовательно, продукция тиреоидных гормонов уменьшается. Благодаря этому постоянному процессу отрицательной обратной связи количество тиреоидных гормонов в крови поддерживается в нормальных границах.

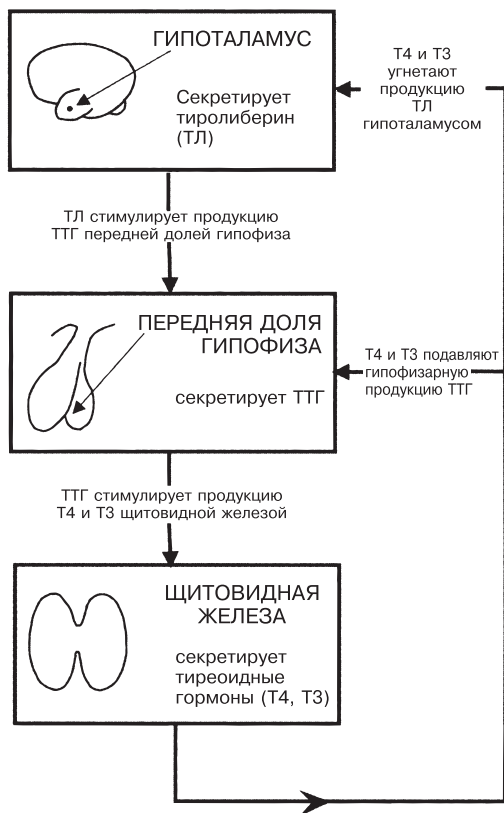


Рис. 10.3. Контроль продукции тиреоидных гормонов (механизм отрицательной обратной связи)

Нормальная концентрация тиреоидных гормонов в крови зависит, таким образом:

- от адекватного количества в пище йода, необходимого для образования тиреоидных гормонов;
- нормально функционирующей щитовидной железы;
- адекватного количества ТТГ, а следовательно, нормально функционирующего гипофиза;
- адекватного количества ТЛ, а следовательно, нормально функционирующего гипоталамуса.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Требования к образцу крови

Необходимо 5–10 мл венозной крови. Анализ проводят в плазме или сыворотке. Если используют плазму, кровь должна быть собрана в пробирку, содержащую антикоагулянт (обычно гепарин); если требуется сыворотка, кровь собирают в пробирку, не содержащую добавок.

Информация, которую необходимо предоставить в сопроводительной карточке (направлении)

Так как принимаемые лекарства и болезни других органов могут повлиять на интерпретацию результатов, важно сообщить в направлении на анализ о принимаемых больным препаратах и имеющихся у него сопутствующих заболеваниях. Помимо диагностики функциональных нарушений щитовидной железы эти анализы используются для слежения за эффективностью терапии у пациентов с уже установленным диагнозом. В направлении важно отметить причину назначения анализа и дозу получаемого пациентом заместителя тироксина или анти тиреоидного препарата.

В лаборатории

На первом этапе обследования пациентов, у которых подозревается патология щитовидной железы, используют два теста.

- *Тиреотропный гормон (ТТГ)*. Это определение сывороточной концентрации гипофизарного гормона ТТГ.
- *Свободный тироксин (FT4)*. Этот тест заключается в измерении концентрации свободного тироксина (биологически активная фракция общего тироксина, на связанная с белком) в сыворотке / плазме крови.

Иногда используют и третий тест.

- *Свободный трийодтиронин (FT3)*. В данном случае в сыворотке / плазме определяют биологически активную фракцию (не связанную с белком) общего трийодтиронина.

До того как были разработаны высокоэффективные лабораторные методы определения минимальных (пикомолярных) концентраций свободных тиреоидных гормонов в крови, единственным методом оценки функции щитовидной железы было измерение концентрации общего (свободный + связанный с белком) Т4 (ТТ4) и общего Т3 (ТТ3). Хотя технически это несложно, эти анализы менее точно определяют функциональную активность железы, поскольку их результаты зависят от концентрации тиреоидсвязывающего белка (ТСБ) в плазме, которая варьирует и у здоровых людей, и у больных. Концентрация ТСБ не влияет на результаты измерения уровней свободных гормонов, что облегчает интерпретацию результатов. В большинстве лабораторий измеряют не только содержание FT4 и FT3, но и используют старые тесты (измерение концентраций ТТ4 и ТТ3), однако эта глава в основном посвящена обсуждению более современных тестов — определению свободных фракций гормонов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Референтные значения:

ТТГ — 0,3–4,5 мМЕ/л;

FT4 — 9–26 пмоль/л;

FT3 — 3,0–9,0 пмоль/л;

ТТ4 — 60–150 нмоль/л;

ТТ3 — 1,1–2,6 нмоль/л.

Термины, используемые при интерпретации результатов

Эутиреозидизм (эутиреоз)	— нормальная активность щитовидной железы.
Гипертиреозидизм (гипертиреоз)	— повышенная активность щитовидной железы.
Гипотиреозидизм (гипотиреоз)	— пониженная активность щитовидной железы.
Зоб	— увеличение щитовидной железы. В зависимости от причины зоб может быть признаком эутиреоза, гипертиреоза или гипотиреоза.
Тиреотоксикоз	— клинический синдром, который возникает при гипертиреозе, часто используют как синоним гипертиреоза.
Микседема	— клинический синдром, который возникает при тяжелом гипотиреозе.

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Повышенная активность щитовидной железы с увеличением продукции тиреоидных гормонов называется гипертиреозом. В большинстве случаев это следствие заболевания самой щитовидной железы — первичный гипертиреоз. Очень редко гипертиреоз возникает вследствие гиперстимуляции нормально функционирующей щитовидной железы из-за аномально высокой секреции ТТГ патологически измененным гипофизом — вторичный (центральный) гипертиреоз.

Точно так же сниженная активность щитовидной железы (гипотиреоз) чаще возникает при заболевании самой железы (первичный гипотиреоз), но может быть и результатом снижения продукции ТТГ гипофизом (вторичный, или центральный, гипотиреоз).

Первичный гипертиреоз

Наиболее распространенная причина (80% случаев) первичного гипертиреоза — болезнь Грейвса. Это аутоиммунное

заболевание неизвестной этиологии, поражающее 0,5–2% взрослой популяции и значительно более распространенное среди женщин [2]. Пациенты с только что поставленным диагнозом часто сообщают о наличии заболевания в семейном анамнезе, что, вероятно, свидетельствует о наследственной предрасположенности к развитию болезни Грейвса. Щитовидная железа при болезни Грейвса диффузно увеличена (диффузный зоб) и гиперактивна, что проявляется повышенной продукцией тиреоидных гормонов. Причина такой высокой активности — образование иммунной системой аномальных антител, которые действуют так же, как ТТГ, стимулируя щитовидную железу. Однако, в отличие от ТТГ, образование и действие антител продолжается несмотря на подъем уровня тиреоидных гормонов.

Три другие, менее распространенные причины — это токсическая аденома, многоузловой токсический зоб и подострый тиреоидит — в сумме составляют 20% случаев первичного гипертиреоза. Для токсической аденомы характерно наличие одного аномального узла в щитовидной железе, который автономно секретирует тиреоидные гормоны, а при многоузловом токсическом зобе у больного обнаруживается множество гиперфункциональных узлов. Причиной гипертиреоза при подостром тиреоидите служит выход тиреоидных гормонов из воспаленных фолликулярных клеток. Этот самоограничивающийся процесс сопровождается характерной болезненностью и слабостью, провоцируется вирусной инфекцией.

Обычно гипертиреоидная фаза сменяется гипотиреоидной, а процесс выздоровления может длиться много месяцев.

Из лекарств гипертиреоз чаще всего вызывает амиодарон. Но какова бы ни была причина болезни, первичный гипертиреоз характеризуется увеличением концентрации тиреоидных гормонов в крови, и это находит выражение во множестве объективных признаков и симптомов (табл. 10.1), что подтверждает важное значение гормонов щитовидной железы для организма в целом.

Так как увеличение продукции тиреоидных гормонов ограничивает секрецию ТТГ гипофизом (рис. 10.3), отличительная черта гипертиреоза — снижение уровня ТТГ в сыворотке / плазме. Измерение этого показателя — наиболее важный биохимический тест для оценки состояния больных

Таблица 10.1. Главные признаки и симптомы первичного гипертиреоза

Избыток тиреоидных гормонов вызывает усиление общего метаболизма, что проявляется следующими признаками и симптомами:

- потеря веса
- повышение аппетита
- непереносимость жары
- повышение потоотделения (теплая влажная кожа)
- учащение сердечных сокращений (тахикардия)
- сердцебиение
- диарея
- нервозность
- тревожность
- невозможность сконцентрироваться
- легкое дрожание рук
- «выпученные» глаза (экзофтальм)
- нарушения менструального цикла

с первичным гипертиреозом, потому что, как правило, диагноз можно исключить, если содержание ТТГ в норме.

При первичном гипертиреозе любой этиологии можно ожидать следующие результаты анализов:

- концентрация ТТГ в плазме / сыворотке всегда снижена (в тяжелых случаях не определяется);
- увеличение концентрации FT4 и FT3 в сыворотке;
- иногда при нормальном значении FT4 увеличен только показатель FT3 (Т3-тиреотоксикоз).

Вторичный (центральный) гипертиреоз

Это очень редкое состояние, при котором избыток продукции тиреоидных гормонов вызван неконтролируемой секрецией ТТГ вследствие заболевания (гиперактивности) гипофиза. Например, аномально высокое количество ТТГ секретируют опухоли гипофиза. В этих редких случаях щитовидная же-

леза нормально реагирует на аномальную стимуляцию. Типичные результаты анализов при вторичном гипертиреозе следующие:

- повышенная концентрация ТТГ в плазме / сыворотке;
- повышенная концентрация FT4 и FT3 в сыворотке.

Субклинический (мягкий) первичный гипертиреоз

Иногда при снижении концентрации ТТГ в плазме (индикатор первичного гипертиреоза) наблюдается нормальное или немного повышенное содержание FT4 и FT3 в плазме (что характерно для эутиреоза). Это значит, что повышения продукции тиреоидных гормонов достаточно для того, чтобы частично подавить синтез ТТГ, но не до такой степени, чтобы концентрации тиреоидных гормонов вышли за пределы референтных значений (обычно они находятся на верхней границе нормы). Как правило, такой гормональный статус не вызывает клинических признаков заболевания, поскольку концентрации тиреоидных гормонов не повышены, и потому состояние больных называется субклиническим (мягким) гипертиреозом. Однако это уже нельзя назвать нормой, это скорее переходное состояние от здоровью к гипертиреозу. У таких пациентов повышен риск развития гипертиреоза (болезнь Грейвса в отдаленном периоде); значит, им необходимо оценивать функцию щитовидной железы каждые 6–12 мес. Кроме того, очевидно, что субклинический гипертиреоз представляет собой фактор риска развития фибрилляции предсердий у пожилых людей [3] и остеопороза у женщин в постменопаузе [4]. Итак, при субклиническом гипертиреозе обычно:

- повышена концентрация ТТГ в сыворотке / плазме;
- нормальная концентрация FT4 и FT3 в сыворотке / плазме.

Первичный гипотиреоз

Первичным гипотиреозом страдает примерно 2–3% взрослого населения. Заболеваемость увеличивается с возрастом. Примерно 10% пожилых женщин страдают гипотиреозом. Это состояние больше распространено среди женщин; считается, что у одной из 10 женщин старше 45 лет гипотиреоз выражен

в большей или меньшей степени [5]. В большинстве случаев гипотиреоз — это результат медленно прогрессирующей аутоиммунной деструкции ткани щитовидной железы. Различают две основные формы первичного гипотиреоза: атрофический аутоиммунный тиреоидит и узловой аутоиммунный тиреоидит (другое название — тиреоидит Хашимото). В первом случае железа уменьшается в размерах и теряет функциональную активность, во втором случае железа увеличивается (зоб), но при этом ее функция нарушается. В обоих случаях у больных в сыворотке крови обнаруживаются деструктивные аутоантитела и происходит инфильтрация щитовидной железы клетками, участвующими в воспалительных реакциях. Их можно считать разными стадиями одного патологического процесса, в котором атрофия железы происходит на последних этапах заболевания.

Лечение первичного гипертиреоза связано в дальнейшем с повышенным риском развития гипотиреоза, так как при этом часто применяют разрушение ткани щитовидной железы путем операции или введения радиоактивного йода. Таким образом, это вторая наиболее частая причина возникновения первичного гипотиреоза.

Вызывать гипотиреоз могут некоторые лекарства, особенно литий (гл. 14).

Примерно 1 из 3500–4000 младенцев рождается с дефицитом тиреоидных гормонов (врожденный гипотиреоз), что обычно вызвано отсутствием или недоразвитием щитовидной железы. Без заместительной терапии гормонами в первые несколько недель жизни врожденный гипотиреоз ведет к тяжелым нарушениям роста и отставанию в умственном развитии (кретинизм). Это нарушение определяют в тесте Гатри, который знают медсестры, работающие с новорожденными, и акушеры.

В некоторых районах основная причина гипотиреоза — дефицит йода в пище.

Независимо от причины первичный гипотиреоз проявляется снижением продукции тиреоидных гормонов и симптоматикой, которая развивается вследствие этого дефицита (табл. 10.2). Нормальный ответ гипофиза на снижение продукции тиреоидных гормонов — повышение продукции ТТГ. Повышенная концентрация ТТГ в крови — самый важный диагностический признак первичного гипотиреоза. Действи-

Таблица 10.2. Главные признаки и симптомы первичного гипотиреоза

Дефицит тиреоидных гормонов вызывает замедление общего метаболизма, что проявляется следующими признаками и симптомами:

- увеличение веса,
- одутловатость лица, особенно под глазами,
- снижение аппетита,
- непереносимость холода,
- сухость кожи, сухие «безжизненные» волосы,
- редкие сердечные сокращения (брадикардия),
- запоры,
- сонливость,
- депрессия,
- замедление умственной деятельности,
- охриплость голоса.

тельно, на ранних стадиях болезни эта усиленная гипофизарная стимуляция может быть достаточной для поддержания в крови уровня тиреоидных гормонов, по крайней мере на нижней границе нормы.

Результаты анализов, которых можно ожидать при первичном гипотиреозе, следующие:

- концентрация ТТГ в сыворотке / плазме всегда повышена (обычно > 10 мМЕ/л);
- концентрация Т4 в сыворотке / плазме снижена (может быть на нижней границы нормы на ранних стадиях болезни).

Вторичный (центральный) гипотиреоз

Существует несколько очень редких форм гипотиреоза, которые возникают не в результате заболевания самой щитовидной железы, а из-за отсутствия ее адекватной стимуляции вследствие дефицита ТТГ. Это происходит из-за повреждения или болезни гипофиза. Повреждение гипоталамуса имеет тот же эффект. Результаты анализов крови, которые можно ожидать независимо от причины вторичного гипотиреоза, следующие:

- концентрация ТТГ в сыворотке / плазме снижена;
- концентрация FT4 в сыворотке / плазме снижена.

Субклинический гипотиреоз

Относительно часто увеличение концентрации ТТГ в сыворотке крови (индикатор первичного гипотериоза) ассоциируется с нормальными значениями FT4 (что характерно для эутиреоза). Это значит, что хотя щитовидная железа секретирует достаточно тиреоидных гормонов для поддержания их уровня в нормальных пределах, но этого оказывается мало для ингибирования секреции ТТГ до нормального уровня. Поэтому, несмотря на нормальную концентрацию тиреоидных гормонов, их синтез снижен. Поскольку такое состояние обычно не сопровождается клинической симптоматикой, его называют субклиническим (мягким) гипотиреозом. Это промежуточная стадия между нормой и гипотиреозом. У таких больных увеличен риск развития гипотиреоза в будущем, особенно если концентрация ТТГ > 10 мМЕ/л, поэтому им необходимо ежегодно проводить обследование щитовидной железы.

Влияние нетиреоидных заболеваний на показатели ТТГ, FT4 и FT3

Как правило, лабораторная диагностика гипотиреоза (независимо от степени его выраженности) не представляет серьезной проблемы, если пациент здоров во всех других отношениях. Но это сложно сделать, если у пациента какое-либо острое недомогание. В таком случае говорят об эутиреоидном патологическом синдроме (синдром псевдодисфункции щитовидной железы при соматической патологии), при котором показатели ТТГ, FT4 и FT3 временно выходят за нормальные границы. Щитовидная железа у этих больных в целом функционирует нормально, но острое заболевание влияет на показатели ее функциональной активности. Эутиреоидный патологический синдром отражает защитный адаптивный ответ организма на острое состояние или, возможно, на патологическое его следствие. В любом случае основная проблема в клинической практике заключается в том, что очень трудно отличить эутиреоидный патологический синдром от истинного заболевания щитовидной железы.

Таблица 10.3. Обзор типичных изменений функциональных тестов при заболеваниях щитовидной железы и нетиреоидных болезнях

Заболевания щитовидной железы	FT4	T3	TTT
<i>Первичный гипертиреоз</i> (тиреотоксикоз)	Повышен (иногда нормальный)	Повышен	Заметно снижен (может не обнаруживаться)
Часть причин: болезнь Грейвса			
Редкие причины:			
■ болезнь Пломмера (единичный токсический узел),			
■ токсический многоузловой зоб,			
■ подострый тиреоидит			
<i>Первичный гипотиреоз</i>	Снижен (может быть на нижней границе нормы на ранних стадиях или при легкой степени болезни)	Снижен (иногда нормальный)	Заметно повышен
Часть причин:			
■ болезнь Хашимото,			
■ лечение гипертиреоза			
Редкие причины:			
■ врожденные заболевания,			
■ дефицит йода (в некоторых районах мира часто)			
Нетиреоидные болезни			
<i>Вторичный гипертиреоз</i> (редок)	Повышен	Повышен	Повышен
Причина: гиперактивность гипофиза или гипоталамуса			
<i>Вторичный гипотиреоз</i> (редок)	Снижен	Снижен	Снижен
Причина: сниженная активность гипофиза или гипоталамуса			
<i>Эутиреоидный патологический синдром</i>	Нормальный (в особо тяжелых случаях может быть снижен)	Снижен	Нормальный (или повышен может быть временно снижен)
Может быть признаком любого острого или тяжелого заболевания, например рака, болезни печени, почечной недостаточности, обширной травмы или операции, обширных ожогов, тяжелой инфекции или голодания			

Примечание. Применение многих лекарств изменяет результаты анализов. Это оральные контрацептивы, кортикостероиды, пропранолол, карбамазепин, фенитоин, литий и амидарон.

Перечень острых заболеваний, которые могут вызывать эутиреоидный патологический синдром, включает острые инфекции (особенно сепсис), миокардиальные инфекции, злокачественные процессы, тяжелые травмы (в том числе хирургические) и многие другие состояния. Обычно этот синдром развивается у пациентов отделений интенсивной терапии.

Если состояние очень тяжелое, то могут изменяться все три тиреоидных показателя (прежде всего снижается уровень FT_3). Концентрация FT_4 может быть нормальной, сниженной или повышенной. Уровень ТТГ, как правило, не выходит за пределы нормы, но он также может быть увеличен или снижен — в зависимости от стадии заболевания (острая фаза или выздоровление).

Во время острого заболевания особенно трудно диагностировать субклинические формы поражений щитовидной железы. Единственный способ подтвердить или исключить предполагаемый диагноз — сделать повторные анализы после разрешения острого соматического заболевания.

Обзор изменений результатов функциональных тестов при заболеваниях щитовидной железы и при нетиреоидных заболеваниях содержит табл. 10.3.

МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Анализы, описанные выше, используют не только для диагностики заболеваний щитовидной железы, но и для проверки эффективности лечения у пациентов с уже установленным диагнозом.

Лечение гипертиреоза

Существует три возможных способа лечения больных гипертиреозом. Большинство пациентов получают антигипертиреозные препараты. В Великобритании чаще всего используют карбимазол, который подавляет продукцию тиреоидных гормонов. Ежедневный прием карбимазола в течение 12–18 мес. излечивает около половины пациентов. У тех, кому лекарственная терапия не показана или была безуспешной, применяют лечение радиоактивным йодом. Как и весь йод, поступающий в организм, радиоактивный концентрируется в щитовидной железе.

Здесь радиоактивность разрушает ее ткань. Третий способ лечения — хирургическое удаление тканей щитовидной железы (частичная тиреоидэктомия).

Цель терапии — снижение уровня тиреоидных гормонов до нормального (биохимический эутиреоз) и ликвидация, таким образом, симптоматики заболевания, т. е. достижение состояния клинического эутиреоза. Все виды терапии несут риск передозировки, которая вызывает гипотиреоз, так что мониторинг уровня гормонов во время и после лечения — это необходимая часть наблюдения за пациентами, которые лечились по поводу гипертиреоза. Дозу антитиреоидных препаратов подбирают в первом приближении по результатам определения сывороточной концентрации FT4. Концентрация ТТГ в сыворотке часто остается сниженной в течение 1–2 мес. после начала лечения, но затем возвращается к норме. Так как есть риск развития гипотиреоза в отдаленном периоде или возобновления гипертиреоза, для всех пациентов необходима по крайней мере ежегодная проверка уровня тиреоидных гормонов (FT4 и ТТГ).

Лечение первичного гипотиреоза

Единственный способ лечения первичного гипотиреоза — заместительная терапия таблетками тироксина, которые принимают ежедневно, обычно всю жизнь. Целью является повышение уровня тиреоидных гормонов (Т4 и Т3) до нормального. Это уменьшает аномально высокий уровень секреции ТТГ и ликвидирует симптоматику. Доза, необходимая для того чтобы достигнуть состояния биохимического и клинического эутиреоза, варьирует и может быть подобрана путем постепенного ее повышения с 4–6-недельными интервалами, учитывая результаты определения ТТГ в сыворотке крови. Цель терапии — достичь нормальных значений концентрации ТТГ. Если доза слишком низкая, симптомы гипотиреоза остаются; если слишком высокая, уровни Т3 и Т4 превышают норму, уровень ТТГ падает ниже нормального и у пациента развивается симптоматика гипертиреоза. Как только определена поддерживающая доза, при которой достигается состояние биохимического и клинического эутиреоза, она остается постоянной в течение жизни требуется только ежегодно проверять уровень гормонов в крови.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

За последние 10–20 лет стало очевидным, что у женщин во время беременности часто развивается гипотиреоз. В большинстве случаев он протекает субклинически (т. е. бессимптомно). Но независимо от наличия или отсутствия симптоматики гипотиреоз у беременных связан с повышенным риском самопроизвольного аборта, преэклампсии, преждевременных родов, послеродовых кровотечений и дистресса плода и новорожденного. Мозг плода развивается в основном в первом триместре беременности, его нормальное развитие обеспечивается адекватным количеством тиреоидных гормонов в крови матери. Даже небольшой дефицит тиреоидных гормонов в этот период угрожает нарушением интеллектуального развития ребенка и снижением его IQ.

Из-за того что недиагностированный субклинический гипотиреоз относительно распространен среди женщин детородного возраста и может оказывать неблагоприятное воздействие на организм матери и плода, а также из-за того, что это состояние хорошо поддается лечению (с помощью заместительной терапии тироксином), некоторые эксперты полагают, что все беременные женщины должны сдавать анализы на ТТГ/FT4.

В настоящее время такой всеобщий скрининг находится в стадии обсуждения. Однако рекомендуется [5,6], чтобы некоторые категории женщин проходили такое обследование при первом посещении врача по поводу наступившей беременности.

- Женщины, у которых в анамнезе или в семейном анамнезе есть заболевания щитовидной железы.
- Женщины, у которых имеется зоб или другие симптомы возможного заболевания щитовидной железы.
- Женщины с любыми аутоиммунными заболеваниями (например, диабет 1-го типа) в анамнезе.
- Женщины, у которых были самопроизвольные аборты или преждевременные роды.

Послеродовой тиреоидит — это довольно распространенное воспалительное заболевание щитовидной железы, которым

страдают около 5% женщин в первые месяцы после родов. Довольно часто это состояние остается нераспознанным, пока не наступает его вторая, гипотиреоидная, фаза. Любой признак гипотиреоза, в том числе депрессия, возникающая в течение года после родов, должен возбудить подозрения и стать поводом для проведения теста на ТТГ/ FT4. Хотя гипотиреоз самопроизвольно проходит, у женщин, перенесших его, повышается риск развития постоянного гипотиреоза в более поздние периоды жизни. Таким женщинам необходимо ежегодно проходить тест на ТТГ.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 15

Миссис Холлингсворт, 35-летняя воспитательница детского сада, в последние пять лет посещала участкового врача только во время двух нормально протекавших беременностей и ежегодных профилактических осмотров. Теперь она пришла с жалобами на чувство постоянной усталости и слабости, которое продолжается в течение нескольких месяцев, хотя она стала менее активной на работе и спит больше, чем обычно. Она рассказала доктору, что предполагает у себя наличие анемии из-за обильных менструальных кровотечений в последние несколько месяцев. Доктор обратил внимание на то, что эта прежде всегда оживленная женщина выглядит необычно угнетенной. Отвечая на вопросы, она сказала, что чувствовала подавленность, но объясняла это усталостью и надеялась, что «несколько таблеток железа» приведут все в порядок. Она также сообщила, что расстроена из-за увеличения массы тела несмотря на то, что ест меньше, чем обычно. Она почувствовала, что теряет аппетит. Увеличение массы тела было подтверждено сравнением ее нынешнего веса с тем, который был зарегистрирован при профилактических осмотрах. Хотя клинических признаков анемии не было, доктор назначил анализ крови на анемию, но взял кровь и для определения функциональной активности щитовидной железы.

Общий анализ крови не выявил отклонений от нормы, что исключило анемию как причину слабости.

Результаты анализов функциональной активности щитовидной железы:

FT4 — 8,0 пмоль/л;

ТТГ — 26 мМЕ/л.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

ВОПРОСЫ

1. Какие симптомы заставили врача назначить проверку функциональной активности щитовидной железы?
2. Нормальны ли результаты анализов?
3. О чем говорят эти результаты?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 15

1. Как и предполагал участковый врач после клинического осмотра, миссис Холлингсворт не страдает анемией, поэтому должно быть другое объяснение ее слабости и усталости. Усталость, депрессия, избыточные менструальные кровотечения и увеличение массы тела без повышения количества принимаемой пищи могут быть результатом дефицита тиреоидных гормонов, то есть гипотиреоза. Такое состояние часто встречается у женщин среднего возраста. Вид и тяжесть симптомов у пациентов с гипотиреозом широко варьируют, поэтому отсутствие других клинических признаков гипотиреоза не исключает диагноза.
2. Нет. Показатель FT4 уменьшен, концентрация ТТГ увеличена.
3. Результаты анализа подтверждают диагноз первичного гипотиреоза (табл. 10.3). Щитовидная железа миссис Холлингсворт производит недостаточно тиреоидных гормонов несмотря на повышенную секрецию ТТГ гипофизом; можно ожидать, что заместительная терапия тиреоидными гормонами даст эффект (если, конечно, повторный анализ подтвердит выявленные изменения функции щитовидной железы).

Цитируемая литература

1. Vanderpump, M. (2011) The epidemiology of thyroid disease, *British Medical Bulletin*, **99**: 39–51.
2. Leese, G., Flynn, R., Jung, R. et al. (2008) Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology audit and research study (TEARS), *Clinical Endocrinology*, **68**: 311–16.
3. Wilson, G. and Curry, R. (2005) Subclinical thyroid disease, *Am. Fam. Physician*, **72**: 1517–24.
4. Pilkat, K., Langgartner, J., Buettner, R. et al. (2007) Frequency and outcome of patients with non-thyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit, *Metabolism*, **56**: 239–44.

5. Guidelines Development Group (2006) UK guidelines for the use of thyroid function tests, available at: <http://www.british-thyroid-association.org/Guidelines/>
6. Ablovich, M., Amino, N., Barbour, L. et al. (2007) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: and endocrine society clinical practice guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**: S1–S47.

Дополнительная литература

- Carson, M. (2009) Assessment and management of patients with hypothyroidism, *Nursing Standard*, **23** (18): 48–56.
- Jones, D., May, K. and Geraci, S. (2010) Subclinical thyroid disease, *American J. Medicine*, **123**: 502–504.
- Капустин, J. (2010) Hypothyroidism: an evidence based approach to a complex disorder, *Nurse Practitioner*, **35** (8): 44–53.
- Lazarus, J. (2011) Thyroid function in pregnancy, *British Med. Bulletin*, **97**: 137–48.
- Lechan, R. (2008) The dilemma of the non-thyroidal illness syndrome, *Acta Biomed.*, **79**: 165–71.
- Todd, C. (2009) Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies, *Postgrad Med. J.*, **85**: 655–59.

Глава 11. **Функциональные печеночные пробы**

Основные вопросы

- Печень и желчевыводящие пути: анатомия и физиология
- Метаболизм и экскреция билирубина
- Альбумин — маркер процессов синтеза в печени
- Печеночные ферменты (АЛТ, ГГТ, АП) — маркеры повреждения печени
- Результаты лабораторных анализов при заболеваниях печени и желчевыводящих путей
- Желтуха у взрослых
- Желтуха у новорожденных

Эта глава посвящена определению пяти веществ, находящихся в плазме крови. Хотя они различаются структурно и функционально, мы рассматриваем их вместе, потому что обычно их определяют вместе в рамках диагностики патологии печени и называют функциональными печеночными пробами (ФПП). Основная цель использования ФПП — выявление пациентов с заболеваниями печени и билиарного тракта. Один или несколько этих показателей могут оставаться нормальными, в зависимости от того, каким именно заболеванием печени или желчевыводящих путей страдает пациент, но крайне маловероятно, что все они будут нормальными у пациента с такой патологией. Таким образом, комбинация пяти печеночных функциональных проб позволяет более надежно выявить заболевание печени, чем каждый анализ в отдельности. Ни один из этих пяти анализов не является специфичным для

заболеваний печени; существует много других болезней, при которых они могут отклоняться от нормы.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Печень

Печень — самый большой орган нашего тела, весящий около 2 кг. Она расположена в правом подреберье и защищена нижней частью грудной клетки (рис. 11.1 а). Более узкая левая доля печени пальпируется у края реберной дуги и проходит над желудком. Цвет органа красно-коричневый вследствие обильного кровоснабжения. Каждую минуту печень получает около 30% крови от общего сердечного выброса из двух источников — воротной вены и печеночной артерии. Вещества, образовавшиеся в результате переваривания пищи в желудочно-кишечном тракте, поступают в печень с кровью через воротную вену, а кровь, содержащая кислород, — через печеночную артерию. Кровь покидает печень через печеночные вены, впадающие в нижнюю полую вену, и возвращается в сердце (рис. 11.1 б).

Сложную деятельность печени в организме человека можно охарактеризовать, перечислив три ее основные взаимосвязанные функции:

- метаболическую,
- синтетическую,
- экскреторную.

Клетки печени, гепатоциты, играют центральную роль в метаболизме углеводов, белков и жиров пищи, вот почему продукты их переваривания поступают в печень по воротной вене. Большая доля глюкозы, которая образуется из углеводов, поступающих в организм с пищей, хранится в гепатоцитах в виде гликогена, пока в ней не возникает потребность. Эти запасы гликогена мобилизуются между приемами пищи, если глюкозы недостаточно. Во время голодания, когда запасы гликогена истощены, печень способна превращать аминокислоты белков, поступивших с пищей, и собственных белков организма в глюкозу. Благодаря этим механизмам печень играет важную роль в регуляции концентрации глюкозы в крови.

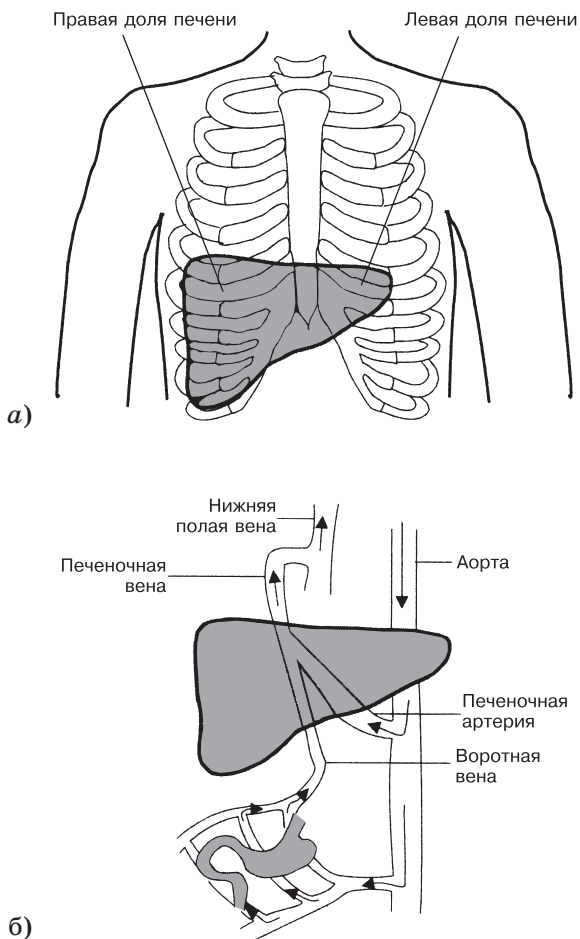


Рис. 11.1. (а) Локализация печени; (б) Печеночная циркуляция

Аминокислоты из пищи расходятся в печени при синтезе различных белков, поступающих в кровь, в частности альбумина. Жизненно важный процесс свертывания крови зависит от печеночного синтеза специфических белков — так называемых факторов свертывания. Мочевина, конечный продукт метаболизма аминокислот, синтезируется в печени, а затем переносится кровью в почки, откуда выделяется с мочой.

Печень играет главную роль в метаболизме пищевых жиров (липидов) благодаря синтезу липопротеинов, необходимых для транспорта жиров, в том числе холестерина и триглицеридов. Синтез желчных кислот из холестерина — еще один пример участия печени в метаболизме липидов, демонстрирующий в то же время экскреторную функцию этого органа.

Образование желчи, билиарный тракт

В печени образуется желчь — водянистая желто-зеленая жидкость с щелочной реакцией, состоящая преимущественно из желчных кислот, синтезируемых из холестерина. Желчные кислоты требуются для всасывания пищевых липидов, и для выполнения этой функции они должны попасть в составе желчи в тонкий кишечник. Желчь участвует также в экскреции лекарственных веществ и побочных продуктов метаболизма, которые не могут выводиться из организма с мочой. Таким образом, образование желчи необходимо для осуществления печенью экскреторной функции.

Желчь синтезируется в гепатоцитах и секретируется из них по системе микротрубочек, называемых желчными канальцами, которые объединяются в более крупные внутрипеченочные желчные протоки. Эти протоки в свою очередь образуют еще более крупные протоки, выводящие желчь за пределы печени (внепеченочные). Уже вне печени правый и левый желчные (печеночные) протоки соединяются в общий желчный проток, впадающий в двенадцатиперстную кишку. Панкреатический проток, по которому в кишечник поступает пищеварительный сок, объединяется с общим желчным протоком в нескольких сантиметрах от впадения последнего в двенадцатиперстную кишку, так что желчь и пищеварительный сок поджелудочной железы поступают в кишечник вместе.

Синтез желчи в печени идет постоянно (ежедневно образуется около 500 мл). Между приемами пищи, когда нет необходимости в переваривании, поступление желчи (и панкреатического сока) блокируется с помощью закрытия сфинктера Одди, расположенного в месте впадения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку. Когда сфинктер закрыт, желчь накапливается в желчном пузыре, который связан с общим желчным протоком через пузырный проток. При переваривании пищи сфинктер открывается и желчь начинает

поступать из желчного пузыря через пузырный и общий желчный протоки в дуоденальный просвет. Билиарный тракт представляет собой систему, собирающую желчь из гепатоцитов и поставляющую ее к месту действия — в двенадцатиперстную кишку. Он состоит из мелких внутripеченочных протоков, более крупных внепеченочных протоков, желчного пузыря, общего желчного протока и сфинктера Одди.

Хотя основной компонент желчи — желчные кислоты, но в ее составе обнаруживаются и некоторые другие вещества. Желчь — это жидкость со сложным химическим составом, содержащая разные метаболиты, которые в дальнейшем выводятся с фекалиями. Важное место среди них занимает билирубин — побочный продукт распада гемоглобина.

Билирубин

Многие пациенты, страдающие болезнями печени, имеют желтую окраску кожи и слизистых оболочек, раньше всего заметную на конъюнктивах глаз. Этот клинический признак называется желтухой, которая, как станет ясно в дальнейшем, наблюдается не только при заболеваниях печени. Желтуха возникает из-за аномально высокой концентрации в крови желтого пигмента билирубина.

Основная часть из 250–300 мг билирубина, образующегося ежедневно у здоровых людей, представляет собой продукт катаболизма гемоглобина — белка эритроцитов, транспортирующего кислород (рис. 11.2). В конце своего 120-дневного существования эритроциты удаляются из общей циркуляции селезенкой и другими отделами ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Она наряду с другими компонентами включает специализированные клетки печени (клетки Купфера), которые тоже участвуют в удалении эритроцитов. В РЭС гемоглобин, высвободившийся из отживающих эритроцитов, расщепляется на составные части — гем и глобин. Гем превращается в билирубин, который затем прочно связывается с альбумином и транспортируется с кровью к печени для экскреции в составе желчи. Перед поступлением в клетки печени билирубин высвобождается из комплекса с альбумином. Поскольку билирубин не растворяется в воде, для его выведения с желчью он должен сначала стать водорастворимым. Это происходит в гепатоцитах в процессе конъюгации

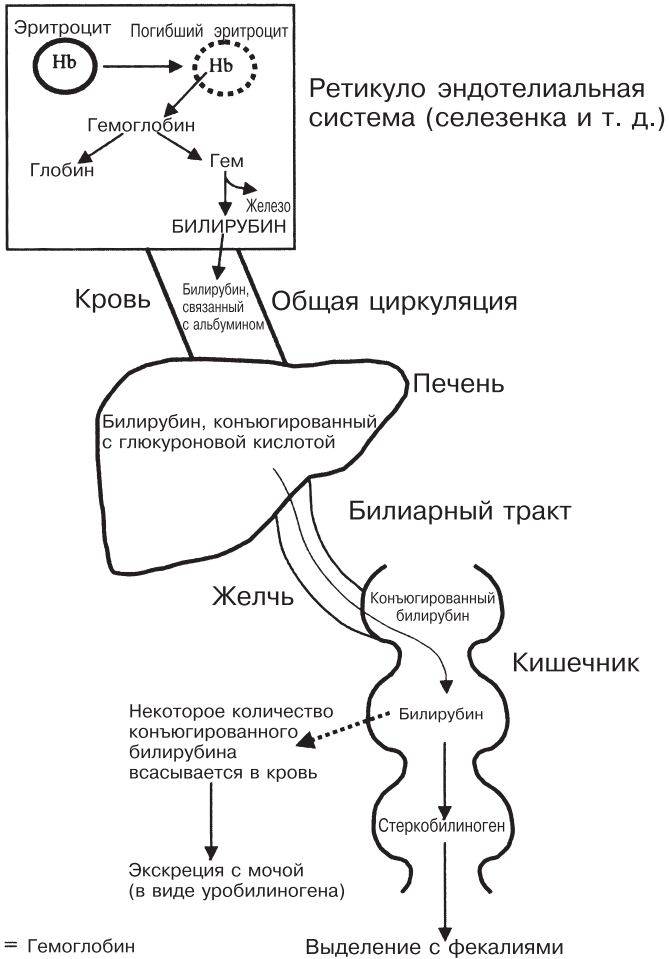


Рис. 11.2. Образование и выведение билирубина

с глюкуроновой кислотой. Образующийся конъюгированный билирубин секретируется из гепатоцитов в желчные каналцы и с желчью попадает из печени в двенадцатиперстную кишку. Под действием нормальной микрофлоры кишечника там происходит деконъюгация комплексов билирубин–глюкуроновая кислота, а затем — превращение билирубина в коричневый пигмент, называемый стеркобилиногеном,

который затем метаболизируется до стеркобилина. Эти конечные продукты распада билирубина практически полностью выводятся из организма с фекалиями. Незначительная часть стеркобилиногена при прохождении через кишечник реабсорбируется в кровь. Далее основная часть всосавшегося вновь стеркобилиногена повторно попадает в печень и кишечник, но в небольших количествах экскретируется с мочой в виде уробилиногена.

Билирубин, который в норме находится в плазме/сыворотке крови и определяется в лабораториях, состоит из двух фракций — конъюгированного и неконъюгированного билирубина. У здоровых людей большая часть билирубина находится в неконъюгированной форме. Это билирубин, который связан с белком (альбумином) и переносится кровью в печень для экскреции. Конъюгированный билирубин — это такая его форма, которая выделяется (экскретируется) печенью в кишечник. Хотя почти весь конъюгированный билирубин поступает с желчью в желудочно-кишечный тракт и выводится с фекалиями, его небольшая часть попадает в кровь из гепатоцитов, желчных канальцев или кишечника. При проведении обычного лабораторного теста определяют общую концентрацию билирубина, т. е. сумму конъюгированного (80–90%) и неконъюгированного (10–20%) билирубина. Различие между конъюгированным и неконъюгированным билирубином имеет важное значение при дифференциальной диагностике желтухи, так как в зависимости от ее причины может быть увеличена либо одна, либо другая фракция билирубина. В большинстве лабораторий определяют не только концентрацию общего, но и концентрацию конъюгированного билирубина в тех редких случаях, когда это необходимо.

Альбумин

Плазма крови содержит смесь многих белков, каждый из которых выполняет свою функцию. Среди них можно выделить белки, необходимые для борьбы с инфекцией (иммуноглобулины, или антитела), ферменты, факторы свертывания крови, специфические транспортные белки и др. Больше всего в плазме белка альбумина — 40–60% всех белков. В клинических лабораториях обычно определяют именно этот белок плазмы.

Как большинство других белков, находящихся в плазме, альбумин синтезируется в печени из аминокислот. Он выполняет две главные функции. Первая из них транспортная. Многие нерастворимые в воде вещества могут транспортироваться кровью только связанными со специфическими белками. Альбумин один из таких белков, он необходим для транспорта билирубина и свободных жирных кислот. Примерно половина кальция, находящегося в плазме, связана с альбумином и переносится им в физиологически неактивной форме, так же как и многие лекарства.

Другая важная функция альбумина — поддержание объема циркулирующей плазмы. Присутствуя в плазме в больших количествах, альбумин вносит самый значительный вклад в поддержание ее осмотического давления. Осмотическое давление препятствует стремлению жидкости просочиться из капилляров в окружающие интерстициальные пространства, что обусловлено давлением крови внутри сосудов. Отек (который внешне выглядит как припухлость) — термин, используемый для описания избыточного накопления жидкости в интерстициальном пространстве. Это происходит, например, если концентрация альбумина в плазме, а следовательно, и осмотическое давление падают ниже нормы.

Внутривенное введение раствора альбумина может быть назначено для восстановления объема плазмы пациентам с обширной травмой, ожогами или клиническим шоком.

Гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза и щелочная фосфатаза

ГГТ, АлАТ и ЩФ — это ферменты. Они находятся в клетках печени и билиарного тракта, где каждый из них катализирует специфическую метаболическую реакцию. В плазме крови они не функционируют, а то минимальное количество, которое там определяется в норме (по сравнению с содержанием внутри клеток), попадает туда при физиологическом течении клеточного цикла. При запрограммированной гибели клеток их содержимое попадает в плазму. Активная гибель множества гепатоцитов или клеток билиарного тракта приводит к попаданию этих внутриклеточных ферментов в кровь и, соответственно, к увеличению их уровня.

Если бы источником этих ферментов была только печень, повышение их уровня всегда указывало бы на повреждение печеночных клеток. В действительности, хотя ГГТ, АлАТ и ЩФ часто называют печеночными ферментами, они присутствуют и в других тканях; повреждение этих тканей (или заболевание, затрагивающее их) тоже может быть связано с высокой сывороточной концентрацией ГГТ, АлАТ и ЩФ. Наиболее значительный внепеченочный источник ГГТ — поджелудочная железа. Аланинаминотрансфераза помимо печени присутствует в почках, миокарде и скелетных мышцах, хотя и в меньшей концентрации. Щелочная фосфатаза локализуется также в костях, тканях кишечника и в плаценте.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия крови

Кровь можно брать в любое время. Однако важно не откладывать ее отправку в лабораторию более чем на несколько часов для своевременного отделения сыворотки или плазмы от клеток.

Требования к пробе

Требуется около 5 мл венозной крови. Кровь следует собирать в простую пробирку без всяких добавок, если для определения показателей используют сыворотку, и в пробирку, содержащую антикоагулянт гепарин литий, если используют плазму. Ложно высокий уровень альбумина может быть получен, если оставить жгут более чем на 1–2 мин перед взятием крови. По возможности следует избегать применения жгута. Под воздействием искусственного или солнечного света билирубин медленно разрушается, что приводит к получению ложно низких результатов. Чтобы снизить такое воздействие, следует защищать образцы крови от света до и во время их транспортировки в лабораторию.

Определение содержания билирубина у новорожденных

По причинам, которые будут изложены ниже, новорожденные (особенно недоношенные) дети часто нуждаются в наблюдении за концентрацией билирубина. В этих случаях определяют только уровень билирубина, поэтому необходимо брать всего 0,5 мл крови или даже меньше. Капиллярную кровь получают из пятки малыша (гл. 2). Особое внимание требуется, чтобы избежать гемолиза во время взятия крови, поскольку такие образцы непригодны для оценки уровня билирубина. При определении билирубина у новорожденных для хранения крови применяют специальные темные пластиковые контейнеры.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы:

сывороточный/плазменный билирубин — < 21 мкмоль/л;

сывороточный/плазменный альбумин — $35-50$ г/л.

Методы, используемые для определения активностей АлАТ, ГГТ и ЩФ, варьируют в разных лабораториях, каждый метод имеет свои нормальные показатели. Поэтому было бы неправильно указывать здесь даже приблизительные нормальные значения уровня ферментов. При интерпретации результатов всегда используйте нормы, которые предоставляет местная лаборатория. Единицей измерения всех ферментов служит международная единица (МЕ, UE), а результат выражается в МЕ на литр плазмы/сыворотки (МЕ/л). Активность ЩФ в плазме зависит от возраста: у детей и молодых людей она выше, чем у взрослых. Лаборатории обычно дают значения нормальных уровней ЩФ для каждой возрастной группы. При интерпретации результатов важно принимать во внимание возраст пациента. Присутствие ЩФ в тканях плаценты обуславливает повышение ЩФ у беременных.

Причины роста концентрации билирубина — желтуха

Концентрация билирубина в сыворотке отражает разницу между его продукцией при нормальном разрушении эритроцитов и его выведением с желчью печенью. Аномально высокий уровень сывороточного билирубина обнаруживают при следующих патологических состояниях.

- Заболевания, при которых скорость продукции билирубина в печени превышает темпы его метаболизации в печени и выведения из организма. В результате билирубин накапливается в крови. Это происходит при гемолитической анемии, характеризующейся усилением гибели эритроцитов и, следовательно, активацией катаболизма гемоглобина и образования билирубина. При этом печень и билиарный тракт функционируют нормально, т. е. желтуха может наблюдаться и при отсутствии патологии печени. Желтуха, которая возникает при этом, называется гемолитической и обусловлена увеличением концентрации неконъюгированного билирубина.
- Болезни, при которых билирубин синтезируется с нормальной скоростью, но в результате патологических процессов в печени затрудняется его дальнейшая метаболизация. Это наблюдается исключительно при заболеваниях печени. Такая желтуха называется гепатоцеллюлярной (печеночной) и обусловлена увеличением концентрации конъюгированного билирубина.
- Заболевания, при которых скорость синтеза и метаболизма билирубина в норме, а его выведение из организма ограничено из-за патологии билиарного тракта (либо внутри печени, либо в других местах по ходу тракта между печенью и двенадцатиперстной кишкой). Для таких расстройств характерен холестаз — затруднение оттока желчи. Эта желтуха называется холестатической, или obstructивной, и обусловлена увеличением концентрации конъюгированного билирубина.

Гемолитические анемии вызывают лишь незначительное увеличение концентрации билирубина, редко выше 70 мкмоль/л. Важное исключение — гемолитическая болезнь

новорожденных (см. ниже). Так как печень работает нормально, остальные функциональные пробы не изменяются.

Более высокий уровень сывороточного билирубина служит признаком заболевания, связанного с повреждением печеночных клеток и, следовательно, с нарушением конъюгации и экскреции билирубина. Например, острое воспаление печени (острый гепатит), возникающее в результате вирусной инфекции (табл. 11.1), или злоупотребление алкоголем (алкогольный гепатит) проявляются повышением уровня билирубина. Наиболее высокие концентрации (часто больше 300 мкмоль/л) наблюдаются на 10-й день после появления симптомов заболевания. В течение 4–8-недельного периода выздоровления содержание билирубина постепенно возвращается к нормальному уровню. В некоторых случаях воспаление полностью не проходит, становится хроническим и прогрессивно деструктивным. Для описания таких случаев используют термин «хронический активный гепатит», при этом уровень билирубина может быть высоким, хотя и не в такой степени, как при остром гепатите. На ранних стадиях цирроза (необратимое заболевание, наиболее часто вызванное длительным употреблением алкоголя или вирусным гепатитом) концентрация билирубина может оставаться нормальной, но повышается в случае многолетнего прогрессирования болезни, приводящего к печеночной недостаточности. Метастазы рака в печень часто приводят к повышению уровня билирубина уже на поздних стадиях; у таких пациентов желтуха — плохой прогностический признак.

Обструкция желчных протоков с последующим ограничением экскреции конъюгированного билирубина вызывает увеличение его содержания в сыворотке крови. Она может осложнять течение желчнокаменной болезни, если желчные камни закупоривают пузырный или общий желчный проток. Нечто подобное происходит при злокачественных новообразованиях в билиарном тракте или головке поджелудочной железы. В этих случаях неопластический процесс вызывает обструкцию желчных протоков, что находит выражение в очень высокой концентрации билирубина в крови.

Таблица 11.1. Вирусы, вызывающие гепатит и изменения результатов функциональных печеночных проб

	Вирус гепатита А	Вирус гепатита В	Вирус гепатита С	Вирус гепатита D	Вирус гепатита E	Вирус гепатита G
Относительное значение как причины гепатита (в Вели-кобритании)*	Наиболее частая причина вирусного гепатита; встречается в 40% случаев	Частая причина вирусного гепатита; встречается в 35% случаев	Менее частая причина вирусного гепатита; встречается в 15% случаев	Встречается только в ассоциации с вирусом гепатита В, следовательно никогда не вызывает гепатита	Редок. Случай всегда связан с поездками в районы, где этот вирус эндемичен (например, Дальний Восток, Индия)	Открыт недавно; полагают, что может вызывать некоторые случаи гепатита
Способ передачи, факторы риска	Фекально-оральный путь, близкий личный контакт, употребление пищи или воды, зараженной вирусом	Поступает в организм с зараженной кровью. Может передаваться половым путем. Подвержены риску лица, получающие инъекции, и работники здравоохранения	Как при гепатите В. Передача половым путем имеет меньшее значение. Переживание крови ви до 1993 г. было фактором риска	Как при гепатите В	Фекально-оральный путь; употребление зараженной пищи и воды в эндемичных районах	Передается с инфицированной кровью, как вирусы гепатита В, С и D. Переживание крови является до-полнительным фактором риска, если кровь не была проверена

Окончание табл. 11.1 см. на след. странице

	Вирус гепатита А	Вирус гепатита В	Вирус гепатита С	Вирус гепатита D	Вирус гепатита E	Вирус гепатита G
Симптомы острой инфекции	Инфекция не всегда проявляется симптомами, особенно в детстве. Когда они есть, это напоминает простудное заболевание с лихорадкой и генерализованной болью. За этим в течение нескольких дней могут быть тошнота и рвота, боль в животе, усталость, в том числе очень выраженная. В целом гепатит А проявляется менее тяжелой симптоматикой. У большинства пациентов симптомы постепенно исчезают в течение 6–8 нед. Редко острый вирусный гепатит заканчивается печеночной недостаточностью					
Отдаленные последствия инфекции: прогрессирующее в хроническое заболевание печени (хронический активный гепатит, цирроз) или рак печени	Нет отдаленных последствий	У 5–10% развивается хронический гепатит. У некоторых из них впоследствии развивается рак печени	Часты. У 70% развивается хроническое заболевание печени с риском цирроза или рака. Обычно через десятилетия после инфицирования	Риск развития хронического заболевания печени выше, если больной инфицирован кроме вируса гепатита В вирусом гепатита D	Нет отдаленных последствий	В настоящее время неизвестны

Повышением концентрации билирубина проявляются некоторые наследственные дефекты его метаболизма, но они довольно редки, за исключением синдрома Жильбера. Это доброкачественное состояние, поражающее около 5% населения, обычно обнаруживают случайно при анализе крови. Единственная аномалия — небольшое увеличение уровня билирубина, которое редко превышает 70 мкмоль/л.

Желтуха новорожденных

У всех детей при рождении повышено содержание билирубина, которое продолжает расти в течение первой недели жизни, вызывая желтуху у 60% доношенных и 80% недоношенных новорожденных. В подавляющем большинстве случаев это так называемая физиологическая желтуха. В ее развитие вносят вклад два фактора. Во-первых, сразу после рождения происходит усиленная деструкция эритроцитов и, следовательно, увеличивается концентрация билирубина. Кроме того, к этому времени метаболические возможности печени проявляются еще не в полной мере и она не способна осуществлять конъюгацию билирубина такими темпами, чтобы уравновесить его усиленную продукцию. Физиологическая желтуха — явление временное: на 3–4-й день уровень билирубина повышается до 200–250 мкмоль/л, а затем в течение нескольких дней снижается до нормы. Если длительность желтухи более 10–14 дней после рождения или уровень билирубина выше 250 мкмоль/л, то желтуху нельзя считать физиологической («нормальной»). Наиболее частая причина персистирующей желтухи — грудное вскармливание; до трети естественно вскармливаемых младенцев страдают такой желтухой (ее называют еще желтухой грудного молока) до 12 недель. Более серьезные причины включают гемолитическую болезнь новорожденных (ГБН), которая обсуждается в гл. 20, гипотиреоз, который обсуждается в гл. 23, неонатальный гепатит, атрезию желчных протоков и некоторые достаточно редкие наследственные дефекты метаболизма билирубина.

Причины отклонения от нормы концентрации альбумина

Так как альбумин синтезируется в печени, можно ожидать, что ее заболевания всегда связаны с отклонением уровня этого белка от нормы. Это не так. Уровень альбумина снижен только при хронических болезнях печени (цирроз) и печеночной недостаточности, но обычно остается нормальным, если заболевание протекает остро и быстро разрешается (острый гепатит). Уровень альбумина может быть низким при состояниях, которые не относятся к патологии печени. Неадекватное поступление с пищей аминокислот, необходимых для синтеза альбумина, служит причиной его низкого уровня при плохом питании и плохом всасывании. Аномальные потери альбумина организмом также приводят к снижению его концентрации. Например, потеря альбумина с мочой сопровождается его низкой сывороточной концентрацией при болезнях почек (при нефротическом синдроме). Содержание альбумина часто снижено у пациентов с обширными ожогами из-за потери белка через кожу.

Уровень гидратации хотя и не затрагивает общее количество альбумина в организме, приводит к изменению его концентрации в крови. У обезвоженных пациентов уровень альбумина повышен, а у гипергидратированных, напротив, ниже нормального.

Причины отклонений от нормы активности ферментов

Аланинаминотрансфераза

Самый высокий уровень АЛАТ (в отдельных случаях превышающий нормальные показатели в 50 и даже 100 раз) наблюдается при заболеваниях, связанных с острым массивным некрозом печеночных клеток. При остром вирусном гепатите, например, гибель гепатоцитов вызывает подъем уровня АЛАТ в первые несколько дней после появления симптомов, обычно до развития желтухи. По мере стихания болезни, в последующие 6–8 нед., активность АЛАТ постепенно возвращается к норме. Сходная картина сопровождает гибель печеночных клеток,

которая происходит вследствие острой недостаточности кровообращения (кардиогенный шок) и при действии гепатотоксических веществ (например, при передозировке парацетамола уровень АлАТ может превышать нормальный в 100 раз). Персистирующее умеренное повышение уровня АлАТ (в 10 раз) предполагает развитие хронического заболевания печени. Хронический гепатит, цирроз, первичный или вторичный рак печени — примеры заболеваний, обычно связанных с таким умеренным повышением активности АлАТ. При заболеваниях, связанных с обтурацией желчных путей (желчные камни), этот показатель нормальный или слегка повышен.

Довольно часто обнаруживается изолированное увеличение уровня АлАТ средней степени — примерно в 5 раз выше верхнего предела нормы. При этом результаты других печеночных тестов остаются нормальными. Причиной подобного повышения уровня АлАТ может быть хронический гепатит С или лекарственное поражение печени, но чаще всего это следствие неалкогольного жирового гепатоза. Неалкогольный жировой гепатоз (НЖГ) характеризуется аномальным накоплением жира в печени вследствие тучности и связанного с ней метаболического синдрома. Некоторые пациенты страдают одновременно диабетом 2-го типа и жировым гепатозом. Увеличение среди населения количества тучных людей обусловило значительный рост заболеваемости диабетом, а также ассоциированного с ожирением НЖГ, которое у некоторых пациентов прогрессирует в цирроз, рак или печеночную недостаточность. В настоящее время НЖГ — наиболее распространенная причина увеличения уровня печеночных ферментов; по оценкам, она встречается примерно у 30% людей, живущих в развитых странах, в том числе в Великобритании [1]. Так как НЖГ на ранних стадиях протекает бессимптомно и обнаруживается только при проведении функциональных печеночных тестов или при биопсии печени, большинство случаев этого заболевания остаются недиагностированными.

Гамма-глутамилтрансфераза

Активность ГГТ повышается (обычно примерно в 5 раз по сравнению с нормальным уровнем) при всех видах заболеваний печени и билиарного тракта (острые и хронические гепатиты, цирроз, обтурационная желтуха и т. д.). Этот анализ

может помочь в идентификации пациентов с болезнями печени и билиарного тракта, но не очень информативен при установлении истинной природы заболевания. Определение активности ГГТ может использоваться при ведении пациентов с болезнями печени, вызванными алкоголизмом. В отличие от двух других печеночных ферментов, продукция ГГТ запускается алкоголем, так что если пациент употребляет алкоголь, активность ГГТ повышена, даже если отсутствует повреждение печени. Уровень фермента возвращается к норме по мере прекращения злоупотребления алкоголем. Если показатель у алкоголиков остается постоянно повышенным, высока вероятность того, что они продолжают употреблять алкоголь или что имеется повреждение печени (алкогольный гепатит или цирроз). Однако результаты теста не являются абсолютным доказательством, так как у 30% лиц, злоупотребляющих алкоголем, ГГТ остается в пределах нормальных значений. Кроме того, злоупотребление алкоголем не единственная причина повышения ГГТ. Увеличение уровня ГГТ — это еще и признак НЖГ, который по определению развивается у лиц, не злоупотребляющих алкоголем.

Продукция ГГТ индуцируется также некоторыми лекарствами, включая фенитоин, фенобарбитал, трициклические антидепрессанты и парацетамол. У всех пациентов, принимающих эти и некоторые другие лекарства, можно ожидать небольшого повышения активности ГГТ, при этом нет оснований предполагать наличие какого-либо заболевания печени. Заболевания поджелудочной железы (например, острый панкреатит) обычно также проявляются повышением уровня ГГТ; небольшое его повышение иногда отмечают у больных диабетом.

Щелочная фосфатаза

Уровень ЩФ может быть повышен при заболеваниях печени или билиарного тракта и при болезнях костей. Среди болезней печени и билиарного тракта самый высокий уровень ЩФ наблюдается при препятствии оттоку желчи (желчные камни в общем желчном протоке, рак головки поджелудочной железы). Уровень ЩФ обычно повышен при циррозе и раке печени (в том числе при метастазах). При остром гепатите активность ЩФ обычно лишь слегка повышена или даже может оставаться нормальной.

Щелочная фосфатаза присутствует в высокой концентрации в остеобластах костей. Функция этих клеток — формирование и постоянное обновление костной ткани. Любое состояние, связанное с повышением активности остеобластов, проявляется повышенным уровнем ЩФ в крови. Высокая активность остеобластов связана с ростом и формированием костей, что обуславливает повышенный уровень ЩФ в крови у детей. Некоторые заболевания костей связаны с аномально высокой активностью остеобластов. Среди них болезнь Педжета, приводящая к деформации костей и обычно диагностируемая в среднем возрасте, а также остеомаляция (рахит) у детей, вызванная прежде всего дефицитом витамина D. Болезнь Педжета характеризуется особенно высокими уровнями ЩФ в плазме. Также высокая концентрация ЩФ часто обнаруживается во время срастания переломов костей при формировании новой костной ткани. Наконец, активность ЩФ повышается у пациентов с опухолями костей (как первичных, так и вторичных). Первичные опухоли часто метастазируют в кости. Повышение уровня ЩФ при раке — плохой прогностический признак, так как означает распространение опухоли за пределы первичного очага.

Лекарства и функциональные печеночные пробы

Повреждение печени может быть вызвано приемом многих лекарственных средств, включая некоторые антибиотики (особенно применяемые для лечения туберкулеза), парацетамол, аспирин, некоторые антидепрессанты, цитотоксические препараты и т. д. По некоторым оценкам, 10% случаев желтухи среди пациентов больниц возникают в результате лекарственной терапии. Когда необходимо определить причину аномально высокого уровня билирубина, АлАТ, ГГТ или ЩФ, важно знать, какие препараты принимает больной. Главные причины аномального изменения уровней билирубина и альбумина представлены в табл. 11.2, а причины повышения активности АлАТ, ГГТ и ЩФ указаны в табл. 11.3.

Таблица 11.2. Наиболее распространенные причины отклонения от нормы уровней билирубина, альбумина и активности печеночных ферментов в крови

Повышение уровня билирубина	Снижение уровня альбумина
<p>Неспособность печеночных клеток к конъюгации и экскреции конъюгированного билирубина:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ острый / хронический гепатит ■ цирроз ■ токсическое повреждение клеток печени (передозировка парацетамола и т. д.) ■ первичный билиарный цирроз ■ метастазы рака в печень ■ первичный рак печени ■ сердечная недостаточность <p>Затруднение оттока желчи из-за закупорки желчевыводящих путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ желчные камни в общем желчном протоке ■ рак головки поджелудочной железы <p>Повышенное образование билирубина из-за ускоренного разрушения эритроцитов:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ гемолитические анемии <p>У новорожденных высокий уровень билирубина может быть обусловлен:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ физиологической желтухой (встречается часто у недоношенных детей и детей, находящихся на грудном вскармливании) ■ болезнью печени (редко) ■ наследственными нарушениями обмена веществ (редко) (синдром Жильбера) 	<p>Неспособность к синтезу нормальных количеств альбумина:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ любые хронические болезни печени (цирроз, хронический гепатит) ■ неправильное питание ■ болезни, связанные с нарушением всасывания (болезнь Крона) <p>Потеря альбумина с мочой:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ нефротический синдром ■ хроническая почечная недостаточность <p>Поступление альбумина из плазмы в интерстициальные пространства (уровень общего альбумина остается нормальным):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ любые тяжелые острые заболевания или поражения тканей (часто после оперативных вмешательств) <p>Уровень альбумина изменяется в зависимости от гидратации: повышается при дегидратации и снижается при гипергидратации</p>

Таблица 11.3. Наиболее распространенные причины отклонения от нормы активности печеночных ферментов в крови

Повышение уровня АЛАТ	Повышение уровня ЩФ	Повышение уровня ГГТ
<p>Заметное повышение (в 50 раз по сравнению с нормальным уровнем) при всех состояниях, связанных с гибелью клеток печени:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ острый вирусный гепатит ■ острый токсический гепатит, например, из-за передозировки парацетамола ■ острая печеночная недостаточность вследствие нарушения кровообращения (шок) 	<p><i>Болезни печени и билиарного тракта</i></p>	<p><i>Болезни печени и билиарного тракта:</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Наивысший уровень (в 5 раз по сравнению с нормальными показателями) наблюдается при обтурации желчных протоков: <ul style="list-style-type: none"> ■ желчные камни в общем желчном протоке ■ рак головки поджелудочной железы ■ первичный билиарный цирроз ■ первичный рак печени ■ метастазы рака в печень 	<p>Умеренно повышенный уровень (в 3 раза по сравнению с нормальными показателями) может быть признаком любого острого или хронического активного заболевания печени:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ острый вирусный гепатит ■ острый токсический гепатит ■ хронический активный гепатит ■ цирроз ■ инфекционный мононуклеоз 	<ul style="list-style-type: none"> ■ острый гепатит (независимо от причины) ■ инфекционный мононуклеоз ■ желчные камни ■ первичный рак печени ■ метастазы в печень ■ НЖГ
<p>Умеренное повышение (в 10 раз по сравнению с нормальным уровнем) при других болезнях печени:</p>		<p><i>Заболевания других органов:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ панкреатит ■ диабет ■ рак поджелудочной железы
<ul style="list-style-type: none"> ■ НЖГ ■ цирроз ■ хронический гепатит ■ первичный рак печени ■ вторичный рак печени (метастазы) ■ инфекционный мононуклеоз 	<p>Очень высокий уровень (в 10 раз выше нормального):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ болезнь Педжета <p>Повышен:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ при заживлении переломов костей ■ метастазах рака в кости ■ первичных опухолях костей 	<p>Алкоголь и некоторые лекарства вызывают (временное) повышение продукции ГГТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ употребление алкоголя ■ лекарства, включая фенитоин и фенобарбитон
<p>Легкое повышение (в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем) может быть при нарушениях, не затрагивающих печень:</p>	<p><i>Болезни костей</i></p>	
<ul style="list-style-type: none"> ■ тяжелая травма или операция ■ тяжелый инфаркт миокарда ■ болезни мышц, включая деструкцию мышечных клеток (например, при рабдомиолизе, интенсивной физической нагрузке) 		

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ ПЕЧЕНИ

Билирубин

Высокий уровень билирубина является причиной желтухи, хотя этот клинический признак незаметен, если концентрация билирубина ниже 20–50 мкмоль/л. При его концентрации выше 75–100 мкмоль/л желтое окрашивание кожи и слизистых оболочек заметно даже нетренированному наблюдателю. Хотя иногда желтуха служит симптомом тяжелых и даже угрожающих жизни заболеваний, сама по себе она не имеет серьезных последствий, если только не возникает у новорожденных. Желтуха обычна для периода новорожденности. Если концентрация неконъюгированного билирубина превышает 350 мкмоль/л, существует риск серьезнейшего осложнения желтухи новорожденных — ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии). Это отложение билирубина в базальных ганглиях головного мозга, вызывающее гибель нейронов. Длительное повреждение мозга в результате ядерной желтухи может стать причиной тяжелых расстройств здоровья ребенка вследствие развития атетоидной формы церебрального паралича и потери слуха. При выраженной желтухе новорожденных с высоким риском развития билирубиновой энцефалопатии показана УФ-фототерапия (УФ-лучи разрушают билирубин). Обменные переливания крови, при которых кровь с нормальным уровнем билирубина переливается детям с желтухой, показана тем новорожденным, у которых скорость образования билирубина выше, чем скорость, с которой он разрушается ультрафиолетовым облучением.

В руководстве, недавно опубликованном Национальным институтом клинических стандартов, даны рекомендации для мониторинга и лечения желтухи новорожденных [3]. В соответствии с этими рекомендациями, фототерапию следует назначать на основе определения сывороточной концентрации билирубина.

- Доношенным детям (гестация больше 38 недель) в возрасте свыше 4 дней фототерапия необходима, только

если концентрация билирубина в сыворотке превышает 350 мкмоль/л.

- Доношенным детям в возрасте до 4 дней фототерапию назначают следующим образом: новорожденным в возрасте 12 ч, если концентрация билирубина 150 мкмоль/л; в возрасте 48 ч, если концентрация билирубина 250 мкмоль/л; в возрасте 72 ч, если концентрация билирубина 300 мкмоль/л.
- Недоношенным детям (гестация меньше 38 недель) в возрасте свыше 3 дней фототерапия назначается в соответствии со следующей формулой:

$$\begin{aligned} & \text{Концентрация билирубина,} \\ & \text{при которой начинают лечение} = \\ & = (\text{срок гестации} \times 10) - 100 \end{aligned}$$

Например, ребенку в возрасте 5 дней, родившемуся на 32-й неделе беременности (гестации), фототерапию назначают, если концентрация билирубина в сыворотке превышает $(32 \times 10) - 100 = 220$ мкмоль/л.

- Недоношенным детям в возрасте до 3 дней фототерапию назначают при концентрации билирубина, которую определяют по специальным таблицам с учетом гестационного возраста и возраста в часах. Чем меньше гестационный возраст и возраст ребенка, тем ниже концентрация билирубина, при которой начинают лечение. Например, ребенку в возрасте 24 ч, родившемуся на 35 неделе беременности, фототерапию назначают, если концентрация билирубина у него выше 110 мкмоль/л, а ребенку того же возраста, родившемуся на 25 неделе беременности, при концентрации билирубина 70 мкмоль/л.

Эти рекомендации основаны на общей концепции, что риск тяжелой гипербилирубинемии (клинически значимой желтухи, требующей лечения) тем выше, чем больше степень недоношенности, и тем меньше, чем старше ребенок. Таким образом, желтуха, обнаруженная у новорожденного в первые сутки жизни, вызывает большую озабоченность, чем желтуха, появившаяся через несколько дней после рождения.

Альбумин

Снижение концентрации альбумина в плазме — одна из серьезных причин отека, т. е. аномального накопления жидкости в интерстициальных пространствах, которое обнаруживается в виде припухлости тканей. Особым видом отека является асцит, который осложняет течение цирроза печени у некоторых пациентов. Асцит — это результат накопления жидкости в брюшной полости. Эта форма отека, как полагают, частично зависит от низкого уровня альбумина в плазме.

Печеночные ферменты

Клинических симптомов, которые были бы прямо обусловлены подъемом активности печеночных ферментов (АлАТ, ГГТ, ЩФ) в сыворотке крови, не существует.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 16

Джеми Конрад, 22-летний молодой человек, употребляющий героин, обратился к участковому врачу с жалобами на рвоту, боль в животе и необычную слабость, продолжающиеся в течение двух дней. Отвечая на вопросы, он рассказал, что чувствовал себя не очень хорошо и его слегка лихорадило две недели назад, но эти симптомы прошли. После этого он чувствовал себя вполне здоровым до появления последних симптомов. Врач предположил, что причиной симптоматики может быть гепатит, и назначил анализ крови для определения функциональных печеночных проб. Результаты, присланные из лаборатории, были следующие:

билирубин	— 28 мкмоль/л;
альбумин	— 42 г/л;
АлАТ	— 104 ЕД/л (нормальные показатели, предоставленные лабораторией, < 20 ЕД/л);
ЩФ	— 56 ЕД/л (нормальные показатели, предоставленные лабораторией, < 150 ЕД/л);
ГГТ	— 203 ЕД/л (нормальные показатели < 50 ЕД/л).

Окончание см. на след. стр.

Окончание

ВОПРОСЫ

1. Что могло заставить врача обследовать Джеми для выявления возможного гепатита?
2. Какие лабораторные результаты отклоняются от нормы?
3. Подтверждают ли эти результаты диагноз гепатита?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 16

1. Некоторые вирусы, вызывающие гепатит (особенно вирус гепатита В), могут передаваться с инфицированной кровью. По этой причине лица, делающие себе инъекции наркотиков, как Джеми, и пользующиеся одним и тем же шприцем с носителями вируса, подвергаются риску заражения гепатитом. Симптомы, которые описывает Джеми, соответствуют ранним признакам гепатита.
2. Уровень билирубина повышен, хотя и недостаточно, чтобы вызвать заметную желтуху. Имеется значительное увеличение (в 5 раз по сравнению с нормой) активности сывороточной АлАТ. Уровень ГГТ тоже повышен (в 4 раза по сравнению с нормой).
3. Результаты соответствуют раннему периоду развития гепатита. Если у Джеми действительно гепатит, можно ожидать повышения уровня билирубина и АлАТ, особенно заметного через неделю или 10 дней. Концентрации билирубина обычно бывает достаточно, чтобы вызвать желтуху.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 17

Эндрю Макинтайр, 23-летний студент, обратился к врачу с жалобами на усталость и стресс, которые беспокоят его уже три недели. Молодой человек встревожен тем, что его состояние не позволит ему хорошо подготовиться к экзаменам, которые он вскоре должен сдавать. Во время осмотра врач заметил, что склеры у молодого человека желтоватые, и заподозрил желтуху. Он назначил анализ крови для определения функционального состояния печени, а Эндрю предложил пройти несколько сеансов психотерапии, которые помогут ему избавиться от тревожности, и вновь

Продолжение см. на след. стр.

Продолжение

прийти на консультацию после завершения экзаменов. На следующий день из лаборатории прислали результаты анализов:

билирубин	61 мкмоль/л;
альбумин	40 г/л;
АЛТ	8 МЕ/л (норма меньше 25 МЕ/л);
АГГТ	24 МЕ/л (норма меньше 50 МЕ/л);
ЩФ	0 МЕ/л (норма меньше 120 МЕ/л).

Через три недели Эндрю сообщил, что чувствует себя значительно лучше, экзамены сданы, а на сеансах психотерапии его научили расслабляться, и это было ему полезно. При повторном осмотре признаков желтухи не было, но врач решил сделать повторный анализ крови. Вот его результаты:

билирубин	29 мкмоль/л;
альбумин	38 г/л;
АЛТ	15 МЕ/л (норма меньше 25 МЕ/л);
АГГТ	21 МЕ/л (норма меньше 50 МЕ/л);
ЩФ	46 МЕ/л (норма меньше 120 МЕ/л).

ВОПРОСЫ

1. Подтверждают ли результаты анализов наличие у Эндрю желтухи?
2. Можно ли по результатам анализов заключить, что у пациента заболевание печени?
3. Можете ли вы предположить наиболее вероятный диагноз? Какой лабораторный тест мог бы подтвердить ваше предположение?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 17

1. Да. При первом посещении врача билирубин был повышен до уровня, который позволил опытному глазу врача заметить желтуху. Во время второго посещения уровень билирубина тоже был повышен, но не настолько, чтобы желтуха была заметна. Желтуха обычно появляется, если уровень билирубина выше 50 мкмоль/л.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

2. Нет. В обоих случаях результаты анализа не указывают на заболевание печени, за исключением незначительно повышенного уровня билирубина.
3. Наиболее вероятная причина повышения уровня билирубина, когда другие функциональные печеночные пробы в норме, — синдром Жильбера. Это довольно распространенное состояние встречается примерно у 5% населения. Это наследственный дефект конъюгации билирубина, которая происходит в клетках печени и необходима для экскреции билирубина с желчью. При синдроме Жильбера процесс конъюгации происходит медленнее, чем в норме. Единственным следствием этого оказывается постоянно повышенный уровень билирубина в плазме. Иногда, как в этом случае, стресс или интеркуррентное заболевание могут вызвать более значительное повышение уровня билирубина и возникновение желтухи, которая не причиняет пациенту вреда. Напротив, существует мнение, что немного повышенный уровень билирубина оказывает кардиопротекторное действие.

Отличие желтухи при синдроме Жильбера от желтухи при заболеваниях печени состоит в том, что в первом случае уровень билирубина повышен за счет его неконъюгированной фракции, а во втором — конъюгированной. В этом случае определение нормальной концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке могло бы подтвердить наличие синдрома Жильбера, но это не всегда необходимо.

Это доброкачественное состояние необходимо диагностировать, так как если оно нераспознано, можно неоправданно заподозрить более серьезное заболевание. Эндрию следует знать, что у него синдром Жильбера и в будущем сообщать об этом медицинскому персоналу.

Хотя синдром Жильбера (из-за его довольно широкой распространенности) — наиболее вероятный диагноз, те же результаты анализов (повышенный уровень билирубина, остальные показатели в норме) будут при гемолитической анемии. Нормальные показатели общего анализа крови позволяют исключить этот диагноз.

Цитируемая литература

1. Smith, B. and Adams, L. (2011) Non-alcoholic fatty liver disease, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **48**: 97–113.
2. Preer, G. and Philipp, B. (2011) Understanding and managing breast milk jaundice, *Arch. Dis. Child. (Fetal Neonatal ed)*, **96**: F461–F466.
3. National Institute for Clinical Excellence (2010) *Neonatal Jaundice — Clinical Guideline*, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

Дополнительная литература

- Alex, M. and Gallant, D. (2008) Towards understanding the connection between infant jaundice and infant feeding, *J. Pediatr. Nurs.*, **23**: 429–38.
- Aragon, G. and Younossi, Z. (2010) When and how to evaluate elevated liver enzymes in apparently healthy patients, *Cleve Clin. J. Med.*, **77**: 195–204.
- Coates, P. (2011) Liver function tests, *Aust. Fam. Phys.*, **40**: 113–15.
- Kim, C. and Younossi, Z. (2008) Non alcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome, *Cleve Clin. J. Med.*, **75**: 721–28.
- Kirk, J. (2008) Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis, *Ann. Clin. Biochem.*, **45**: 452–62.
- Limdi, J. and Hyde, G. (2003) Evaluation of abnormal liver function tests, *Postgrad Med. J.*, **79**: 307–12.
- Moore, M. and Nelson-Piercy, C. (2011) Pregnancy and the liver, *Br. J. Hosp. Med.*, **72**: M170–M173.
- Olsen, M. and Jacobsen, I. (2011) Role of the nurse practitioner in the management of patients with chronic hepatitis, *C. J. Am. Acad. Nurse Pract.*, **8**: 410–20.
- Watson, R. (2009) Hyperbilirubinemia, *Crit. Care Nurs. Clin. North Amer.*, **21**: 97–120.
- Кишкун А. А. Биохимические исследования в клинической практике: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2014. — 528 с.
- Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 760 с.

Глава 12. Сывороточная амилаза

Основные вопросы

- Анатомия и физиология поджелудочной железы
- Функции панкреатической амилазы и амилазы слюны
- Сывороточная амилаза в диагностике острого панкреатита
- Внепанкреатические причины повышения уровня сывороточной амилазы

Определение активности амилазы в сыворотке или плазме крови используют исключительно для дифференциальной диагностики острой боли в животе — весьма распространенного симптома, особенно среди пациентов, доставленных в больницу «скорой помощью». Острая боль в животе — почти всегда признак неотложных хирургических состояний, таких как острый аппендицит, кишечная непроходимость, перфоративная язва желудка или расслаивающая аневризма аорты. В таких случаях важна быстрая диагностика, иногда с помощью анализов крови и мочи. Пациенты, у которых главный симптом — это боль в животе, могут страдать острым панкреатитом, воспалительным заболеванием поджелудочной железы, потенциально угрожающим жизни. Именно для выявления этих больных используют тест на сывороточную амилазу. Значительное повышение активности сывороточной амилазы при острой боли в животе предполагает наличие острого панкреатита.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа — орган мягкой консистенции, бледно-желтого цвета, длиной около 12–15 см и массой примерно 100 г. Ее форма напоминает цилиндр с хорошо различимыми головкой, телом и хвостом. Железа расположена поперечно в верхней части живота. Головка находится в изгибе двенадцатиперстной кишки, тело лежит за желудком, а хвост направлен к селезенке (рис. 12.1). Гистологически в поджелудочной железе различают две функционально различных ткани, что отражает ее двойную роль (экзо- и эндокринную). Около 90% органа представлено так называемой ацинарной тканью, которая отвечает за продукцию панкреатического сока — водянистой жидкости, необходимой для переваривания компонентов пищи в кишечнике.

Ацинарные клетки располагаются, как гроздь винограда, вокруг микроскопических выводных протоков. Ацинарная ткань состоит из миллионов таких функциональных единиц. Протоки сливаются, постепенно формируя все большие

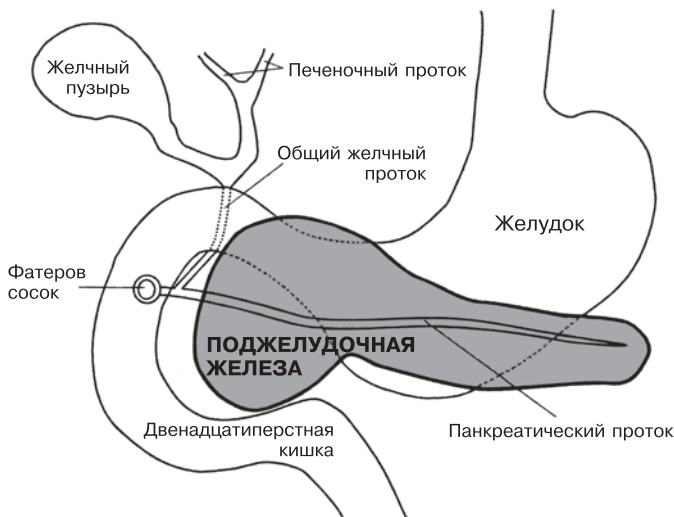


Рис. 12.1. Анатомия поджелудочной железы и ее взаимоотношения с близлежащими органами

по размеру. Они собирают панкреатический сок из всех ацинусов в один большой центральный проток (вирсунгов проток), который проходит вдоль поджелудочной железы. Он выходит из головки железы и соединяется с общим желчным протоком возле фатерова соска в стенке двенадцатиперстной кишки. Панкреатический сок и желчь поступают в двенадцатиперстную кишку через сфинктер Одди. В некоторых случаях (около 20% людей) имеется отдельный проток поджелудочной железы, который впадает в двенадцатиперстную кишку на 1 см выше фатерова соска.

Островки поджелудочной железы, разбросанные среди ацинарной ткани, представляют собой скопление эндокринных клеток, которые не связаны протоками с двенадцатиперстной кишкой. Это так называемые островки Лангерганса, которые окружены кровеносными капиллярами и отвечают за продукцию панкреатических гормонов. В островках Лангерганса по крайней мере три типа клеток (α , β и δ), каждый из которых образует особый гормон. В β -клетках (наиболее многочисленных) образуется инсулин, в α - — глюкагон, а в δ - — соматостатин. Эти панкреатические гормоны поступают прямо в кровь и оказывают свое действие на клеточный метаболизм. Функция панкреатических гормонов инсулина и глюкагона состоит в регуляции уровня глюкозы в крови (обсуждалась в гл. 3).

Панкреатический сок

Экзокринный продукт панкреатической ацинарной ткани — панкреатический сок. Эта водянистая щелочная (рН около 8) жидкость содержит смесь многих пищеварительных ферментов и электролитов, в том числе ионов натрия, калия, хлора и бикарбоната. За исключением бикарбонатов, электролиты присутствуют здесь в той же концентрации, что и в плазме крови. Концентрация бикарбонат-ионов в панкреатическом соке в 4 раза выше, поэтому панкреатический сок имеет щелочную реакцию.

Ежедневно 1500–3000 мл панкреатического сока поступает в двенадцатиперстную кишку. Его функция состоит в ферментативном расщеплении пищи в тонкой кишке, которое уже началось в ротовой полости и желудке. Щелочная среда

панкреатического сока гарантирует, что кислое содержимое желудка (частично переваренная пища), поступающее из желудка в двенадцатиперстную кишку, станет достаточно щелочным (рН 7–7,5) для нормальной работы панкреатических ферментов. Ферменты панкреатического сока в зависимости от субстрата, на который они действуют, можно разделить на три группы. Амилаза расщепляет углеводы, липазы — жиры, а протеазы — белки. Амилаза и липазы секретируются в активной форме, тогда как протеазы — в виде проферментов, которые начинают расщеплять белки только после активации в двенадцатиперстной кишке. Например, кишечный протеолитический фермент трипсин образуется из неактивного панкреатического профермента трипсиногена. Продукция и секреция протеаз в виде неактивных проферментов защищают поджелудочную железу от ферментативного разрушения.

Объем и состав панкреатического сока регулируются главным образом гормонами. Холецистокинин-панкреозимин — кишечный гормон, выделяемый в ответ на поступление пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, стимулирует синтез пищеварительных ферментов ацинарными клетками. Другой кишечный гормон — секретин — способствует продукции бикарбонатов ацинарными клетками. Образование панкреатического сока регулируется также нервной системой. Вид, запах пищи и мысли о ней так же, как и наличие ее во рту, стимулируют блуждающий нерв, который в свою очередь стимулирует продукцию панкреатического сока. Окончательное поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку контролируется сфинктером Одди, расположенным в печеночно-поджелудочной (фатеровой) ампуле. Сфинктер открывается, когда пища поступает в двенадцатиперстную кишку. Благодаря этим синергичным и другим тонким гуморальным и нервным механизмам организм способен регулировать объем, содержимое и высвобождение панкреатического сока в соответствии с текущими пищеварительными потребностями.

После того как панкреатический сок выполнил свою функцию, около 99% воды и электролитов, содержащихся в нем, всасывается в кровь при прохождении через толстую кишку.

Амилаза

Амилаза — один из ферментов пищеварительного сока. Также он содержится в слюне, которая выделяется тремя парами слюнных желез в ротовую полость. Слюнная и панкреатическая амилазы функционируют только в желудочно-кишечном тракте, где они совместно расщепляют крахмал — основную форму углеводов пищи. Крахмал представляет собой крупный полимер, мономер которого — молекулы глюкозы. Продукт действия амилазы на крахмал — это смесь трех видов молекул: дисахарида мальтозы (две молекулы глюкозы, соединенные вместе), декстринов (короткие цепи примерно из восьми молекул глюкозы) и молекул глюкозы. Глюкоза, образовавшаяся в результате расщепления крахмала амилазой, всасывается в кровь благодаря активному транспорту через клетки слизистой оболочки кишки, а мальтоза и декстрины требуют дальнейшего ферментативного расщепления кишечными ферментами мальтазой и изомальтазой, чтобы из них образовались молекулы глюкозы, которые могут всосаться.

Как все ферменты, амилаза работает с максимальным эффектом только в узких границах pH. Оптимум pH для нее составляет 7,1. Переваривание крахмала начинается во рту под действием амилазы слюны в процессе жевания. Когда пища достигает желудка, где $\text{pH} = 2-3$, действие амилазы слюны прекращается. Если пища не находится во рту очень долго, амилаза слюны играет незначительную роль в переваривании крахмала; большая его часть расщепляется уже в двенадцатиперстной и тощей кишках с участием панкреатической амилазы.

В норме небольшое количество амилазы циркулирует в плазме крови. Большая ее часть происходит из поджелудочной железы, незначительная — из слюнных желез. Амилаза не функционирует в крови и попадает туда только в результате нормального обновления клеток поджелудочной железы и слюнных желез. По сравнению со многими другими ферментами, молекула амилазы небольшого размера. Она достаточно мала, чтобы пройти через клубочки почек, поэтому относится к немногим ферментам, которые в норме обнаруживают и в моче.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОЙ АМИЛАЗЫ

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Требования к образцу крови

Для определения активности амилазы необходимо 2–5 мл венозной крови.

Анализ проводят в сыворотке или в плазме. Если используют сыворотку, кровь собирают в обычную пробирку без антикоагулянта. Если используют плазму, кровь собирают в пробирку, содержащую антикоагулянт (обычно гепарин).

Время взятия пробы и транспортировка

Кровь можно брать в любое время. Во многих случаях результат требуется немедленно, поэтому кровь должна быть направлена в лабораторию без задержки. Если анализ несрочный, кровь до отправки в лабораторию можно хранить при комнатной температуре.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы:

50–200 ЕД/л в сыворотке (плазме)

Внимание! Поскольку нормативы зависят от используемого метода, при интерпретации результатов следует пользоваться внутрिलाбораторными нормами.

Термины, используемые при интерпретации результатов

Гипоамилаземия — активность амилазы в крови ниже нормы.

Гиперамилаземия — активность амилазы в крови выше нормы.

Аномально низкий уровень амилазы встречается редко и не имеет клинического значения. Обсуждение ограничивается интерпретацией высоких показателей активности сывороточной амилазы.

Причины повышения уровня сывороточной амилазы

Острый панкреатит

Острый панкреатит — относительно часто встречающееся заболевание, поражающее 22 человека в расчете на 100 000 жителей в год [1]. В течение последних 20 лет заболеваемость возрастала со скоростью 3% в год. Наибольший рост заболеваемости зарегистрирован среди молодых взрослых (11% в год среди женщин моложе 35 лет и 5,6% среди мужчин в возрасте 35–45 лет) [2].

Две основные причины острого панкреатита — камни желчного пузыря и алкоголизм. На их долю в сумме приходится 80% случаев. В длинный список реже встречающихся причин входят повреждения поджелудочной железы, гиперактивность паращитовидных желез (гиперпаратиреоз), вирусные инфекции (вирус эпидемического паротита, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и др.), инфицирование паразитическими червями, повышенное содержание липидов в крови. Очень редко острый панкреатит возникает как осложнение оперативного вмешательства на органах верхней абдоминальной области. Столь же редко причиной заболевания становится лекарственная терапия (тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ, стероидами). Описаны очень редкие случаи возникновения болезни после такой инвазивной диагностической процедуры, как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ).

Острый панкреатит — это острое воспалительное заболевание, развивающееся, как считается, в результате преждевременной активации протеолитических (расщепляющих белки) ферментов. Активация этих ферментов внутри поджелудочной железы приводит к процессу аутопереваривания, который по сути является самоперевариванием поджелудочной железы [3]. Пока остается неясным, как алкогольная зависимость или камни в желчном пузыре запускают этот процесс. Возможно, имеет значение временное затруднение движения

панкреатического сока вследствие обструкции желчными камнями, попадающими в печеночно-поджелудочную ампулу.

Важный симптом болезни — внезапное развитие острой боли в верхней части живота, которая нередко иррадирует в спину. Часто наблюдаются рвота и гипертермия. Течение заболевания вариабельно. У большинства пациентов воспалительный процесс самоограничивается и патологический процесс разрешается за несколько дней — одну неделю без серьезных последствий. Но у 20–25% острый панкреатит имеет очень тяжелое течение и угрожает жизни, поскольку локальное воспаление переходит в системное (синдром системного воспалительного ответа) с высоким риском развития сепсиса и множественной органной недостаточности. Осложнения этого тяжелого заболевания включают суперинфекцию, связанную с массивным некрозом тканей (не только поджелудочной железы), острый респираторный дистресс-синдром, анемию, гипергликемию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и геморрагии. Необходимо как можно раньше (в течение 12–24 ч) госпитализировать таких пациентов в отделение интенсивной терапии, так как, несмотря на проводимое лечение, 20–30% больных тяжелым острым панкреатитом умирают, обычно от присоединившейся инфекции и множественной органной недостаточности.

Повреждение ацинарных клеток (главный патологический признак острого панкреатита) происходит в результате внезапного и массивного повышения выброса панкреатических ферментов в кровотоки. Среди них присутствует и амилаза. Повышение уровня сывороточной амилазы само по себе не имеет клинических последствий, однако она служит маркером повреждения поджелудочной железы. Подъем уровня сывороточной амилазы начинается через 2–12 ч после появления симптомов и в большинстве случаев остается высоким 3–5 дней. Если у пациента с болью в животе активность амилазы повышена более чем в 5 раз по сравнению с нормой, можно подозревать у него острый панкреатит. Вероятность того, что острая боль вызвана панкреатитом, увеличивается, если активность амилазы выше 1000 ЕД/л. Так как у незначительной части больных с острым панкреатитом уровень фермента повышен не очень существенно, этот диагноз нельзя исключить при показателе менее 1000 ЕД/л. Очень редко актив-

ность сывороточной амилазы при остром панкреатите может быть даже нормальной. Можно было бы думать, что чем выше уровень этого фермента, тем более тяжелым является панкреатит. Это не так. В действительности определение сывороточной амилазы не имеет прогностического значения при первичной диагностике, однако если показатель не возвращается к норме после острого приступа, можно предположить наличие панкреатической псевдокисты (позднего осложнения острого панкреатита).

Хронический панкреатит

Повреждение, вызванное воспалением при остром панкреатите, проходит благодаря естественному восстановлению органа, и железа функционирует нормально. Напротив, хронический панкреатит протекает длительно, развивается медленно, но необратимо. Наиболее частая причина — длительное злоупотребление алкоголем. Хронический панкреатит может быть признаком гемохроматоза — заболевания, при котором избыток железа откладывается в поджелудочной железе и других органах. Основным симптом хронического панкреатита — постоянная или периодическая боль в животе. Заболевание проявляется нарушением всасывания пищи и последующей потерей массы тела из-за недостатка панкреатических ферментов и диабетом в результате поражения островковых клеток. На ранних стадиях болезни активность сывороточной амилазы может быть слегка повышена, но так как продукция ферментов снижается, уровень амилазы уменьшается до нормы, иногда даже ниже. Поскольку активность амилазы при хроническом панкреатите может быть повышенной, нормальной или сниженной, такой анализ малоинформативен для диагностики этого заболевания.

Рак поджелудочной железы

Серьезным заболеванием поджелудочной железы кроме острого и хронического панкреатита является рак. Активность сывороточной амилазы при этом состоянии немного повышенная или нормальная. Этот анализ малоинформативен для диагностики рака поджелудочной железы.

Другие заболевания

Сывороточная амилаза может быть слегка или умеренно повышена (обычно не выше 1000 ЕД/л) при некоторых других заболеваниях, например перфоративной язве желудка, кишечной непроходимости и заболеваниях желчного пузыря (хронический холецистит). Все эти состояния обычно связаны с острой болью в животе, так что пациент с высоким уровнем сывороточной амилазы в сочетании с острой болью в животе необязательно страдает острым панкреатитом. Подъемом активности амилазы может сопровождаться травма живота, даже не затрагивающая поджелудочную железу. Иногда наблюдается временный подъем уровня этого фермента после операций на органах брюшной полости.

Амилаза выводится почками. Пациенты с острой или хронической почечной недостаточностью имеют слегка или умеренно повышенный уровень сывороточного фермента. Умеренный или значительный подъем активности этого фермента часто служит признаком диабетического кетоацидоза. Заболевания или повреждения околоушных слюнных желез, в которых образуется слюнная амилаза, также могут проявляться подъемом уровня фермента в сыворотке, например, при эпидемическом паротите, челюстно-лицевых операциях.

Наконец, подъем уровня сывороточной амилазы — признак редкого доброкачественного состояния, которое называется макроамилаземией. Амилаза при этом циркулирует в сыворотке в форме макромолекулярных агрегатов или связана

Таблица 12.1. Главные причины повышения активности амилазы в сыворотке / плазме

-
- Острый панкреатит
 - Хронический панкреатит
 - Почечная недостаточность
 - Диабетический кетоацидоз
 - Кишечная непроходимость
 - Перфоративная язва желудка
 - Острый холецистит
 - Травма живота
 - Эпидемический паротит
 - Макроамилаземия
-

с сывороточными белками. Из-за больших размеров такие макромолекулы не могут пройти через клубочковые мембраны почек, не выделяются с мочой и циркулируют в сыворотке. В табл. 12.1 представлены основные причины повышения активности сывороточной амилазы.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 18

Миссис Кэмпбелл, 40-летняя сотрудница аптеки, доставленная в больницу машиной «скорой помощью» с болью в животе, выглядела бледной и изможденной. Боль, которая появилась 4 ч назад, была локализована в эпигастральной области, пациентка описывала ее как «стреляющую в спину». У нее была рвота. Температура тела 37,8 °С, артериальное давление 90/60 мм рт. ст., частота дыхания 30 в минуту. Во время осмотра миссис Кэмпбелл рассказала врачу, что у нее были обнаружены камни в желчном пузыре, а сейчас она соблюдает диету, готовясь к холецистэктомии (хирургическому удалению желчного пузыря). Врач предположил, что у миссис Кэмпбелл острый панкреатит. Была взята кровь для определения уровня мочевины, электролитов, глюкозы, активности амилазы и выполнения общего анализа. Среди результатов были следующие:

сывороточная амилаза — 1700 ЕД/л;
глюкоза — 15,6 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Что заставило врача приемного отделения предположить у миссис Кэмпбелл острый панкреатит?
2. Нормальны ли уровни сывороточной амилазы и глюкозы?
3. Подтверждают ли результаты анализов первоначальный диагноз?
4. Почему у пациента с острым панкреатитом может повышаться уровень глюкозы в крови?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 18

1. Внезапное возникновение острой боли в животе очень часто происходит при остром панкреатите, примерно в половине случаев боль иррадирует в спину. Рвота — также частый симптом. У миссис Кэмпбелл было очень низкое артериальное давление, что заставляет предположить наличие гиповолемии.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

К гиповолемическому шоку могут приводить поступление панкреатического сока в брюшную полость и кровоизлияния, вызванные разрушением сосудов панкреатическими ферментами. Наконец, острый панкреатит часто сочетается с желчно-каменной болезнью.

2. Нет. Уровни сывороточной амилазы и глюкозы заметно повышены. Активность амилазы превышает норму более чем в 7 раз.
3. Да. Такой уровень амилазы позволяет поставить диагноз острый панкреатит. Этот показатель может быть повышен при заболеваниях других органов, связанных с болью в животе, но никогда столь значительно. Преходящая гипергликемия иногда служит признаком острого панкреатита, требует терапии инсулином и регулярного мониторинга уровня глюкозы.
4. При остром панкреатите могут повреждаться островковые клетки поджелудочной железы, в которых образуется инсулин. Инсулин — основной гормон, регулирующий уровень глюкозы в крови; его недостаток проявляется повышением концентрации глюкозы. При минимальном повреждении островковых клеток продукция инсулина не страдает и гипергликемия отсутствует.

Цитируемая литература

1. Roberts, S., Williams, J. et al. (2008) Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology — a record linkage study, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **28**: 931–41.
2. Frossard, J-L., Steer, M. et al. (2008) Acute pancreatitis, *Lancet*, **371**: 143–52.

Дополнительная литература

- Despins L., Kivlahan C. & Cox K. (2005) Acute pancreatitis: diagnosis and treatment of a potentially fatal condition. *Am. J. Nurs.* **105**: 54–57.
- Harper, S. and Cheslyn-Curtis, S. (2011) Acute pancreatitis, *Ann. Clin. Biochem.*, **48**: 23–37.
- Holcomb, S. (2007) Stopping the destruction of acute pancreatitis, *Nursing 2007*, **37**: 42–7.

- Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика. Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 976 с.
- Кишкун А. А. Биохимические исследования в клинической практике: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2014. — 528 с.
- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2-х тт. / Ассоц. медицинских обществ по качеству; под ред. В. В. Долгова, В. В. Миньшикова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 805 с.

Глава 13. Передозировка лекарств

Основные вопросы

- Терапевтическая ценность и безопасность парацетамола и аспирина
- Механизм развития отравления при передозировке парацетамола и аспирина
- Симптомы передозировки парацетамола и аспирина
- Определение в плазме парацетамола/салицилата при оценке тяжести передозировки
- Определение в плазме парацетамола/салицилата при мониторинге лечения передозировки
- Принципы лечения передозировки парацетамола и аспирина

В клинические лаборатории часто присылают образцы крови и мочи для определения в них присутствия лекарств. Такие анализы требуются в двух различных клинических ситуациях — при преднамеренной или случайной передозировке препарата и для мониторинга лекарственной терапии. Первой проблеме и посвящена эта глава, в которой обсуждается, какой вклад лабораторное определение концентраций салицилатов и парацетамола вносит в лечение больных со случайным или преднамеренным острым отравлением парацетамолом (ацетаминофеном) и аспирином (ацетилсалициловой кислотой). Несмотря на попытки государства ограничить безрецептурную продажу лекарств [1], парацетамол по-прежнему вызывает наибольшее количество лекарственных отравлений; примерно у половины пациентов, поступивших в токсикологические отделения

больниц Великобритании, диагностируется передозировка этого препарата [2]. Это основная (или одна из основных) причина смерти порядка 500 человек в Англии и Уэльсе ежегодно [3]. Передозировка аспирина встречается реже (на нее приходится 5–7% лекарственных отравлений), в Великобритании по этой причине ежегодно умирают 30–40 человек.

ПРИМЕНЕНИЕ АСПИРИНА И ПАРАЦЕТАМОЛА: БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ

Аспирин и парацетамол относятся к группе анальгетиков и антипиретиков, т. е. уменьшают боль и снижают температуру. Пациенты часто применяют их самостоятельно в дозе до 3 г в день для облегчения временных симптомов, связанных с легкой вирусной инфекцией, и для облегчения головной и мышечной боли. Аспирин имеет еще два важных фармакологических свойства: в высоких дозах (3 г в день) он оказывает противовоспалительное действие, а в низких (75–300 мг в день) — антитромбоцитарное (противосвертывающее) действие. Эти два свойства обеспечивают эффективность длительного приема аспирина при хронических воспалительных заболеваниях (таких как хронический артрит) и для предупреждения инфаркта миокарда и инсульта у людей с высоким риском развития этих патологических состояний. Очевидно также, что прием пролонгированных препаратов аспирина помогает в профилактике распространенных форм рака — толстой кишки [5], легких [6] и молочной железы [7].

Максимальная рекомендуемая доза парацетамола для взрослых и детей старше 12 лет — 2 таблетки по 500 мг с интервалом по крайней мере 4 ч. Не следует принимать больше 8 таблеток в сутки (т. е. максимальная суточная доза составляет 4 г). Пока эта доза не превышена, парацетамол не оказывает побочного действия и безопасен даже при длительном приеме.

Длительный прием аспирина даже в терапевтических дозах менее безопасен. Так же как прием других нестероидных противовоспалительных препаратов, длительное применение аспирина вызывает раздражение слизистой оболочки желудка, повышает риск желудочного кровотечения и развития язвы желудка. У некоторых людей при длительном

приеме аспирина могут появляться симптомы его передозировки, даже если они принимают препарат в дозах, которые безопасны для других. Существуют доказательства того, что применение аспирина при вирусной инфекции вызывает у детей серьезное, угрожающее жизни состояние, известное как синдром Рейе. По этой причине аспирин не рекомендуется назначать в педиатрической практике.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Всасывание, метаболизм и острая токсичность

Парацетамол в терапевтической дозе быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь (от 30 мин до 2 ч). Небольшое количество (до 5%) выводится в неизменном виде с мочой, а оставшаяся часть метаболизируется в печени (рис. 13.1). Подобно большинству других лекарств, для заметного выведения с мочой парацетамол должен быть более растворим в воде. Это достигается в печени путем конъюгации парацетамола с сульфатами, глюкуронатами, глицином и фосфатами. Эти водорастворимые конъюгаты нетоксичны. Около 90% принятой дозы парацетамола благополучно уходит с мочой.

Около 5–10% от принятой дозы парацетамола окисляется в печени до высокореактивных и токсичных свободных радикалов N-ацетил-*p*-бензохинонимина (NAPQI). При приеме терапевтической дозы парацетамола печень способна инактивировать потенциально опасный NAPQI путем реакции с глутатионом, который синтезируется в печени. Продукт реакции NAPQI с глутатионом нетоксичен и выводится с мочой и желчью. Однако при передозировке парацетамола продукция NAPQI повышается, а способность печени синтезировать инактивирующий его глутатион ограничена. NAPQI накапливается в гепатоцитах, нарушая клеточные процессы и вызывая гибель клеток (некроз) [8]. Без соответствующего лечения некрозы становятся распространенными, приводя к печеночной недостаточности. В этой стадии единственный способ лечения — трансплантация печени. Некоторые лекарства, особенно противосудорожные препараты фенитоин, карбамазепин, фенобарбитон, и алкоголь активизируют продукцию ферментов, ответственных за синтез NAPQI. Пациенты, употреблявшие алкоголь или эти лекарства, осо-

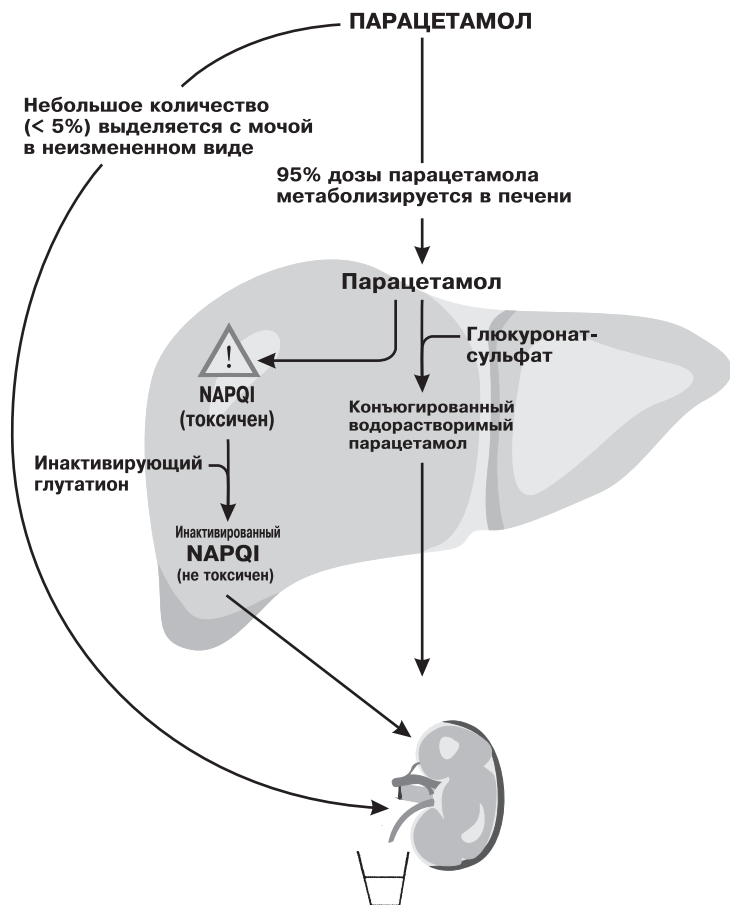


Рис. 13.1. Метаболизм парацетамола
 NAPQI = N-ацетил-*p*-бензохинонимин

бенно чувствительны к токсическому действию парацетамола. Истощенные пациенты тоже более чувствительны к парацетамолу, так как в их печени снижено количество глутатиона.

Признаки и симптомы острого отравления

Ранние симптомы даже потенциально смертельной передозировки парацетамола неспецифичны и малозаметны. В первые 12 ч единственные проявления — это тошнота и рвота.

Признаки распространенного поражения печеночных клеток, включая желтуху, болезненность живота, продолжительную тошноту и рвоту, появляются через 24–36 ч после передозировки. В наиболее тяжелых случаях ухудшение функции печени приводит через несколько дней к острой печеночной недостаточности. Признак этой поздней стадии — сонливость, переходящая в кому.

Принципы лечения передозировки

Если лечение начато рано (через 12 ч), можно надеяться на полное выздоровление даже после приема потенциально смертельной дозы парацетамола. Из-за высокой скорости всасывания препарата в кишечнике усилия, направленные на ее снижение, включая промывание желудка и прием активированного угля, эффективны, если только начаты не позднее 1–2 ч после приема препарата. Наиболее эффективно раннее назначение антидота N-ацетилцистеина (НАС) внутривенно. В организме НАС превращается в глутатион А — вещество, необходимое для инактивации NAPQI, токсичного метаболита парацетамола. Введение НАС предупреждает повреждение клеток печени, если проводится не позднее 12 ч после передозировки. Хотя и с меньшей эффективностью, такое лечение может оказать действие и через 24 ч, а в некоторых случаях даже через 72 ч после передозировки.

АСПИРИН

Всасывание, метаболизм и острая токсичность

Всасывание аспирина из желудочно-кишечного тракта зависит от его количества и лекарственной формы. Обычный аспирин (без кишечнорастворимой оболочки), принятый в терапевтических дозах, всасывается в течение 2 ч. Большие количества обычного аспирина замедляют поступление содержимого желудка в кишку, в результате чего всасывание препарата задерживается до 6 ч. Аспирин, покрытый оболочкой, которая предназначена для предупреждения его контакта с кислой средой желудка и начинает растворяться только в щелочной среде кишечника, полностью всасывается в течение 12 ч.

После всасывания аспирин быстро гидролизуется до салициловой кислоты (салицилата). Именно это вещество обуславливает и острую токсичность аспирина, и его терапевтическое действие. До выведения с мочой часть молекул салицилата конъюгирует с глицином или с глюкуронатом, но ферменты, необходимые для этих обезвреживающих реакций, быстро насыщаются даже при терапевтических уровнях салицилата. Вследствие этого салицилат накапливается в тканях в количествах, зависящих от дозы. Повышенная концентрация салицилата в сыворотке стимулирует дыхательный центр, вызывая гипервентиляцию, усиленное выведение CO_2 и респираторный алкалоз (см. гл. 6). Салицилат в токсичных концентрациях нарушает клеточный метаболизм, вызывая гипертермию, потливость и аномально высокую продукцию метаболитических кислот. Эти кислоты вместе с салицилатом, который сам является кислотой, накапливаются в крови, вызывая метаболический ацидоз. Салицилат вызывает повышение проницаемости сосудов легких, predisposing к развитию отека легких, особенно у курящих и пожилых. Наконец, так как салицилат может нарушать нормальную регуляцию концентрации глюкозы в крови, передозировка аспирина может вызвать гипогликемию или снизить уровень глюкозы в мозге несмотря на нормальный уровень глюкозы в крови. Легкое отравление возникает после приема разовой дозы около 150 мг на 1 кг массы тела, тяжелое — более 500 мг/кг. Для взрослого человека со средним весом 70 кг достаточно 20 таблеток по 500 мг или 30 по 325 мг, чтобы получить легкое отравление.

Признаки острого отравления

Отравление салицилатом гораздо легче распознается на ранних стадиях, чем отравление парацетамолом. Легкое или умеренное отравление обычно вызывает тошноту, рвоту и звон в ушах с потерей слуха. У пациентов, как правило, наблюдаются гипервентиляция, повышение температуры и потливость. Признак тяжелого отравления — обезвоживание как следствие рвоты, повышенного потоотделения и гипервентиляции. Анализ газов крови выявляет нарушение кислотно-основного равновесия (респираторный алкалоз, метаболический ацидоз или их сочетание). Низкий уровень

pH крови служит плохим прогностическим признаком из-за избыточного поступления салицилата в ткани. Проникновение салицилата в клетки мозга вызывает дополнительные неврологические симптомы, включая спутанность сознания, бред и крайнее возбуждение. Может наблюдаться и потеря сознания, но встречается редко.

Принципы лечения передозировки

Для лечения передозировки аспирина не существует антидота, как в случае с парацетамолом. Лечение основано на трех главных принципах:

- предупреждении дальнейшего всасывания аспирина из желудочно-кишечного тракта;
- усилении выведения салицилата с мочой;
- коррекции обезвоживания и нарушенного кислотно-основного и электролитного баланса, а также гипогликемии (при ее наличии).

Задержка всасывания высоких доз аспирина в кишечнике, особенно форм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, позволяет рассчитывать на успех промывания желудка и назначения активированного угля в более поздние сроки, чем при передозировке парацетамола, хотя, конечно, чем раньше начаты эти мероприятия, тем они более эффективны. Выведение салицилата с мочой усиливается, если она имеет щелочную реакцию и если мочеотделение повышено. Этого достигают назначением больших количеств натрия бикарбоната. Такое лечение имеет дополнительное преимущество, так как ощелачивает кровь, препятствуя проникновению салицилата в клетки. В наиболее тяжелых случаях можно удалять салицилат из крови с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. В растворы, которые вводят внутривенно для коррекции нарушений водно-электролитного баланса, можно добавлять глюкозу, так как существуют доказательства того, что при отравлениях умеренной степени и в тяжелых случаях имеется недостаток глюкозы в ткани мозга, даже если ее уровень в крови остается нормальным.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ САЛИЦИЛАТА И ПАРАЦЕТАМОЛА

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия образца крови

Необходимо зарегистрировать время взятия крови и время приема препарата (если оно известно). Из-за меняющейся скорости всасывания парацетамола невозможно точно интерпретировать результаты анализа крови, взятой раньше чем через 4 ч после приема препарата. Поэтому взятие пробы должно быть отложено до момента, когда пройдет 4 ч после приема препарата. Во всех случаях отравлений салицилатами полезно знать их пиковую концентрацию в крови. Ее можно уловить, только выполняя анализ каждые 3 ч, до того, как будет обнаружена тенденция к снижению.

Требования к пробе крови

Для оценки уровней парацетамола или салицилата требуется 5 мл венозной крови. Анализ проводят в сыворотке или плазме. Если используют сыворотку, кровь нужно собрать в обычную пробирку без всяких добавок. Если используют плазму, кровь собирают в пробирку, содержащую антикоагулянт гепарин лития.

Транспортировка образцов

Результаты определения содержания салицилата и парацетамола требуются для немедленного начала лечения пациента, поэтому анализ должен рассматриваться как срочный и отправляться в лабораторию без промедления.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА

Не существует общего мнения относительно единиц измерения содержания парацетамола. Некоторые лаборатории используют традиционные единицы (мг/л или г/мл). Заметим, что $1 \text{ мг/л} = 1 \text{ мкг/мл}$. Другие лаборатории используют еди-

ницы СИ (мкмоль/л или мкмоль/мл). Заметим, что 1 мкмоль/мл = 1000 мкмоль/л. Если спутать эти единицы, возможна неправильная интерпретация, что может привести к опасным последствиям.

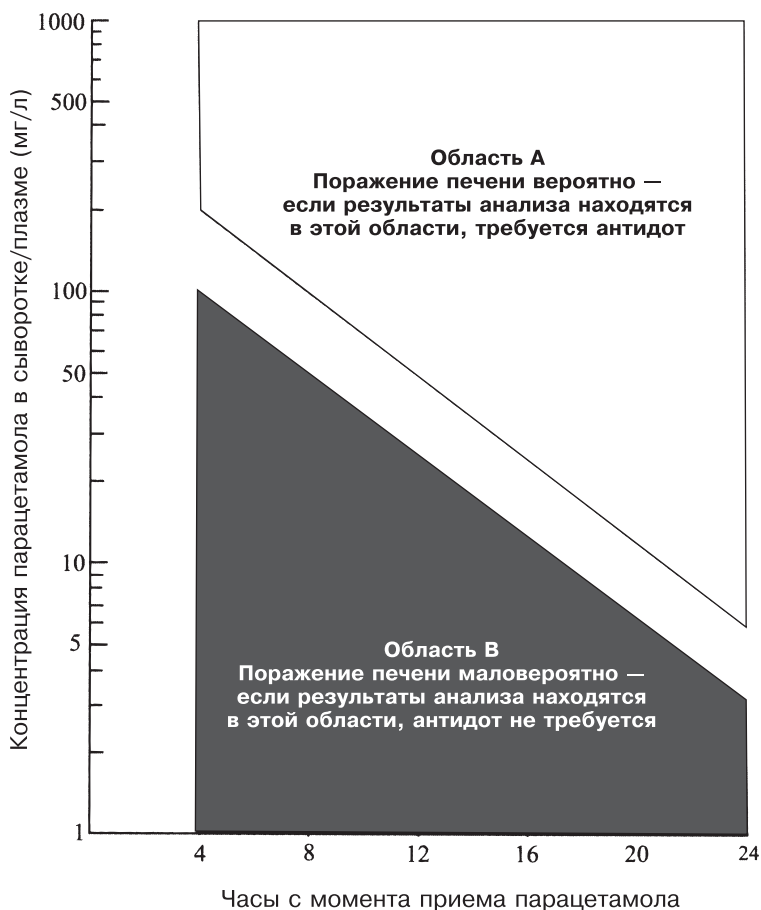


Рис. 13.2. Интерпретация уровня сывороточного парацетамола после передозировки. *Примечания:* 1) если результат находится между областями А и В, введение антидота необходимо лишь для пациентов, которые употребляли алкоголь или некоторые лекарственные препараты, повышающие токсичность парацетамола; 2) невозможно интерпретировать уровень парацетамола, если кровь взята менее чем через 4 ч после передозировки

Для того чтобы перевести концентрацию парацетамола, выраженную в мг/л, в моль/л, результат нужно разделить на 151.

Точная интерпретация результатов определения парацетамола зависит в первую очередь от того, известно ли приблизительно время, когда произошло отравление. На рис. 13.2 представлена широко используемая номограмма, которая позволяет оценить степень передозировки. Она основана на значениях концентрации парацетамола в каждый момент времени (в часах), которое прошло после приема препарата. Например, на графике можно видеть, что концентрация парацетамола, равная 80 мг/л через 4 ч после передозировки, указывает на то, что повреждение печени маловероятно. Однако тот же уровень парацетамола через 12 ч свидетельствует о том, что без введения антидота можно ожидать тяжелого и даже смертельного поражения печени.

Этот график демонстрирует два важных признака отравления парацетамолом. Первый: невозможно точно оценить тяжесть отравления, основываясь на результатах анализа, проведенного раньше чем через 4 ч после отравления. При таких условиях потребуются повторное взятие крови. Второй: любые измеримые количества парацетамола в сыворотке через 24 ч или позднее указывают на плохой прогноз, особенно потому что введение антидота на такой поздней стадии, вероятно, не будет эффективным.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ САЛИЦИЛАТА

И в этом случае не существует соглашения между лабораториями относительно используемых единиц измерения. Большинство лабораторий использует мг/л или мг/дл. Заметим, что концентрация салицилата 10 мг/дл = 100 мг/л.

У пациентов, длительно принимающих высокие дозы аспирина при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, сывороточная концентрация салицилата обычно 25–35 мг/дл (250–350 мг/л). Подобные уровни редко связаны с какими-либо симптомами отравления. Легкое или средней тяжести отравление происходит при концентрации салицилата 30–80 мг/дл (300–800 мг/л),

в то время как уровень выше 80 мг/дл связан с тяжелым отравлением. Около 5% пациентов, поступивших в больницу с таким уровнем салицилата, погибают. Уровень салицилата в сыворотке позволяет оценить степень тяжести передозировки, но не является таким же надежным показателем, как уровень сывороточного парацетамола при передозировке последнего. Для прогноза и планирования лечения также важны клиническое состояние пациента наряду с результатами определения газов и электролитов крови. Тем не менее можно сделать несколько общих указаний. Почти все пациенты, даже с легким отравлением, нуждаются в промывании желудка или назначении активированного угля. Вероятность того, что пациенту потребуется ощелачивание мочи, возрастает, если уровень салицилата в сыворотке выше 50 мг/дл. Наконец, гемодиализ, который применяют у пациентов с уровнем салицилата выше 80 мг/дл, может быть выбран для лечения пациентов с серьезными заболеваниями почек.

Подъем содержания сывороточного салицилата в процессе лечения может указывать на продолжающееся всасывание или недостаточное выведение его с мочой. Снижение уровня сывороточного салицилата подтверждает, что лечение, направленное на стимуляцию выведения его с мочой, эффективно. Иногда снижение сывороточной концентрации отражает разведение крови, если вводятся большие объемы жидкости.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 19

Эндрю Робертс, 23-летний студент университета, был расстроен провалом на выпускном экзамене. Выпив большое количество алкоголя, он вернулся домой, принял 18 таблеток парацетамола и заснул. Проснувшись на следующее утро (через 6 ч после приема таблеток) он почувствовал тошноту и крайнее сожаление о том, что сделал вчера. Беспокоясь о возможных последствиях, он позвонил в отделение неотложной помощи местной больницы, чтобы получить совет.

ВОПРОСЫ

Что бы вы ему посоветовали?

Окончание см. на след. стр.

*Окончание***ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 19**

Эндрю принял 9 г парацетамола, что значительно превышает рекомендуемую терапевтическую дозу (1 г). Если считать, что его вес равен 70 кг, 9 г составляют дозу, равную $9000/70$ мг/кг (т. е. 129 мг/кг). Поражение печени маловероятно, если разовая доза меньше 150 мг/кг. Однако необходимо принять во внимание тот факт, что Эндрю употреблял алкоголь. Алкоголь повышает продукцию ферментов, необходимых для окисления парацетамола в токсичный метаболит. При употреблении алкоголя токсичность парацетамола возрастает. Было бы разумно для мистера Робертса срочно посетить лечебное учреждение для проверки содержания парацетамола в сыворотке.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ (ПРОДОЛЖЕНИЕ) 19

Эндрю последовал совету врача. Через час он приехал в госпиталь, его встретил сотрудник отделения неотложной помощи, который взял кровь для определения уровня сывороточного парацетамола. К этому моменту прошло 8 ч со времени приема таблеток. Лаборатория сообщила следующий результат:

уровень сывороточного парацетамола — 42 мг/л.

ВОПРОСЫ

1. Нужно ли проводить Эндрю промывание желудка и назначать активированный уголь?
2. О чем говорят результаты анализа?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 19 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

1. Парацетамол всасывается из желудочно-кишечного тракта в течение нескольких часов после приема. Очень маловероятно, что какое-либо количество парацетамола осталось в желудке у Эндрю к моменту его приезда в больницу. Эти мероприятия неэффективны на такой поздней стадии.
2. Сверившись с номограммой (рис. 13.2), можно видеть, что Эндрю не подвергается риску поражения печени и не нуждается во введении антидота. Его физическое здоровье было расценено как удовлетворительное.

Цитируемая литература

1. Hawton K., Simkin S. *et al.* (2004) UK legislation on analgesic packs before and after study of long-term effects. *Br. Med. J.*, **329**: 1076–1080.
2. Greene S., Dargan P. & Jones A. (2005) Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad. Med. J.*, **81**: 204–216.
3. Morgan O., Griffiths C. & Majeed A. (2005) Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales. *J. Public Health*, **27**: 19–24.
4. Wood D., Dargan P. & Jones A. (2005) Measuring plasma salicylate concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: is it necessary? *Emerg. Med. J.*, **22**: 401–403.
5. Rothwell, P.M., Fowkes, F.G., Belch, J.F. *et al.* (2011) Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials, *Lancet*, **377**: 31–41.
6. Garcia-Albeniz, X. and Chan, T. (2011) Aspirin for the prevention of colorectal cancer, *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, **25**: 461–72.
7. Burn, J., Gerdes, A-M., Macrae, F. *et al.* (2011) Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial, *Lancet*, **378**: 2081–7.
8. James L., Mayeux P. & Hinson J. (2003) Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab. Dispos.*, **31**: 1499–1506.

Дополнительная литература

- Farley A., Hendry C. & Napier P. (2005) Paracetamol poisoning: physiological aspects and management strategies. *Nurs. Stand.*, **19**(38): 58–64.
- Ferner, R., Dear, J. and Bateman, D. (2011) Management of paracetamol poisoning, *BMJ*, **342**: 968–72.
- O'Malley, G. (2007) Emergency department management of the salicylate poisoned patient, *Emerg. Med. Clin. N. Amer.*, **25**: 333–46.

Электронные ресурсы

www.fedlab.ru — Клинические рекомендации Федерации лабораторной медицины России «Правила проведения химико-токсикологических исследований на предмет наличия в организме обучающихся в общеобразовательных организациях и профессиональных образовательных организациях, а также образовательных организациях высшего образования в целях раннего выявления незаконного потребления наркотических средств, психотропных и иных токсических веществ (их метаболитов)».

Глава 14. Мониторинг лекарственной терапии

Основные вопросы

- Концепция мониторинга лекарственной терапии
- Фармакологическое действие и клиническое применение лития, дигоксина и теофиллина
- Побочные (токсические) эффекты лития, дигоксина и теофиллина
- Как используются результаты анализов для выбора оптимальной дозы лития, дигоксина и теофиллина

Эта глава посвящена обсуждению возможностей лабораторного определения концентраций лекарственных веществ в крови с целью подбора оптимальной дозы препарата. Такой подход не является необходимым для большинства лекарственных средств, но для некоторых препаратов, включая литий, дигоксин и теофиллин, оценка сывороточной концентрации — наилучший способ подбора необходимой для пациента дозы и предупреждения опасных побочных эффектов. Определение содержания лекарственных препаратов в крови служит также средством подтверждения эффективности терапии. В этой главе мы не обсуждаем другие препараты, при назначении которых применяется мониторинг, — антикоагулянты, карбамазепин, вальпроат, фенитоин, некоторые препараты для лечения нарушений сердечного ритма (прокаинамид, хинидин) и антибиотика (гентамицин, ванкомицин).

ЛИТИЙ

Фармакологическое действие и клиническое применение

Хотя точный механизм действия лития плохо понятен, известно, что этот препарат стабилизирует настроение. Его применение ограничено психиатрической практикой, в частности, лечением маниакально-депрессивного психоза [1]. Пациенты могут нуждаться в приеме лития многие годы или даже всю жизнь. Литий также может применяться в комбинации с антидепрессантами для лечения тяжелой депрессии, которая не поддается монотерапии антидепрессантами.

Токсические (нежелательные) побочные эффекты

Все лекарства имеют нежелательные побочные эффекты, и литий не исключение. Литий может нарушать функцию почек, вызывая состояние, известное как нефрогенный диабет, характеризующийся повышенным мочеотделением (полиурия) и жаждой (полидипсия). У пациентов, длительно принимающих литий, может снижаться функция щитовидной железы с появлением симптомов гипотиреоза (см. гл. 10). Это вызывает дополнительную прибавку массы тела, которая также связана с приемом лития. Такие больные нуждаются в регулярной проверке функции щитовидной железы. Особую осторожность следует проявлять при назначении лития беременным женщинам, так как существует повышенный риск врожденных уродств, особенно при приеме лития в первые 3 мес. беременности. Литий почти полностью выводится из организма почками. По этой причине отравление литием более вероятно у пожилых больных со сниженной функцией почек или у людей с почечными заболеваниями. Чтобы избежать побочных эффектов, такие пациенты нуждаются в более низкой дозе лития, чем лица с нормально функционирующими почками.

Для чего и когда определяют содержание лития в сыворотке крови

Доза лития, необходимая для лечения или предупреждения маниакальных симптомов (терапевтическая доза), очень близ-

ка к токсической. Как и у других препаратов, обсуждаемых в этой главе, у лития низкий терапевтический индекс (узкое «терапевтическое окно»). К счастью, установлен уровень сывороточного лития, который обеспечивает максимальный терапевтический эффект при минимальном токсическом воздействии на пациента. Содержание лития в сыворотке крови определяют в начале лечения, чтобы назначить правильную дозу. Если полученный уровень ниже терапевтического, дозу повышают, если выше — снижают. Установив безопасную и эффективную поддерживающую дозу, уровень лития в сыворотке необходимо проверять каждую неделю первые 4 нед., а затем — каждые 3 мес. Если возникают какие-либо симптомы отравления при лечении или в случае преднамеренной передозировки, требуется срочный анализ.

Бывает, что пациенты с маниакально-депрессивным психозом принимают литий нерегулярно, когда выраженная симптоматика уменьшается. Они иногда ошибочно полагают, что не нуждаются в лекарстве, и прекращают прием таблеток без консультации с врачом. Определение сывороточной концентрации лития позволяет подтвердить, что пациент продолжает прием препарата.

ДИГОКСИН

Фармакологическое действие и клиническое применение

Дигоксин широко применяется для лечения болезней сердца. Он представляет собой смесь веществ, выделенных из листьев наперстянки (*Digitalis lanata*). Дигоксин угнетает фермент АТФазу, который необходим для работы натриево-калиевого насоса (см. гл. 3), находящегося в мембранах всех клеток и поддерживающего разницу концентраций ионов натрия и калия в клетках и во внеклеточной среде. Эффектом снижения активности натриево-калиевого насоса (и, таким образом, назначения дигоксина) служит повышение концентраций ионов натрия и кальция, а также снижение концентрации ионов калия внутри клеток. Именно повышение концентрации кальция в мышечных клетках сердца вызывает, как полагают, положительный инотропный эффект дигоксина

(увеличение силы мышечных сокращений). Кроме положительного инотропного эффекта для дигоксина характерно не прямое (благодаря стимуляции блуждающего нерва) воздействие на пейсмекерные клетки синоатриального и атриоventрикулярного узлов сердца, которые генерируют электрические сигналы, необходимые для поддержания нормального сердечного ритма.

В течение многих лет дигоксин (в комбинации с диуретиками) был основным препаратом, который назначали всем больным, страдающим ХСН, которая часто встречается у пожилых людей (см. гл. 9). С внедрением новых терапевтических подходов (использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β -блокаторов + диуретиков) дигоксин стали применять более избирательно. Это по-прежнему средство первой линии для пациентов, у которых ХСН осложнена сердечными аритмиями, в частности, фибрилляцией предсердий. Он также показан больным, состояние которых ухудшается (или не улучшается) при использовании ингибиторов АПФ, β -блокаторов и диуретиков в оптимальных дозах.

Токсические (нежелательные) побочные эффекты

Симптомы отравления дигоксином включают тошноту, рвоту, диарею и потерю аппетита. Часто встречается аритмия, которая может проявляться или замедлением (брадикардия), или учащением (тахикардия) сердечных сокращений. При тяжелых отравлениях аритмия может угрожать жизни. Возможны нарушения зрения, включая расплывчатость изображения и потерю способности различать некоторые цвета. Мозговые эффекты включают спутанность сознания и беспокойство; иногда отравление дигоксином может вызвать острый психоз. Дигоксин действует на натриево-калиевый насос, поэтому отравление дигоксином сопровождается повышением уровня сывороточного калия.

Основная часть дигоксина в норме выводится почками в неизменном виде. Пациенты со сниженной функцией почек (пожилые люди и страдающие почечными заболеваниями) не могут выводить дигоксин так же эффективно, как люди с нормальной функцией почек, и подвергаются большему риску отравления дигоксином. Аномально низкая концентрация сывороточного калия (гипокалиемия) часто воз-

никает в результате лечения диуретиками, которые усиливают токсичность дигоксина. Низкий уровень сывороточного магния и высокий уровень сывороточного кальция вызывают сходный эффект.

Для чего и когда определяют содержание дигоксина в сыворотке крови

Обычно мониторинг уровня сывороточного дигоксина не нужно проводить всем пациентам, принимающим препарат. Однако, как и литий, дигоксин имеет низкий терапевтический индекс. Сывороточный уровень дигоксина, необходимый для терапевтического эффекта, близок к тому, который вызывает симптомы отравления, поэтому отравления дигоксином встречаются относительно часто, особенно среди пожилых людей. К сожалению, многие из симптомов легкого или умеренного отравления неспецифичны и могут быть вызваны основным заболеванием, для лечения которого и был назначен дигоксин. Единственный способ установления или исключения диагноза отравления дигоксином — определение его концентрации в сыворотке. Необходимость определения уровня дигоксина может быть вызвана недостаточным клиническим ответом на стандартную дозу дигоксина. Если результат ниже терапевтического уровня, назначение более высокой дозы может считаться безопасным. Наконец, анализ может проводиться для проверки того, выполняет ли пациент назначение врача.

ТЕОФИЛЛИН

Фармакологическое действие и клиническое применение

Теofilлин — природное вещество, которое вместе с кофеином содержится в листьях чая. Теофиллин имеет три важных фармакологических свойства: стимулирует сердечную мышцу, расслабляет гладкую мускулатуру (особенно мышцы бронхиол) и стимулирует центральную нервную систему. Главное клиническое применение теофиллина основано на его влиянии на гладкие мышцы бронхов — его используют как брон-

ходилататор при лечении бронхиальной астмы и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ).

Бронхиальная астма — заболевание легких, поражающее примерно 5% детей и 2% взрослых в Великобритании, для которого характерны приступы бронхоконстрикции. Вне приступов астматиков можно считать практически здоровыми людьми, однако во время приступов, которые провоцируются различными факторами, в том числе респираторными инфекциями, ирритантами окружающей среды (дым, смог и т. п.), физическим напряжением, а в некоторых случаях даже смехом, происходит констрикция дыхательных путей, они воспаляются и начинают продуцировать большое количество слизи. Это выражается в характерных для астмы симптомах: кашле, хрипах и одышке. В наиболее тяжелых случаях может развиваться дыхательная недостаточность, при которой нарушается нормальный обмен кислорода и углекислого газа, что создает угрозу для жизни. Хотя при немедленной госпитализации и лечении пациента можно спасти, в Великобритании каждый год погибают около 1000 больных астмой.

Теofilлин назначают перорально для длительной лекарственной терапии хронической астмы с целью предупреждения приступов, а также внутривенно в форме аминофиллина (соль теofilлина) — для неотложного лечения острых приступов. Теофилин непосредственно расслабляет гладкие мышцы бронхов, «открывая» дыхательные пути. Бронходилататорный эффект препарата более выражен, если воздухоносные пути уже сокращены, как это бывает у больных бронхиальной астмой.

Бронходилатирующие свойства теofilлина используются не только при бронхиальной астме, но и при ХОБЛ. Считается, что другой эффект теofilлина — способность стимулировать дыхательные центры центральной нервной системы — лежит в основе его эффективности при апноэ у недоношенных детей. Внезапные остановки дыхания длительностью ≥ 20 с создают опасность повреждения структур головного мозга у таких младенцев. Лечение теofilлином уменьшает как частоту, так и продолжительность эпизодов апноэ.

Токсические (нежелательные) побочные эффекты

При терапии теофиллином у многих пациентов появляются некоторые побочные эффекты. Поэтому препарат обычно назначают только после безуспешного лечения другими противоастматическими лекарствами. Наиболее частые признаки легкого отравления — тошнота, рвота и потеря аппетита. Головная боль, бессонница, нервозность и повышенная раздражительность отражают действие теофиллина на ЦНС. Хотя у многих пациентов в начале лечения теофиллином могут быть и желудочно-кишечные симптомы, и симптомы поражения ЦНС, в дальнейшем они обычно исчезают. Теофиллин раздражает желудочно-кишечный тракт, что может привести к образованию пептических язв. Помимо описанных симптомов выраженное отравление может проявляться сердцебиениями, увеличением частоты сердечных сокращений и нарушением сердечного ритма (чаще синусовой тахикардией). У пациентов, получивших высокую разовую дозу теофиллина при остром приступе астмы, может произойти остановка сердца. Выраженное отравление сопровождается судорогами и потерей сознания. Тяжелое отравление может оказаться смертельным (редко).

Некоторые болезни (например, болезни печени, хроническая сердечная недостаточность и любые состояния, связанные с постоянной лихорадкой) вызывают снижение скорости выведения теофиллина из организма и последующее повышение его уровня в крови, приводящее к появлению симптомов отравления. Больные астмой с такими сопутствующими заболеваниями требуют снижения дозы и тщательного наблюдения, чтобы избежать осложнений. Напротив, у курящих пациентов теофиллин выводится более эффективно, чем у некурящих, поэтому им для достижения терапевтического эффекта требуется назначение более высоких доз. Отравление может возникнуть после прекращения курения, если доза не снижена. Многие лекарства, включая некоторые антибиотики, а также алкоголь снижают выведение теофиллина, повышая токсичность применяемой дозы. При назначении теофиллина необходимо иметь сведения обо всех лекарственных препаратах, которые принимает пациент.

Для чего и когда определяют содержание теофиллина в сыворотке крови

Теофиллин имеет низкий терапевтический индекс: его уровень в сыворотке, необходимый для достижения терапевтического эффекта, близок к тому, который вызывает симптомы отравления. Хотя терапевтический сывороточный уровень установлен, доза, необходимая для его достижения, варьирует. Поэтому все пациенты нуждаются в проверке содержания теофиллина в сыворотке в начале лечения. Дозу постепенно повышают до тех пор, пока уровень теофиллина в сыворотке находится в терапевтических границах. По достижении безопасной и эффективной дозы уровень теофиллина проверяют каждые 6–12 мес. Более частые проверки требуются для пациентов со сниженной способностью к выведению теофиллина. Все они подвержены повышенному риску отравления теофиллином. В эту группу входят:

- пожилые больные;
- пациенты с сопутствующими заболеваниями печени (цирроз, гепатит);
- пациенты с сопутствующей сердечной недостаточностью;
- пациенты с острыми заболеваниями (получающие интенсивное лечение);
- пациенты, принимающие другие лекарственные препараты.

У всех пациентов с симптомами отравления следует проверить сывороточный уровень теофиллина, чтобы решить, нужно снизить дозу или временно отменить препарат.

Больным, у которых терапия неэффективна, может потребоваться более высокая доза препарата. Дозу повышают, если содержание теофиллина в сыворотке крови ниже терапевтического уровня.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛИТИЯ, ДИГОКСИНА И ТЕОФИЛЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Требования к образцу крови

Необходимо 5 мл венозной крови, собранной в простую стеклянную пробирку без добавок.

Время взятия пробы

Концентрация в крови любых лекарств варьирует в зависимости от времени последнего приема препарата. Поэтому время взятия крови очень важно для точной интерпретации результатов мониторинга.

- Кровь для определения содержания лития следует брать через 12 ч после последнего приема препарата.
- Кровь для определения содержания дигоксина следует брать через 6 ч после последнего приема препарата.
- Кровь для определения содержания теofilлина следует брать через 1–2 ч после последнего приема препарата.

Если у пациента есть признаки отравления или подозревается преднамеренная передозировка, необходим срочный анализ. При этих условиях ясно, что кровь должна быть взята немедленно; важно отметить время взятия крови и время приема последней дозы препарата, если это известно.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сывороточный литий

Терапевтический уровень для пациентов с острой манией составляет 0,8–0,5 ммоль/л. Терапевтический уровень поддерживающей дозы, предупреждающей развитие симптомов, — 0,5–1,0 ммоль/л.

Целью является поддержание сывороточного уровня лития в терапевтических границах. Пациенты, у которых в настоящий момент есть симптомы острой мании, могут быть устойчивы к более высоким дозам лития, чем пациенты без симптоматики, поэтому терапевтические уровни различаются. После исчезновения острой симптоматики и стабилизации состояния должна быть назначена поддерживающая доза, при

которой сывороточная концентрация находится на нижней границе терапевтического уровня.

Симптомы легкого отравления (диарея, тошнота, тремор рук) обычно появляются, когда уровень сывороточного лития выше 1,5 ммоль/л. У небольшой части пациентов признаки отравления литием могут появиться и при уровне препарата ниже 1,5 ммоль/л. Более тяжелые симптомы, включая спутанность сознания, головокружение, звон в ушах, аритмии, нарушения зрения, связаны с уровнем лития в сыворотке крови выше 2,0 ммоль/л. При тяжелом отравлении (содержание лития в сыворотке больше 2,5 ммоль/л), если немедленно не начать мероприятия по выведению лития из организма, могут наступить потеря сознания и смерть.

Сывороточный дигоксин

Терапевтический уровень — 0,8–2,0 мкг/л.

Симптомы отравления обычно появляются при концентрации дигоксина выше 2,3 мкг/л (3,0 нмоль/л). Однако некоторые пациенты (например, с гипогликемией, гипомagneмией, гиперкалиемией и заболеваниями щитовидной железы) особенно чувствительны к действию дигоксина. У них симптомы отравления могут возникать при уровнях дигоксина ниже 3,0 нмоль/л и даже при терапевтических уровнях. Если можно исключить причины, вызывающие повышенную чувствительность, то при выявлении терапевтических уровней сывороточного дигоксина маловероятно, что подозрительные симптомы вызваны отравлением. В этих случаях нужно думать о других причинах и нет необходимости в снижении дозы. И наоборот, если у пациента определенная доза дигоксина не оказывает ожидаемого клинического эффекта, уровень дигоксина в сыворотке ниже 0,8 нмоль/л (значительно ниже терапевтического уровня) указывает на то, что назначенная доза недостаточна и ее можно повысить.

Сывороточный теофиллин

Терапевтический уровень препарата для лечения бронхиальной астмы равен 55–110 мкмоль/л (10–20 мг/л). Терапевтический уровень для лечения апноэ составляет 28–44 мкмоль/л (8–20 мг/л).

Целью является поддержание уровня теофиллина в сыворотке крови в терапевтических границах. Уровень ниже терапевтического, вероятно, не будет эффективным, а уровень, превышающий терапевтический, проявится нежелательными побочными эффектами. При легком отравлении и отравлении средней тяжести сывороточный уровень теофиллина повышается до 110–165 мкмоль/л (20–30 мг/л). Тяжелое отравление с ортостатическим коллапсом и угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма наблюдается, если сывороточный уровень превышает 165 мкмоль/л (30 мг/л).

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 20

У мистера Андерсона, 75 лет, сердечную недостаточность впервые заподозрили десять лет назад, когда он заметил появление одышки при подъеме по лестнице. В следующие год или два его состояние постепенно ухудшалось. Появилась одышка в положении лежа, что затрудняло сон и заставляло спать в полусидячем положении, развились отеки нижних конечностей. Были назначены дигоксин и пероральные диуретики. Хотя для лечения отеков требовались все возрастающие количества диуретиков, симптоматика уменьшилась, больной оставался физически активным благодаря дигоксину. Однако месяц назад его состояние стало хуже. Перед поступлением в больницу он не мог активно двигаться, предпочитая спать в кресле на первом этаже, а не подниматься на ночь в спальню. Его лодыжки были настолько отечны, что он не мог носить ботинки. Несмотря на потерю аппетита, его вес возрастал за счет накопления отечной жидкости. При поступлении в больницу уровень сывороточного дигоксина составлял 2,2 нмоль/л, а уровень сывороточного калия — 3,6 ммоль/л. В течение следующих двух дней он получал перорально большие дозы фуросемида с целью выведения накопившейся жидкости. К третьему дню пребывания в больнице пациент потерял 12 кг веса. Хотя вес мистера Андерсона нормализовался, он чувствовал слабость, тошноту, ощущал частые позывы к рвоте, жаловался на головную боль и стал сонливым. Так как все эти симптомы являются признаками отравления дигоксином, была взята кровь

Окончание см. на след стр.

Окончание

для определения уровня дигоксина, а также содержания мочевины и электролитов. Лаборатория сообщила следующие результаты:

- сывороточный дигоксин — 2,1 нмоль/л;
- сывороточный калий — 2,4 ммоль/л.
- сывороточный креатинин — 110 мкмоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Указывают ли результаты анализа, полученные при поступлении в больницу или через три дня, что мистер Андерсон принимает слишком много дигоксина?
2. Нормальны ли результаты определения уровня калия в сыворотке крови (см. гл. 4)?
3. Почему у мистера Андерсона внезапно появились симптомы отравления дигоксином, несмотря на то что доза лекарства не повышалась в течение пяти лет?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 20

1. Результаты обоих анализов находятся в пределах нормы. Усиление сердечной недостаточности у мистера Андерсона перед поступлением в больницу нельзя приписать его небрежности в приеме дигоксина. Результаты анализов указывают на то, что он получал препарат в необходимой дозе.
2. Нормальный уровень калия в сыворотке равен 3,6–5,0 ммоль/л. При поступлении в больницу уровень калия у пациента был на нижней границе нормы, а на третий день после терапии диуретиками еще более заметно снижен.
3. Выведение жидкости с мочой, вызванное назначением фуросемида, в чем мистер Андерсон нуждался немедленно, сопровождалось повышенной потерей калия. Это хорошо известный побочный эффект лечения диуретиками. Перед началом лечения уровень калия был на нижней границе нормы, возможно, из-за его недостаточного поступления с пищей, поэтому усиленное выведение с мочой снизило сывороточную концентрацию. В результате развилась значительная гипокалиемия. Низкий уровень калия в крови повышает токсичность дигоксина, поэтому в данном случае симптомы отравления появились, несмотря на то что уровень дигоксина был в терапевтических границах. Лечение отравления дигоксином в этом случае основано не на отмене препарата, что может утяжелить основное заболевание, а на восстановлении уровня сывороточного калия путем назначения соответствующих препаратов.

Цитируемая литература

1. Mahli, G., Adams, D. and Berk, M. (2009) Is lithium in a class of its own? A brief profile of its clinical use, *Australian and New Zealand J. Psychiatry*, **43**: 1096–104.
2. Mittal, M., Chockalingam, P. and Chockalingam, A. (2011) Contemporary indications and therapeutic implications for digoxin use, *American J. Therapeutics*, **18**: 280–7.

Дополнительная литература

- Barnes, D. (2003) Theophylline – new perspectives for an old drug, *Am. J. Respir. Crit. Care*, **167**: 813–18.
- Dunne, F. (2010) Lithium toxicity: the importance of clinical signs, *Br. J. Hosp. Med.*, **71**: 206–10.
- Jefferson, J. (1998) Lithium, *BMJ*, **316**: 133.
- Shaw, M. (2004) The role of lithium clinics in the treatment of bipolar disorder, *Nursing Times*, **100**: 42–46.
- The Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure, *New Eng. J. Med.*, **336**: 525–33.

Электронные ресурсы

www.fedlab.ru — Клинические рекомендации Федерации лабораторной медицины России «Правила проведения химико-токсикологических исследований на предмет наличия в организме обучающихся в общеобразовательных организациях и профессиональных образовательных организациях, а также образовательных организациях высшего образования в целях раннего выявления незаконного потребления наркотических средств, психотропных и иных токсических веществ (их метаболитов)».



Глава 15. **Общий анализ крови: количество эритроцитов, содержание гемоглобина и индексы эритроцитов**

Основные вопросы

- Образование, функция и судьба эритроцитов
- Структура и функция гемоглобина
- Эритроцитарные индексы: гематокрит (PCV), MCV и MCHC
- Как уровень гемоглобина помогает подтвердить диагноз анемии
- Основные причины и следствия анемии
- Как эритроцитарные индексы помогают определить причину анемии

Из всех лабораторных тестов наиболее востребован общий (клинический) анализ крови, отражающий широкий спектр как часто встречающихся, так и менее распространенных нарушений здоровья, которые могут быть связаны с отклонениями количества клеток крови от нормы. Конечно, это не один тест, а набор анализов, включающий подсчет каждого из трех видов форменных элементов крови — эритроцитов, лейкоцитов и кровяных пластинок (тромбоцитов). В первой из двух глав, посвященных общему анализу крови, рассмотрены подсчет количества эритроцитов и некоторые другие тесты, вхо-

дящие в него и относящиеся к функции эритроцитов*. Все эти анализы (табл. 15.1) используются главным образом, чтобы выявить больных анемией. Они также помогают в определении причин анемии. В следующей главе обсуждается значение общего и дифференциального подсчета лейкоцитов, а в гл. 17, посвященной анализу свертывающей системы крови, — подсчета тромбоцитов.

Таблица 15.1. Лабораторные анализы, оценивающие функции эритроцитов

Показатель	Что измеряется	Единица измерения
Количество эритроцитов	Концентрация эритроцитов в крови	$n \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	Концентрация гемоглобина в крови**	г/100 мл (г/дл)
Гематокрит	Доля эритроцитов в цельной крови	%
Средний объем эритроцита	Средний объем эритроцита	Фемтолитр (1 фемтолитр = $1 \times 10^{-15}/л$)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	г/100 мл (г/дл)
Широта распределения эритроцитов	Вариабельность эритроцитов по объему	%

Мазок крови. Кровь тонко распределяют по предметному стеклу, окрашивают и полученный препарат просматривают под микроскопом. При этом детально описывают любые изменения формы и размеров эритроцитов. Мазки крови обычно исследуют в случае, если анализы, приведенные выше, отклоняются от нормы.

* В России принята «Стандартизованная технология «Исследование клеточного состава крови с применением гематологических анализаторов», утвержденная Федерацией лабораторной медицины 7 апреля 2014 г. — В. Э.

** В лабораториях России принято использовать единицы СИ для измерения, согласно которым концентрация гемоглобина измеряется в г/л. Для пересчета значений, выраженных в г/дл, в единицы СИ необходимо умножить результат на коэффициент 10. Например, 14 г/дл соответствует 140 г/л. Кроме того, необходимо учитывать половые различия нормальных значений. — В. Э.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Воспроизводство эритроцитов

Из трех типов форменных элементов крови эритроциты — наиболее многочисленный, их количество превосходит число лейкоцитов примерно в 1000 раз, а кровяных пластинок в 100 раз. Процесс воспроизводства клеток крови, который называется гемопоэзом, происходит в костном мозге. В раннем детстве все кости содержат костный мозг, способный вырабатывать клетки крови, но у взрослых этот процесс ограничен костным мозгом ребер, позвонков, грудины, лопаток, тазовых костей и эпифизами длинных костей, например бедра и плеча. Все клетки крови происходят от так называемых плюрипотентных (полипотентных) стволовых клеток костного мозга, которые потенциально способны превращаться в клетки, предназначенные стать зрелыми эритроцитами, лейкоцитами или тромбоцитами. Наиболее примитивная из этих клеток в костном мозге, которая обязательно превратится в зрелый эритроцит, — пронормобласт. Он развивается путем деления и дифференцировки, проходя хорошо различимые стадии — нормобласт, ретикулоцит и, наконец, зрелый эритроцит (рис. 15.1). Это развитие от стволовой клетки до зрелого эритроцита характеризуется:

- постепенным уменьшением размера;
- потерей ядра и, следовательно, способности к делению;
- утратой внутриклеточных органелл.

Последняя стадия созревания (ретикулоцита в эритроцит) происходит как в костном мозге, так и в периферической крови; обычно 1–2% циркулирующих эритроцитов — это ретикулоциты. Никаких более ранних форм эритроцитов в норме кровь не содержит.

Продолжительность жизни эритроцитов составляет около 120 дней. Необходимо их постоянное обновление; каждую секунду в костном мозге воспроизводится в среднем 2,3 млн эритроцитов. Этот процесс регулируется эритропоэтином — гормоном, который синтезируется в клетках почек (рис. 15.2). В ответ на снижение уровня кислорода в крови почки высвобождают эритропоэтин в кровоток для транспортировки его в костный мозг. Здесь эритропоэтин стимулирует воспроиз-

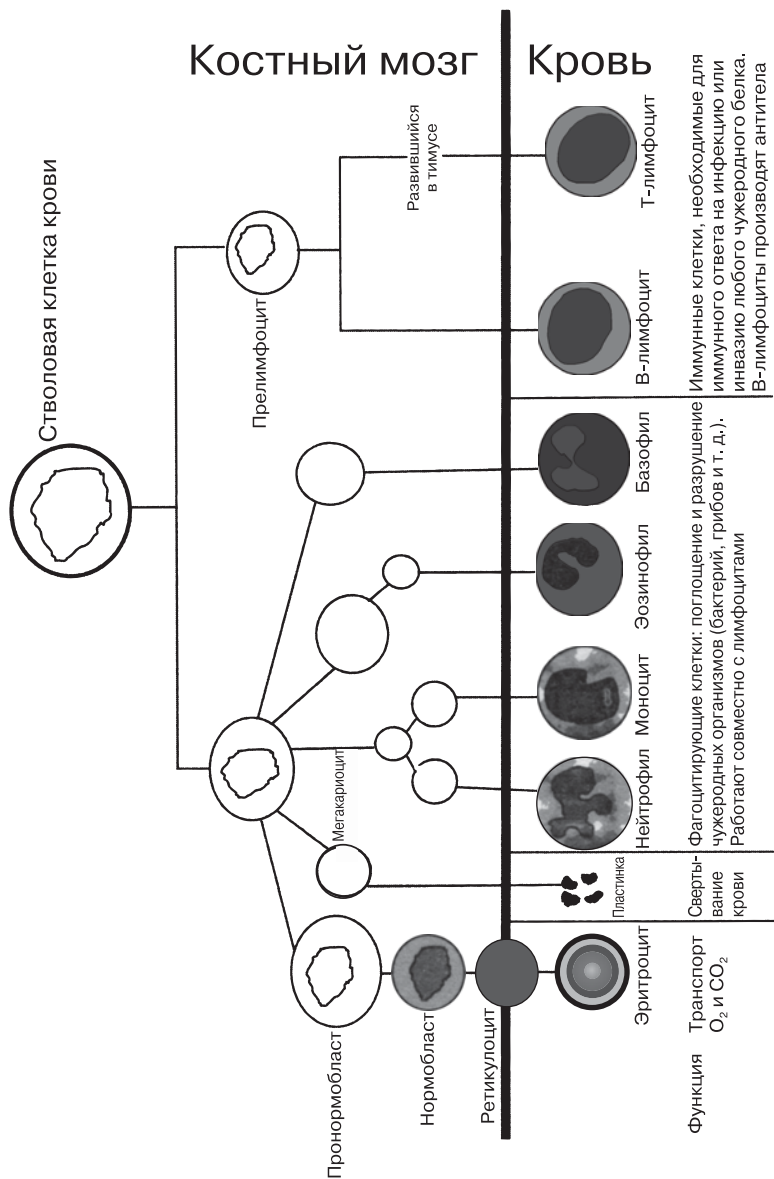


Рис. 15.1. Схема развития клеток крови



Рис. 15.2. Регуляция продукции эритроцитов

водство эритроцитов. Как только количество эритроцитов повышается, содержание кислорода в крови возрастает и продукция эритропоэтина в почках снижается.

Структура и функции эритроцитов

Структура зрелого эритроцита хорошо подходит для выполнения его основной функции — переноса кислорода от легких к тканям и переноса углекислого газа от тканей к легким. Главное звено этого процесса — белок гемоглобин, содержащийся в эритроцитах. Образование гемоглобина происходит в эритроцитах во время их раннего развития в костном мозге и завершается до полного созревания. Каждый зрелый эритроцит (или ретикулоцит) покидает костный мозг с полным комплектом из 250–300 млн молекул гемоглобина. Обычно описываемый как двояковогнутый

диск зрелый эритроцит можно представить в виде сплюснутой сферы с вдавлениями по бокам. Эта уникальная форма дает наибольшую площадь поверхности для имеющегося объема, обеспечивая максимальные возможности для обмена кислорода и углекислого газа. Диаметр эритроцита около 8 мкм, что в 2 раза больше диаметра самых мелких кровеносных сосудов, через которые он должен пройти. Мембрана способна деформироваться, изменяя форму эритроцита так, что он может протиснуться через микрососуды в тканях и альвеолах легких, где происходит обмен газов. Эритроцит, не содержащий ядра и других внутриклеточных органелл, можно рассматривать как деформируемую мембранную сумку, заполненную гемоглобином.

Структура и функции гемоглобина

Гемоглобин — это пигмент эритроцитов, переносящий кислород и обуславливающий цвет крови. Молекула гемоглобина (рис. 15.3) состоит из четырех сложенных цепей аминокислот. Вместе они формируют белковую, или глобиновую, часть молекулы. Каждая из четырех глобиновых субъединиц имеет присоединенную группу гема, а в центре каждой группы гема находится атом железа в форме Fe^{2+} .

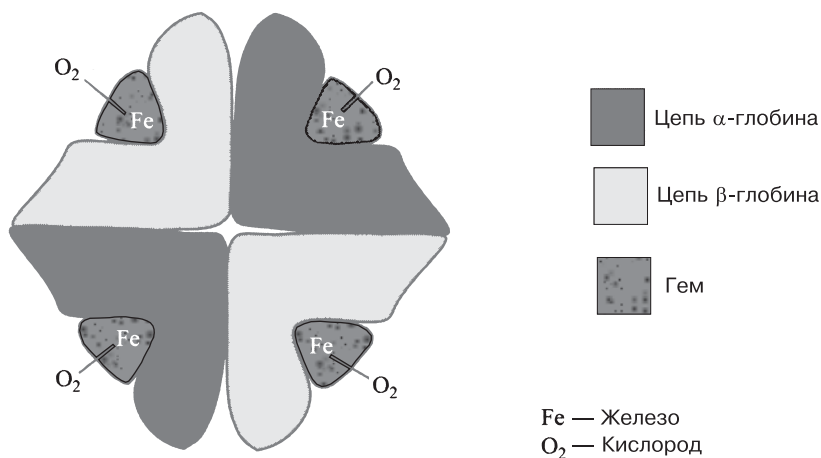


Рис. 15.3. Схема строения молекулы оксигемоглобина взрослых

Строение гема всегда одинаково, но точная последовательность аминокислот в глобиновых субъединицах слегка варьирует: существует четыре разновидности глобиновых цепей — альфа (α), бета (β), гамма (γ) и дельта (δ). Примерно 97% гемоглобина взрослых — это гемоглобин А (HbA), состоящий из двух α - и двух β -глобиновых субъединиц. Оставшиеся 3% приходятся на гемоглобин A2 HbA2 (две α - и две δ -глобиновых цепи). У развивающегося плода и в первые несколько месяцев жизни образуется только фетальный гемоглобин (HbF), состоящий из двух α - и двух γ -глобиновых субъединиц. Структура гемоглобина интересна не просто сама по себе. Существует большая группа наследуемых нарушений синтеза и структуры гемоглобина. Они имеют общее название гемоглобинопатии. Большинство из них редки, но два — талассемия и серповидноклеточная болезнь (серповидноклеточная анемия) — заслуживают особого внимания; они описаны в гл. 23.

Транспорт кислорода гемоглобином

Свойство гемоглобина связывать кислород определяется тем, что в центре каждого из четырех гемов находится по атому железа. Молекулы кислорода формируют слабую неполярную связь с атомами железа. Продукт этой реакции называется оксигемоглобином. Когда все четыре гема заняты кислородом, говорят, что молекула гемоглобина насыщена. Степень, до которой насыщается гемоглобин, зависит от содержания кислорода в крови. Графически это описывается с помощью кривой диссоциации кислорода (см. рис. 7.2). Из этого графика понятно, что насыщение гемоглобина кислородом увеличивается, когда парциальное давление кислорода в крови (PO_2) повышается. Физиологическое значение этого соотношения лежит в основе транспортной функции гемоглобина. В легких кислород вдыхаемого воздуха проходит через альвеолы в кровь, так что PO_2 высокое (около 95 мм рт. ст.). При высоком PO_2 сродство гемоглобина к кислороду увеличивается и гемоглобин быстро (за несколько секунд) полностью насыщается (до 100%). Наоборот, в тканях PO_2 относительно низкое (только около 40 мм рт. ст.), поэтому и сродство гемоглобина к кислороду снижено. В результате кислород высвобождается из гемоглобина и диффундирует из эритроцитов в тканевые клетки, где используется в процессах клеточного метаболизма.

Роль эритроцитов и гемоглобина в транспорте CO_2

В то время как транспорт кислорода из легких к тканям почти полностью зависит от гемоглобина в эритроцитах, транспорт двуокиси (диоксида) углерода в обратном направлении немного сложнее. Углекислый газ, в отличие от кислорода, растворим в плазме крови, так что большое количество CO_2 переносится просто в растворенном виде. Остаток транспортируется эритроцитами.

В тканях CO_2 диффундирует из клеток в кровотоки. Часть остается растворенной в плазме, а часть диффундирует в эритроциты. Внутри эритроцитов часть углекислоты соединяется с гемоглобином, освободившимся от кислорода, и формирует карбгемоглобин, а часть соединяется с водой в цитоплазме эритроцитов и образует угольную кислоту. Эту реакцию катализирует фермент карбоангидраза. Угольная кислота диссоциирует на ионы водорода (количество которых определяется гемоглобином) и бикарбонат-ионы, которые диффундируют из эритроцитов в плазму. В легких эти клеточные реакции протекают в обратном направлении и CO_2 , диффундируя из эритроцитов, проходит вместе с CO_2 , растворенным в плазме крови, в альвеолы, чтобы выделиться с выдыхаемым воздухом.

Кислород- и CO_2 -транспортирующие функции гемоглобина обсуждаются также при рассмотрении физиологии дыхания в гл. 7; читателю будет полезно еще раз обратиться к материалам соответствующих разделов этой главы.

Внимание! Роль гемоглобина в транспорте кислорода и углекислого газа обсуждается в гл. 7 в связи с физиологией дыхания.

Нормальное разрушение эритроцитов

Примерно после 120 дней жизни эритроциты теряют жизнеспособность и удаляются из крови ретикулоэндотелиальной системой, когда кровь проходит через костный мозг, селезенку и печень. В этих органах мембрана эритроцитов разрушается, высвобождая гемоглобин, который расщепляется на свои составные части — гем и глобин (см. рис. 11.2). Железо гема используется для воспроизводства новых эритроцитов, а глобиновые цепи разрушаются до аминокислот, которые

пополняют запас аминокислот организма. То, что осталось от гема после удаления железа, превращается в желтый пигмент билирубин, который транспортируется кровью к печени для дальнейшего метаболизма и выведения, большей частью с желчью и фекалиями; остаток выделяется в виде метаболитов билирубина — уробилина и уробилиногена — с мочой.

У здоровых людей скорость образования эритроцитов в костном мозге соответствует скорости их разрушения в клетках ретикулоэндотелиальной системы, поэтому количество эритроцитов в крови относительно постоянно и его достаточно, чтобы обеспечить кислородом все ткани.

ПОДСЧЕТ КОЛИЧЕСТВА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Подготовка пациента

Никакой особой подготовки пациента не требуется.

Время взятия образцов крови

Никаких специальных требований ко времени взятия крови нет, так что лучше брать образцы во время, удобное для доставки их в лабораторию.

Кровь для подсчета эритроцитов не следует хранить больше 12 ч перед отправкой в лабораторию. Общий анализ крови — один из анализов, который может выполняться срочно и, если необходимо, вне рабочих часов лаборатории. В таких случаях требуется позвонить в лабораторию и доставить кровь немедленно после ее взятия.

Типы образцов крови

Предпочтительнее венозная кровь, взятая без применения жгута (если жгут используют, то его не следует накладывать более чем на 1–2 мин перед взятием крови). Если взятие венозной крови затруднительно (например, у младенцев и у пациентов с «плохими» венами), может быть использована взятая должным образом капиллярная кровь.

Емкость для сбора крови

Кровь для подсчета эритроцитов должна быть собрана в пробирку, которая содержит антикоагулянт K^+ -ЭДТА. Это предупреждает свертывание крови и сохраняет структуру кровяных клеток.

Объем образца

Пробирки для крови, взятой на клинический анализ, имеют отметку, до которой их следует заполнять. Это обычно 2,5 мл (0,5 мл для капиллярной крови — в педиатрической практике). Правильное заполнение пробирки позволяет соблюсти нужное количественное соотношение крови и антикоагулянта. Для получения точного результата очень важно, чтобы крови в пробирке было ни больше, ни меньше необходимого количества и чтобы антикоагулянт и кровь сразу после взятия перемешивались легким переворачиванием пробирки. Неаккуратное перемешивание может вызвать формирование крошечных кровяных сгустков и привести к ошибкам в результатах.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы

Нормы:

Эритроциты:	мужчины	$4,5-6,5 \times 10^{12}/л;$
	женщины	$3,9-5,6 \times 10^{12} /л;$
	при рождении	$3,5-6,7 \times 10^{12}/л;$
	у детей	$4,1-5,3 \times 10^{12}/л.$
Гемоглобин:	мужчины	13,5–17,5 г/дл;
	женщины	11,5–15,5 г/дл;
	при рождении	14,0–24,0 г/л;
	у детей	11,0–14,0 г/л.

Внимание! В некоторых лабораториях количество гемоглобина выражают в граммах на литр (г/л). Чтобы перевести концентрацию гемоглобина, выраженную в г/л, в г/дл, разделите результат на 10. Таким образом, 135 г/л гемоглобина соответствует 13,5 г/дл.

Гематокрит:	мужчины	40–52%;
	женщины	36–48%.
Средний объем эритроцита		80–95 фл.
	взрослые	80–95 фл;
	при рождении	100–135 фл;
	у детей	71–88 фл.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 20–35 г/дл.
Широта распределения эритроцитов — 10–15%.

Критические значения:

Гемоглобин	< 7,0 или > 20,0 г/дл.
Гематокрит	< 20% или > 60%.

Термины, используемые для описания эритроцитов, исследуемых под микроскопом

Нормоцитоз	— средний размер эритроцитов нормальный.
Микроцитоз	— средний размер эритроцитов меньше нормального.
Макроцитоз	— средний размер эритроцитов больше нормального.
Анизоцитоз	— размеры эритроцитов варьируют.
Пойкилоцитоз	— форма эритроцитов варьирует.
Нормохромия	— эритроциты окрашены нормально, что указывает на нормальное содержание количества гемоглобина в них.
Гипохромия	— эритроциты окрашены слабо, т. е. содержание гемоглобина в них меньше нормы.

Состояния, связанные со снижением количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита

Анемия

Анемия (буквально: «без крови») — совокупность признаков и симптомов, которые вызваны снижением доставки кислорода к тканям из-за уменьшения общего количества эритроци-

тов и/или уменьшения содержания гемоглобина в крови. Существует множество причин анемии, так что это не самостоятельное заболевание, а скорее сигнал какой-то другой болезни, которая должна быть идентифицирована, чтобы лечение анемии было успешным. Независимо от причины анемия сопровождается снижением содержания гемоглобина. Взрослым диагноз анемии ставят, если содержание гемоглобина меньше 13,5 г/дл у мужчин и меньше 11,5 г/дл у женщин. Детям, у которых в норме уровень гемоглобина ниже, чем у взрослых, анемию диагностируют при содержании гемоглобина менее 11,0 г/дл. Чем ниже результат, тем анемия более тяжелая. Анемию можно исключить, если концентрация гемоглобина укладывается в диапазон референтных значений.

Пониженное количество эритроцитов и уменьшение гематокрита — также признак анемии, хотя величина этого снижения зависит не только от тяжести анемии, но и от ее причины. Главный патологический эффект анемии — ограниченная доставка кислорода к тканям, но степень выраженности анемических симптомов зависит еще от следующих факторов:

- тяжесть анемии (многие пациенты с легкой анемией, при которой уровень гемоглобина превышает 10 г/дл, не имеют симптомов, но тяжелая анемия, когда уровень гемоглобина менее 6 г/дл, почти всегда связана с проявлением типичной симптоматики);
- скорость развития (при быстром начале анемии более вероятны проявления симптоматики, чем при ее медленном развитии).

Симптомы анемии

Существует несколько общих признаков анемии, не зависящих от ее причины. Большинство из них возникают в результате снижения оксигенации тканей (тканевая гипоксия). Некоторые отражают попытку организма компенсировать пониженный уровень кислорода в тканях. Основные симптомы:

- бледность;
- утомляемость и сонливость;
- одышка, особенно при напряжении;
- головокружение, обмороки;

- головные боли;
- учащение пульса, сердцебиение, тахикардия.

Отсутствие симптомов не исключает анемии: многие анемии средней степени выраженности не дают заметной симптоматики, особенно если анемия развивается медленно. Среди пожилых пациентов есть асимптоматичные больные, страдающие, тем не менее, тяжелой анемией.

Причины анемии

В то время как определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита помогают диагностировать анемию и степень ее тяжести, эти анализы не дают никакой информации о ее причине. Анемия может быть вызвана:

- острой потерей крови, например, в результате травмы или операции;
- дефицитом железа, необходимого для синтеза гемоглобина (наиболее распространенная причина);
- хроническим воспалением, инфекцией или злокачественным процессом, которые объединяют под названием «анемия при хронических заболеваниях» (АХЗ); это вторая по частоте причина анемии (у пожилых больных, которые особенно часто страдают хроническими заболеваниями, — первая). Отличительная черта АХЗ в том, что она почти всегда умеренная. Гемоглобин редко падает ниже 9–10 г/дл;
- дефицитом витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты, необходимых для воспроизводства эритроцитов; наиболее часто в этой группе встречается так называемая пернициозная анемия. Группа этих заболеваний обсуждается в гл. 18;
- дефицитом эритропоэтина, необходимого для регуляции воспроизводства эритроцитов (это главная причина анемии, которая встречается при хронической почечной недостаточности);
- повышенной скоростью разрушения эритроцитов (гемолитические анемии, которые включают серповидноклеточную анемию, трансфузионные реакции, гемолитическую болезнь новорожденных). Иногда гемолитическая анемия

может развиваться вследствие лекарственной терапии, чаще всего при лечении цефалоспоридами (группа антибиотиков). Отличительной чертой гемолитической анемии является наличие желтухи (гл. 11);

- недостаточностью костномозговых стволовых клеток (апластическая анемия), обычно в результате действия цитотоксических препаратов или радиационной терапии при лечении рака;
- злокачественными болезнями костного мозга (лейкозы, миеломная болезнь);
- недоношенностью (главный фактор риска развития анемии у новорожденных). Во-первых, из-за недостатка эритропоэтинов эритроциты образуются в недостаточном количестве; во-вторых, продолжительность жизни эритроцитов составляет 35 дней вместо 120; в-третьих, у недоношенных детей приходится часто проводить забор крови для проведения анализов, что служит причиной кровопотери на фоне и так небольшого объема крови.

В определении причины анемии помогает определение индексов эритроцитов — среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците, вместе с микроскопическим исследованием эритроцитов. Значения этих двух индексов позволяют отнести анемию к одной из трех больших групп:

- **микроцитарные анемии** (низкий средний объем эритроцитов);
- **нормоцитарные анемии** (нормальный средний объем эритроцитов);
- **макроцитарные анемии** (высокий средний объем эритроцитов).

Микроцитарные анемии возникают в результате дефицита железа и талассемии. У некоторых пациентов с АХЗ она имеет признаки микроцитарной, но это нетипично.

У большинства пациентов с АХЗ она нормоцитарная. Анемии этой группы включают — анемии вследствие острой потери крови, гемолитические анемии, анемии, вызванные уменьшением продукции эритропоэтина (хроническая почечная недостаточность), анемии, вызванные поражением стволовых клеток костного мозга (апластическая анемия), и анемии, воз-

никающие при злокачественных заболеваниях костного мозга (лейкозы и др.).

Макроцитарные анемии — это результат дефицита витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

Определение широты распределения эритроцитов полезно для дальнейшей дифференциации причин анемии внутри этих трех групп. Например, дефицит железа ассоциируется с высоким значением этого показателя, а при талассемии оно нормальное. Оценивая широту распределения эритроцитов, можно также различать нормоцитарные анемии разной природы. В частности, для АХЗ характерно нормальное значение показателя, а для гемолитической анемии — повышенное. Определяя средний объем эритроцитов и широту их распределения, можно сузить круг вероятных причин болезни.

Для установления причин анемии обычно используют исследование окрашенных мазков крови под микроскопом. Форма, размер и особенности окраски эритроцитов пациента с анемией могут дать ключ к диагнозу. Так, эритроциты больного с серповидноклеточной анемией (генетический дефект структуры гемоглобина) имеют характерную серповидную форму, что нашло отражение в названии этого заболевания. Относительно маленькие эритроциты, которые слабо окрашены (из-за аномально низкой концентрации гемоглобина), указывают на возможный дефицит железа, в то время как большие, обычно овальные клетки указывают на то, что анемия, вероятно, В₁₂- или фолиеводефицитная. При многих анемиях выявляются характерные изменения формы эритроцитов. При анемии, сопровождающей малярию, в эритроцитах пациента можно обнаружить малярийных паразитов, а при отравлении свинцом эритроциты часто содержат базофильную зернистость.

Причины повышения количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита

Полицитемия

Полицитемия (дословно: «много кровяных клеток») — состояние, противоположное анемии. Основной признак полицитемии — повышение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина. Так как гематокрит зависит от количества

эритроцитов, он тоже повышается. Полицитемия может возникать как ответ на какое-нибудь физиологическое или патологическое состояние, при котором кровь содержит меньше кислорода, чем в норме. В ответ на низкий уровень кислорода крови почки увеличивают продукцию эритропоэтина, что приводит к усилению воспроизводства эритроцитов. Эта так называемая вторичная полицитемия может быть обусловлена:

- проживанием на высоте, где вдыхаемый воздух относительно беден кислородом;
- курением (оксид углерода связывается с гемоглобином, замещая кислород);
- хроническим заболеванием легких (перенос кислорода из легких в кровь затруднен);
- сердечной недостаточностью (кровь меньше, чем в норме, насыщена кислородом из-за патологии сердца).

Первичная (истинная) полицитемия — совершенно особое злокачественное заболевание костного мозга, когда нарушение пролиферации стволовых клеток проявляется избыточной продукцией эритроцитов (число лейкоцитов и кровяных пластинок также бывает повышено). Значительное увеличение количества эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, с которой могут быть связаны некоторые симптомы (головная боль, повышение артериального давления) заболевания.

Влияние разведения крови на количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит

Количество эритроцитов в единице объема крови, концентрация гемоглобина и гематокрит во многом определяются состоянием гидратации организма. При дегидратации эти показатели увеличиваются просто потому, что уменьшен объем плазмы. Напротив, у человека, который получил слишком много жидкости, следует ожидать их снижения. Но абсолютное число эритроцитов и общее содержание гемоглобина при этом не меняются. Это должно учитываться при интерпретации результатов анализа крови пациентов как с дегидратацией, так

и с гипергидратацией. Увеличенный объем плазмы — обычное физиологическое проявление беременности, так что беременность сопряжена со снижением показателей гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, даже если абсолютное количество эритроцитов и гемоглобина нормальное. Таким образом, беременная женщина со слегка пониженным гемоглобином необязательно страдает анемией. Фактически во время беременности анемию нельзя диагностировать, если уровень гемоглобина выше 10 г/л.

При острой кровопотере (кровотечении) концентрация гемоглобина также не может служить критерием для определения анемии. При кровотечении происходит потеря как эритроцитов (содержащих гемоглобин), так и плазмы, поэтому такие показатели, как концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и гематокрит, могут (по крайней мере в начальном периоде) оставаться нормальными. Анемия становится очевидной только после заместительной терапии жидкостями, которые переливают пациенту для восстановления объема крови.

Другие причины возрастания среднего объема эритроцита

Нужно отметить, что средний объем эритроцита может возрастать у пациентов без анемии, т. е. с нормальным содержанием гемоглобина. Основные причины изолированного увеличения объема эритроцита — злоупотребление алкоголем и цирроз печени, хотя в обоих случаях пациент может страдать и анемией. Изолированное повышение объема эритроцитов у пациентов с подозрением на злоупотребление алкоголем рассматривают как подтверждение этого факта.

ПОДСЧЕТ РЕТИКУЛОЦИТОВ

Ретикулоциты — это незрелые эритроциты. По некоторым техническим причинам и потому, что этот показатель имеет ограниченное клиническое значение, подсчет ретикулоцитов не включен в обычный клинический анализ крови. Однако в некоторых лабораториях этот анализ выполняется как отдельное исследование. Подсчет ретикулоцитов проводят при

анемии, мы обсудим это ниже. Кровь для этого анализа берут так же, как для подсчета эритроцитов.

Нормы:

$20-80 \times 10^9/\text{л}$.

В некоторых лабораториях количество ретикулоцитов выражают в процентах от общего числа эритроцитов. В этом случае нормальные значения 0,5–2,0%.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клиническое значение подсчета ретикулоцитов основано на том факте, что нормальным физиологическим ответом организма на анемию служит увеличение продукции эритроцитов в костном мозге. При этом в кровь выходит значительное количество незрелых эритроцитов (ретикулоцитов), которые и подсчитывают в лаборатории. Такой физиологический ответ на анемию называется ретикулоцитозом. Ретикулоцитоз у пациента с анемией свидетельствует о том, что причина анемии не в нарушении продукции эритроцитов, а в их разрушении (гемолиз) или в кровопотере. И наоборот, нормальное или сниженное количество ретикулоцитов у пациента с анемией свидетельствует о том, что ее причина дефицит элементов питания, необходимых для образования эритроцитов (железа, витамина В₁₂, фолата), либо заболевание костного мозга.

Подсчет ретикулоцитов можно применять для мониторинга лечения анемии. Например, при железодефицитной анемии прием таблеток, содержащих железо, сопровождается ретикулоцитозом, который появляется через 5–7 дней с момента начала лечения. Ретикулоцитоз — первый объективный признак того, что железо оказывает желаемое действие, и в костном мозге образуется больше эритроцитов. Отсутствие ретикулоцитоза свидетельствует о том, что либо пациент не принимает таблетки, либо дефицит железа не является причиной анемии и следует искать другую.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 21

Джейн Бейкер, 32-летняя женщина-адвокат, обратилась к своему врачу общей практики, жалуясь на чувство утомления. Обычно активная женщина, по выходным дням увлекающаяся верховой ездой и регулярно посещающая со своими детьми плавательный бассейн, рассказала, что в течение последнего месяца или двух стала очень уставать. Она чувствует себя неспособной делать больше, чем обычную дневную работу. Во время осмотра ее глаз доктор заметил легкую бледность конъюнктив и предположил, что причиной ее утомляемости может быть анемия. Никаких других аномальных признаков выявлено не было. Врач взял кровь для клинического анализа. Ответ из лаборатории, который пришел два дня спустя, содержал следующие результаты:

гемоглобин	— 9,2 г/дл;
эритроциты	— $3,8 \times 10^{12}/л$;
гематокрит	— 28%;
средний объем эритроцита	— 73 фл;
средняя концентрация гемоглобина в эритроците	— 20 г/дл;
широта распределения эритроцитов	— 16%.

ВОПРОСЫ

1. Получено ли лабораторное подтверждение того, что у Джейн анемия? Насколько она тяжелая?
2. Используя эритроцитарные индексы, определите, какая это анемия:
 - а) микроцитарная;
 - б) нормоцитарная;
 - в) макроцитарная.
3. Каковы возможные причины анемии?
4. Какие анализы назначить дальше?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 21

1. Показатель концентрации гемоглобина используют, чтобы подтвердить или исключить анемию. Уровень гемоглобина у Джейн значительно ниже нормы для взрослых женщин. Этого достаточно, чтобы поставить диагноз анемии. Содержание гемоглобина 9,2 г/дл указывает на то, что Джейн умеренно анемична (анемия обычно считается тяжелой при уровне гемоглобина ниже 6,0 г/дл). Показатели гематокрита и количества эритроцитов необязательны для постановки диагноза, но они низкие, что также подтверждает анемию.

Окончание см. на след стр.

Окончание

2. Средний объем эритроцитов у Джейн снижен. Это означает, что эритроциты меньше, чем нормальные, т. е. Джейн страдает анемией микроцитарной природы.
3. Основные причины микроцитарной анемии:

- дефицит железа;
- талассемия (унаследованное нарушение синтеза гемоглобина, обнаруживаемое, в частности, среди жителей Средиземноморья);
- хронические заболевания (инфекция, воспаление, онкологическое заболевание), особенно тяжелая анемия.

Из этих причин дефицит железа наиболее, а талассемия наименее распространены. Так как у Джейн нет хронического заболевания, наиболее вероятная причина ее анемии — дефицит железа. Показатель широты распределения эритроцитов обычно растет при таких состояниях, как дефицит железа, и остается нормальным при талассемии и АХЗ.

4. Диагноз железodefицитной анемии могут подтвердить результаты анализов железа сыворотки и сывороточного ферритина (см. гл. 18). Как будет обсуждаться в гл. 18, у дефицита железа много причин. Если дефицит железа подтвердится, Джейн может потребоваться дальнейшее обследование, чтобы установить причину ее анемии.

Дополнительная литература

- Aster, R. (2010) Adverse drug reactions affecting blood cells, *Handbook of Experimental Pharmacology*, **196**: 57–76.
- Buttarelo, M. and Plebani, M. (2008) Automated blood cell counts – state of the art, *Am. J. Clin. Pathol.*, **130**: 104–16.
- Frewin R., Henson A. & Provan D. (1997) ABC of clinical haematology: iron deficiency anaemia. *BMJ*, **314**: 360–63.
- Hoffbrand A., Pettit J. & Moss P. (2001) Blood cell formation. In: *Essential Haematology* (4th edn.) Oxford: Blackwell Science Publications.
- Kaferele, J. and Strzoda, C. (2009) Evaluation of macrocytosis, *Am. Fam. Physician.*, **79**: 203–8.
- Weatherall, D.J. (1997) ABC of clinical haematology: the hereditary anaemias, *BMJ*, **314**: 492–96.
- Луговская С. А., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. — Тверь: Триада. — 2007. — 122 с.
- Лабораторная диагностика нарушений обмена железа / В. В. Долгов [и др.]. — М.-Тверь: Триада, 2014. — 70 с.

Глава 16. **Общий анализ крови 2: количество лейкоцитов и дифференциальный подсчет лейкоцитов**

Основные вопросы

- Функции пяти различных типов лейкоцитов
- Что такое общий и дифференцированный подсчет лейкоцитов
- Некоторые термины, описывающие изменения количество лейкоцитов
- Причины и следствия увеличения количества лейкоцитов
- Причины и следствия уменьшения количества лейкоцитов
- Лейкемия – злокачественное заболевание лейкоцитов

В этой главе, второй из двух, посвященных общему анализу крови, рассматривается клиническое значение подсчета лейкоцитов. В отличие от эритроцитов, популяция которых однородна, лейкоциты представлены пятью типами клеток, различных по морфологическим и функциональным признакам, — это нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты. Подсчет общего числа лейкоцитов дает суммарное количество всех типов клеток, тогда как дифференциальный подсчет — количество каждого типа лейкоцитов в отдельности. Повышение числа лейкоцитов — очень частый признак заболеваний, которые относятся к одному из патологических

процессов — инфекции, воспалению, злокачественным опухолям. Уменьшение числа лейкоцитов, которое встречается реже, указывает на снижение иммунитета и, таким образом, на высокий риск инфекционных заболеваний*.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Вместе с другими форменными элементами крови лейкоциты происходят от полипотентной (плюрипотентной) стволовой клетки костного мозга (см. рис. 15.1). Зрелые лейкоциты имеют ограниченную продолжительность жизни, поэтому необходимо их постоянное воспроизводство. Увеличение продукции лейкоцитов в костном мозге — составная часть нормального (воспалительного) ответа организма на любое повреждение тканей, независимо от его причины. Цель воспалительного ответа в ограничении и контроле повреждения, удалении потенциально патогенных факторов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие, паразитические черви), начале заживления и восстановления поврежденной ткани. Как главные действующие силы воспалительного ответа, лейкоциты должны покинуть костный мозг и попасть в ткани. Хотя, как мы увидим, каждый тип лейкоцитов выполняет свою определенную работу, они взаимодействуют, обмениваясь информацией с помощью химических веществ, называемых цитокинами.

Нейтрофилы

Нейтрофилы — самая многочисленная разновидность лейкоцитов (40–70%). Зрелый нейтрофил имеет сегментированное ядро и темно-фиолетовые гранулы в цитоплазме. Диаметр нейтрофила около 15 мкм, что в 2 раза больше, чем у эритроцита. Функция этих клеток — проникновение в ткани и уничтожение вторгшихся туда микроорганизмов. Выйдя из кост-

* Учитывая принципиальное значение полноценной верификации субпопуляции лейкоцитов, особенно при оказании медицинской помощи пациентам с онкогематологическими заболеваниями, широко используется технология проточной цитофлуориметрии, применение которой стандартизовано в рамках клинических рекомендаций, утвержденных Федерацией лабораторной медицины 18 марта 2014 г. «Стандартизованная технология „Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов“». — В. Э.

ного мозга, зрелые нейтрофилы только около 8 ч находятся в циркулирующей крови, а остаток своей жизни (5–8 дней) проводят в тканях. Химические вещества (хемотаксические факторы), выделяемые бактериями и другими клетками (включая базофилы, макрофаги, лимфоциты; см. ниже), привлекают нейтрофилы на место инфекции или воспаления. В тканях нейтрофилы окружают и поглощают бактерии с помощью процесса, названного фагоцитозом. Ферменты и высокоактивные свободные радикалы, которые образуются в гранулах внутри нейтрофилов, убивают оказавшиеся там бактерии. Гной, представляющий собой густую желтую жидкость, которая выделяется в месте воспаления, — свидетельство функционирования нейтрофилов. Он состоит преимущественно из мертвых и гибнущих нейтрофилов, фрагментов бактериальных клеток и других клеточных остатков, образовавшихся в процессе борьбы с инфекцией, вызванной пиогенными бактериями.

Эозинофилы

Эозинофилы похожи на нейтрофилы по морфологии и функции, хотя их значительно меньше — всего 0,2–5% от общего числа лейкоцитов. Ядро у эозинофила, как и у нейтрофила, сегментированное, но вместо 3–4 сегментов оно обычно состоит из двух. В отличие от темно-фиолетовых гранул нейтрофилов, гранулы эозинофилов окрашиваются в оранжево-красный цвет из-за наличия в них эозинофильных химических веществ. Как и нейтрофилы, эозинофилы способны к фагоцитозу, хотя их роль в поглощении бактерий маловероятна. Вместо этого их целью, как полагают, является уничтожение чужеродного материала, слишком крупного для обычного фагоцитоза. Например, они обезвреживают паразитических червей и вызывают их повреждение, высвобождая ферменты, а затем фагоцитируя продукты распада. Таким образом, их главная функция — защита организма от вторжения более крупных микроорганизмов, чем бактерии и вирусы, и макроорганизмов.

Эозинофилы присутствуют в месте воспаления, вызванного аллергическими заболеваниями, такими как сенная лихорадка и бронхиальная астма. Высвобождение химических веществ из эозинофилов — составная часть патогенеза аллергических заболеваний.

Базофилы

Количество базофилов очень мало, и они редко встречаются в периферической крови. Их дольчатое ядро маскируется крупными темно-синими гранулами. Базофилы мигрируют в ткани, где созревают в тучные клетки. Активированные тучные клетки высвобождают много химических медиаторов воспаления, среди которых нельзя не упомянуть хемотаксический фактор, привлекающий нейтрофилы; гистамин, расширяющий сосуды, что приводит к усилению кровотока в пораженной области; гепарин — антикоагулянт, необходимый для начала восстановления поврежденных кровеносных сосудов.

Моноциты

Моноцит имеет несегментированное округлое или овальное ядро и цитоплазму, обычно лишенную гранул. После короткого периода циркуляции в крови (20–40 ч) эти клетки мигрируют в ткани, где созревают в макрофаги. Макрофаги фагоцитируют и убивают бактерии тем же способом, что и нейтрофилы, но они играют и другую важную роль, перерабатывая и представляя чужеродные белки (антигены) Т-лимфоцитам для того, чтобы мог начаться клеточный иммунный ответ (см. ниже). Макрофаги играют также важную физиологическую роль, обеспечивая разрушение эритроцитов, когда те становятся нежизнеспособными (см. гл. 15).

Лимфоциты

Лимфоциты составляют 20–40% от общего числа лейкоцитов; это вторая по численности разновидность. Как и другие форменные элементы крови, они происходят из костного мозга, но часть из них нуждается в дополнительном созревании в тимусе; это тимусзависимые лимфоциты, или Т-лимфоциты, которые составляют около 70% циркулирующих лимфоцитов. Большая часть из оставшихся 30% — В-лимфоциты. Есть также популяция «ни Т- ни В-лимфоциты», которые называют натуральными (естественными) киллерами (NK-лимфоциты).

Как и нейтрофилы, лимфоциты участвуют в иммунитете (защите от инфекций). В-лимфоциты вырабатывают антитела.

Это белки, которые специфически связывают соответствующие чужеродные белки, называемые антигенами. Микроорганизмы (бактерии, вирусы и т. д.) имеют на поверхности специальные белки, которые действуют как антигены. Связывание антителами этих поверхностных антигенов предупреждает проникновение бактерий и вирусов в тканевые клетки. Более того, окруженная антителами бактерия более доступна для фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами. Антитела также могут связывать и нейтрализовать бактериальные токсины.

Хотя антитела эффективны вне клетки, они не могут проникнуть внутрь нее и поэтому бессильны против микроорганизмов, находящихся внутриклеточно. Защита от таких микроорганизмов — задача Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты могут узнавать и разрушать клетки, которые заражены микроорганизмами, предотвращая дальнейшее распространение инфекции. Так как все вирусы должны проникнуть в клетку, чтобы размножиться, и многие бактерии тоже паразитируют в клетках, клеточноопосредованный иммунитет, осуществляемый Т-лимфоцитами, — важная составная часть защиты организма против инфекций. Т-лимфоциты также способны узнавать и убивать раковые клетки, участвуя в защите организма против злокачественного роста.

Важная особенность Т- и В-лимфоцитов состоит в том, что, в отличие от других клеток крови, они способны «запомнить» вторгшийся микроорганизм, поэтому ответ на следующее заражение происходит сильнее и быстрее. Этот так называемый приобретенный иммунитет объясняет, почему мы редко повторно бодем одной и той же инфекционной болезнью. Первый контакт обеспечивает иммунитет при повторной встрече с тем же микроорганизмом. Функция НК-лимфоцитов не зависит от механизма приобретенного иммунитета. Они вместе с другими лейкоцитами (нейтрофилами, эозинофилами, базофилами и моноцитами) обеспечивают врожденный иммунитет.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ

См. гл. 15.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ: КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДСЧЕТ

Примерные референтные значения:

Общее количество лейкоцитов:	
взрослые мужчины	$3,7-9,5 \times 10^9/\text{л};$
взрослые женщины	$3,9-11,1 \times 10^9/\text{л};$
Дифференциальное количество лейкоцитов:	
нейтрофилы (40–70% от общего количества лейкоцитов)	$2,5-7,0 \times 10^9/\text{л};$
лимфоциты (20–40%)	$1,5-4,0 \times 10^9/\text{л};$
моноциты (2–10%)	$0,2-0,8 \times 10^9/\text{л};$
эозинофилы (1–5%)	$0,04-0,44 \times 10^9/\text{л};$
базофилы (1%)	$0,01-0,10 \times 10^9/\text{л}.$

У новорожденных количество лейкоцитов очень высокое — $5,0-26,0 \times 10^9/\text{л}$. Оно резко снижается (до $8,0-18,0 \times 10^9/\text{л}$) в течение первых двух месяцев жизни и достигает нормальных для взрослых значений к 12–15 годам.

Критические значения:

Количество лейкоцитов $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$ или $> 30,0 \times 10^9/\text{л}$.

Термины, используемые при интерпретации результатов

Полиморфно-ядерные клетки	— дословно: «клетки с разнообразными формами ядра». Термин относится ко всем лейкоцитам с сегментированными и дольчатыми ядрами, т. е. к нейтрофилам, эозинофилам и базофилам. Лимфоциты и моноциты не относятся к полиморфноядерным, так как имеют более правильную форму ядра.
Гранулоциты	— все лейкоциты, содержащие гранулы в цитоплазме, т. е. нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Лимфоциты и моноциты не относятся к гранулоцитам.
Агранулоцитоз	— полное или почти полное отсутствие в крови гранулоцитов.

- Фагоциты** — клетки, способные фагоцитировать чужеродный материал. Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты являются *фагоцитами*. *Лимфоциты не относятся к фагоцитам*.
- Лейкоцитоз** — увеличение общего количества лейкоцитов.
- Нейтрофилия, эозинофилия, базофилия** — увеличение количества нейтрофилов, эозинофилов или базофилов соответственно.
- Лимфоцитоз** — увеличение количества лимфоцитов.
- Лейкопения** — уменьшение количества лейкоцитов.
- Нейтропения** — уменьшение количества нейтрофилов.
- Лимфоцитопения** — уменьшение количества лимфоцитов.
- Панцитопения** — уменьшение количества всех форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов).

Термины, используемые для описания лейкоцитов, исследуемых под микроскопом

- Увеличение количества палочкоядерных форм** — палочкоядерные клетки — это незрелые нейтрофилы, которые легко узнаваемы благодаря несегментированной форме ядра. В норме только 3% нейтрофилов периферической крови палочкоядерные. Увеличение их количества указывает на усиление воспроизводства нейтрофилов в костном мозге в ответ на инфекцию.
- Сдвиг влево** — другое название для увеличения количества палочкоядерных форм.
- Бластные клетки** — незрелые клетки, которые в норме никогда не встречаются в периферической крови. Их присутствие означает почти всегда наличие лейкоза.

Причины увеличения количества лейкоцитов

Общий обзор

Лейкоцитоз встречается чаще всего в результате инфекции, воспаления или другого повреждения ткани. Так как роль лейкоцитов заключается в защите организма от инфекции, то понятно, что их количество должно возрасти при таких условиях. Так называемый доброкачественный (реактивный) лейкоцитоз нужно отличать от увеличения количества лейкоцитов при лейкозе — злокачественном заболевании крови.

Лейкозы — группа злокачественных заболеваний костного мозга, которые характеризуются нерегулируемой пролиферацией одного вида (клона) незрелых клеток и подавлением продукции нормальных клеток крови. Почти все случаи лейкоза можно отнести к одной из четырех групп в зависимости от клинического течения болезни (острая или хроническая) и от того, какая клетка костного мозга — миелоидная (предшественница эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов) или лимфоидная (предшественница лимфоцитов) — дает начало опухолевым клеткам. Различают следующие четыре типа лейкозов: острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, острый лимфолейкоз и хронический лимфолейкоз. Основные их признаки приведены в табл. 16.1. Так как во всех случаях развитие нормальных клеток крови подавлено, то признаками лейкоза могут быть анемия (из-за дефицита нормальных эритроцитов), склонность к кровотечениям (из-за снижения количества тромбоцитов) и высокий риск инфекционных заболеваний (из-за снижения числа нормальных лейкоцитов).

Независимо от того, реактивный или злокачественный лейкоцитоз у больного, в его крови преобладает один из пяти типов лейкоцитов. Дифференциальный подсчет позволяет определить преобладающий тип. Далее мы детально рассмотрим причины увеличения количества лейкоцитов каждого типа.

Причины нейтрофилии

Повышение количества нейтрофилов в крови (нейтрофилия) встречается наиболее часто по сравнению с повышением числа других типов лейкоцитов.

Таблица 16.1. Некоторые признаки четырех главных типов лейкозов

Острый миелолейкоз	Острый лимфолейкоз	Хронический миелолейкоз	Хронический лимфолейкоз
<p>Наиболее частая форма острого лейкоза. Редко встречается у детей. Заболеваемость увеличивается с возрастом</p>	<p>Большинство случаев (80%) встречается у детей с пиком заболеваемости в возрасте 3–4-х лет</p>	<p>Составляет 15–20% случаев лейкоза. Встречается преимущественно в возрасте 40–60 лет, но могут болеть лица любого возраста</p>	<p>Наиболее частая форма лейкоза. Составляет около 30% всех случаев. Встречается почти исключительно после 50 лет</p>
<p>Франко-американско-британская (FAB) классификация, основанная на признаках аномальных клеток, позволяет идентифицировать 8 типов (M0–M7)</p>	<p>FAB-классификация позволяет идентифицировать 3 типа (L1–L3)*</p>	<p>FAB-классификация не выделяет типов</p>	
<p>Без лечения быстро приводит к смерти</p>		<p>Болезнь прогрессирует медленно, в течение нескольких лет. Позднее может наступить острая прогрессивная фаза</p>	<p>Болезнь прогрессирует медленно, в течение нескольких лет</p>

Продолжение табл. 16.1 см. на след. стр.

Продолжение табл. 16.1

Острый миелолейкоз	Острый лимфолейкоз	Хронический миелолейкоз	Хронический лимфолейкоз
<p>К моменту установления диагноза выраженные клинические проявления могут отсутствовать. Симптомы включают слабость, сонливость вследствие анемии. Лихорадка и инфекция из-за низкого количества зрелых функционирующих лейкоцитов. Гематомы и повышенная склонность к кровотечениям из-за снижения количества тромбоцитов</p>	<p>Типично наличие клинических проявлений заболевания на момент установления диагноза. Симптомы включают слабость и сонливость из-за анемии, лихорадку и инфекции из-за снижения числа нормально функционирующих лейкоцитов. Гематомы и склонность к кровотечениям из-за снижения количества тромбоцитов. Часто встречается инфильтрация ЦНС, проявляясь головной болью и рвотой</p>	<p>Не всегда имеются выраженные клинические проявления к моменту установления диагноза. Симптомы включают слабость и одышку при напряжении из-за прогрессирующей анемии. Гематомы из-за снижения количества тромбоцитов. Потеря массы тела. Ночные поты</p>	<p>Около 25% больных не предъявляют жалоб на момент установления диагноза при случайном исследовании крови. Такой период благополучия может длиться несколько лет. Симптомы сходны с проявлением хронического миелолейкоза</p>

Окончание табл. 16.1 см. на след стр.

Окончание табл. 16.1

Острый миелолейкоз	Острый лимфолейкоз	Хронический миелолейкоз	Хронический лимфолейкоз
<p>Лечение начинают с химиотерапии (комбинация трех цитотоксических препаратов). Трансплантация костного мозга рассматривается для молодых пациентов при безуспешной химиотерапии. Хотя 80–90% молодых больных достигают ремиссии, только 30% излечиваются**.</p> <p>Прогноз у пожилых хуже</p>	<p>Лечение начинают с химиотерапии (комбинация трех или четырех цитотоксических препаратов). Трансплантацию костного мозга рассматривают, если химиотерапия безуспешна***.</p> <p>Химиотерапия излечивает большинство детей, но только 30% взрослых</p>	<p>Для пациентов моложе 40 лет терапией первой линии считается трансплантация костного мозга. Альтернативное лечение — химиотерапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ бисульфан, ■ интерферон-α, ■ иматиниб (Гливек). <p>К излечению приводит только пересадка костного мозга</p>	<p>До появления симптома-тики лечение не требуется. Химиотерапия позволяет контролировать состояние больных, но не излечивает. Продолжительность жизни варьирует от 1 года до 20 лет, в среднем 3–4 года</p>

* В настоящее время FAB-классификация не имеет клинического значения. Используются иммунологическая и генетическая классификации для определения группы риска заболевания.

** Трансплантация гемопоэтических клеток показана пациентам с неблагоприятным прогнозом, основанным на совокупности клинико-гематологических и цитогенетических показателей.

*** Лучевая терапия применяется у всех больных. Трансплантацию гемопоэтических клеток применяют у пациентов с высоким риском заболевания. — В. Э.

Реактивная нейтрофилия — это признак:

- большинства острых бактериальных инфекций; особенно высокие показатели (до $50 \times 10^9/\text{л}$) при гнойных инфекциях, вызванных стафилококками и стрептококками;
- неспецифического острого воспаления (например, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника);
- повреждения тканей при травме, операции, ожоге, инфаркте миокарда;
- солидных опухолей, например рака легких (как ответ на некроз тканей, сопровождающий опухолевый рост);
- крайнего физического напряжения;
- беременности и родов.

Злокачественная нейтрофилия

При *хроническом миелоидном лейкозе* общее число лейкоцитов очень велико, обычно больше $50 \times 10^9/\text{л}$, а иногда выше $500 \times 10^9/\text{л}$. Это клетки преимущественно миелоидного ряда, с преобладанием нейтрофилов.

Причины лимфоцитоза

Реактивный лимфоцитоз возникает при следующих заболеваниях.

- **Инфекционный мононуклеоз** (лимфоидно-клеточная ангина). Эта острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, — наиболее частая причина изолированного лимфоцитоза. Особенно много случаев наблюдается среди подростков и молодых людей. Симптомы включают боль в горле, лихорадку, выраженную утомляемость, тошноту, головную боль. Лимфатические узлы шеи увеличены. Количество лимфоцитов повышается через несколько дней после начала заболевания, достигает пика $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, а затем постепенно снижается до нормальных значений через 1–2 мес.
- *Другие менее частые вирусные инфекции*, включая цитомегаловирусную, ранние стадии ВИЧ-инфекции, вирусный гепатит, краснуху, ветряную оспу.
- *Хронические бактериальные инфекции*, например длительно текущий туберкулез.

- *Другие инфекции:* коклюш (вызывается бактерией *Bordetella pertussis*), токсоплазмоз (вызывается простейшим *Toxoplasma gondii*).

Причиной лейкоцитоза могут быть злокачественные заболевания.

- *Хронический лимфолейкоз.* Общее количество лейкоцитов обычно повышено (часто до $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$). Больше всего клеток представлено зрелыми лейкоцитами. Выраженный лимфоцитоз (больше $50 \times 10^9/\text{л}$) у пожилых людей наиболее вероятно служит признаком хронического лимфолейкоза.
- *Неходжкинская лимфома.* В некоторых случаях причиной лимфоцитоза оказывается эта злокачественная опухоль лимфоузлов.

Причины эозинофилии

Эозинофилия встречается значительно реже, чем нейтрофилия или лимфоцитоз. Главные причины:

- инвазия паразитическими червями (ленточные черви, круглые черви, *Strongyloides*, *Schistosoma*);
- аллергические заболевания (сенная лихорадка, экзема, астма, пищевая аллергия);
- ходжкинская лимфома (редко).

Причины базофилии и моноцитоза

Повышение числа этих типов клеток встречается редко. Число базофилов повышено при хроническом миелолейкозе. Моноцитоз может быть признаком туберкулеза, подострого бактериального эндокардита и других хронических бактериальных инфекций.

Причины лейкопении

Общий обзор

Лейкопения встречается реже, чем лейкоцитоз. Сниженное количество лейкоцитов — почти всегда результат уменьшения числа нейтрофилов либо лимфоцитов или тех и других вместе.

Нейтропения

- Легкая нейтропения — признак некоторых *вирусных инфекций* (свинка, грипп, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция). Сочетание нейтропении и лимфоцитоза объясняет, почему при некоторых вирусных заболеваниях общее число лейкоцитов может оставаться нормальным несмотря на уменьшение количества нейтрофилов.
- *Массивная бактериальная инфекция*. В редких случаях тяжелой инфекции костный мозг не способен воспроизводить нейтрофилы с необходимой скоростью.
- *Апластическая анемия* — состояние недостаточности стволовых клеток костного мозга, что проявляется не только угрожающей жизни тяжелой нейтропенией, но и недостаточной продукцией всех типов клеток крови. Во многих случаях причину установить невозможно, однако апластическая анемия часто возникает вследствие побочного действия некоторых лекарств, среди которых главную роль играют цитотоксические препараты, используемые для уничтожения раковых клеток, некоторые антибиотики (хлорамфеникол) и препараты золота (терапия ревматоидного артрита). Лучевая терапия (например, при лечении рака) тоже может вызвать апластическую анемию. Риск развития апластической анемии — одна из причин ограниченного использования рентгеновских лучей в диагностических целях.
- *Острый лейкоз*. Опухолевые клетки пролиферируют в ущерб развитию нормальных клеток крови, что проявляется нейтропенией. Многие злокачественные опухоли метастазируют в кости, где они инфильтрируют костный мозг и подавляют продукцию нормальных клеток крови. Таким образом, нейтропения может быть признаком запущенного рака.

Причины лимфоцитопении

- *СПИД*. Вирус иммунодефицита человека, который вызывает СПИД, проявляет свое опустошительное действие, избирательно поражая Т-лимфоциты. Вирус размножается внутри Т-лимфоцитов, вызывая гибель клеток, так что СПИД характеризуется прогрессивной деструкцией Т-лимфоцитов с тяжелой прогрессирующей лимфоцитопенией.

- Аутоиммунная деструкция лимфоцитов служит причиной лимфоцитопении при *системной красной волчанке*.
- Легкая лимфоцитопения часто сопровождается некоторыми *острыми воспалительными состояниями*, например, панкреатит, аппендицит и болезнь Крона.
- *Инфекция вирусом гриппа*.
- *Ожоги, операции, травмы*.
- *Глубокий дефицит лимфоцитов* — признак некоторых врожденных заболеваний новорожденных. Они включают синдром Ди Джорджа, при котором из-за недоразвития тимуса дети рождаются без Т-лимфоцитов. Недостаток В- и Т-лимфоцитов — признак тяжелого синдрома комбинированного иммунодефицита.

Клинические следствия изменения количества лейкоцитов

Увеличение числа лейкоцитов — защитная реакция против повреждения, инфекции, воспаления. Лейкоцитоз, таким образом, — это физиологический процесс и обычно не имеет последствий. В некоторых случаях лейкоза число лейкоцитов достигает таких высоких значений ($>100 \times 10^9/\text{л}$), что может вызвать уменьшение текучести крови, делая ее более вязкой. Это состояние, которое называется гиперлейкоцитоз, сопровождается закупоркой лейкоцитами микроциркуляторного русла различных органов и тканей, что затрудняет кровоток и служит угрозой жизни.

Лейкопения повышает риск инфекционных заболеваний. Это проявляется клинически, когда число нейтрофилов падает ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$, особенно при бактериальной инфекции ротовой полости и глотки. Без адекватного числа нейтрофилов эти инфекции не разрешаются, вызывая изъязвления. Больные, у которых число нейтрофилов меньше $1,5 \times 10^9/\text{л}$, рискуют погибнуть от неконтролируемой бактериальной инфекции. Даже безвредные обычно бактерии, которые находятся на коже, представляют серьезную угрозу для жизни таких пациентов. Эти больные требуют особого ухода, чтобы снизить риск инфекции.

Тяжелая лимфоцитопения ухудшает иммунный ответ, подвергая больных высокому риску инфекции бактериями, вирусами и грибами. Угрожающие жизни инфекции, которые

ми страдают больные СПИДом, являются результатом снижения количества Т-лимфоцитов.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 22

Джеймс Херрон, 14-летний мальчик, с сильными болями в животе был направлен в местную больницу участковым врачом. У Джеймса отмечались рвота и небольшое повышение температуры. На основании физикального обследования и жалоб больного было сделано предположение, что у мальчика острый аппендицит. Врач приемного отделения взял кровь для срочного анализа на мочевины и электролиты, а также для общего анализа. Через 30 мин из лаборатории по телефону сообщили следующие результаты:

гемоглобин	— 13,1 г/дл;
гематокрит	— 42%;
эритроциты	— $5,1 \times 10^{12}/л$;
лейкоциты	— $18,1 \times 10^9/л$;
нейтрофилы	— $2,8 \times 10^9/л$;
лимфоциты	— $2,0 \times 10^9/л$;
моноциты	— $0,7 \times 10^9/л$;
эозинофилы	— $0,2 \times 10^9/л$;
базофилы	< $0,1 \times 10^9/л$.

ВОПРОСЫ

1. Отклоняются ли результаты от нормальных показателей?
2. Ожидаемы ли отклонения от нормальных показателей общего анализа крови у больных с острым аппендицитом?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 22

1. Да. Есть два результата, которые отклоняются от нормы. У Джеймса небольшой лейкоцитоз из-за повышения количества нейтрофилов.
2. Да. Аппендицит — острое воспаление аппендикса. Любой активный воспалительный процесс вероятнее всего проявится повышением числа нейтрофилов. Такое повышение находят в большинстве случаев острого аппендицита и, таким образом, подтверждают предварительный диагноз, сделанный на основе анализа результатов физикального обследования, жалоб больного и анамнеза. Легкое снижение числа лимфоцитов иногда является признаком острого аппендицита.

Дополнительная литература

- Borregard, N. (2010) Neutrophils, from marrow to microbes, *Immunity*, **33**: 657–70.
- Christenson, R., Henry, E., Jopling, J. et al. (2009) The CBC: reference ranges for neonates, *Seminars in Perinatology*, **33**: 3–11.
- Hoffbrand, A. and Moss, P. (2011) *Essential Haematology*, 6th edn, Wiley-Blackwell.
- Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Лабораторная гематология. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002.
- Луговская С. А., Почтарь М. Е. Гематологический атлас. — Тверь: Триада. — 2008. — 296 с.

Электронные ресурсы

- www.fedlab.ru — Клинические рекомендации Федерации лабораторной медицины России «Стандартизованная технология „Исследование клеточного состава крови с применением гематологических анализаторов“». 07 апреля 2014 г.
- www.fedlab.ru — Клинические рекомендации Федерации лабораторной медицины России «Стандартизованная технология „Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов“». 18 марта 2014 г.

Глава 17. Исследование свертывающей системы крови: количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время

Основные вопросы

- Что такое гемостаз
- Тромбоциты и их роль в гемостазе
- Свертывающий каскад и его роль в гемостазе
- Фибринолиз и образование D-димеров
- Что определяет анализ протромбинового времени
- Причины и следствия увеличения количества тромбоцитов
- Причины и следствия уменьшения количества тромбоцитов
- Тромбоэмболическая болезнь (ТЭБ) и ее профилактика
- Роль анализа D-димеров в диагностике ТЭБ

Потери крови в результате повреждения кровеносных сосудов минимизируются благодаря способности крови образовывать сгустки, т. е. сворачиваться. Комплекс физиологических процессов, которые обеспечивают эту жизненно важную функцию крови, называется гемостазом. Кровь, с одной стороны,

должна быстро сворачиваться в месте повреждения сосуда, предотвращая потери крови, а с другой — оставаться жидкой и не сворачиваться внутри неповрежденных сосудов. Нарушение этого баланса — признак многих болезненных процессов, которые могут проявляться либо повышенной тенденцией к кровотечению, если свертываемость хуже нормальной, либо формированием в сосудах мелких тромбов, затрудняющих кровоток, если свертываемость повышена*.

Четыре анализа свертывающей системы крови (количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное протромбиновое время и тромбопластиновое время), описанные в этой главе, наиболее часто используются для обследования пациентов с повышенной тенденцией к кровотечениям, а анализ D-димеров делают пациентам, у которых из-за повышенной свертываемости крови в сосудах могут образоваться тромбы. Такие пациенты обычно получают антикоагулянтную терапию, для мониторинга которой определяют протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Последовательность событий, которые ведут к формированию стабильного фибринового сгустка и прекращению кровотечения из поврежденного сосуда, показана на рис. 17.1.

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

* Нарушения системы гемостаза — одна из самых частых причин летальных исходов при наиболее распространенных болезнях цивилизации. Изучение этой сложной системы обогащает возможности современной фармакотерапии фатальных нарушений. В России в рамках деятельности профессиональной организации (Федерация лабораторной медицины — fedlab.ru) функционирует комитет по гемостазиологии, в задачи которого входит издание материалов по стандартизации этих исследований и клинической интерпретации результатов. — В. Э.

Нормальный гемостаз в первую очередь зависит от:

- адекватного числа нормально функционирующих тромбоцитов;
- нормально функционирующего свертывающего каскада.

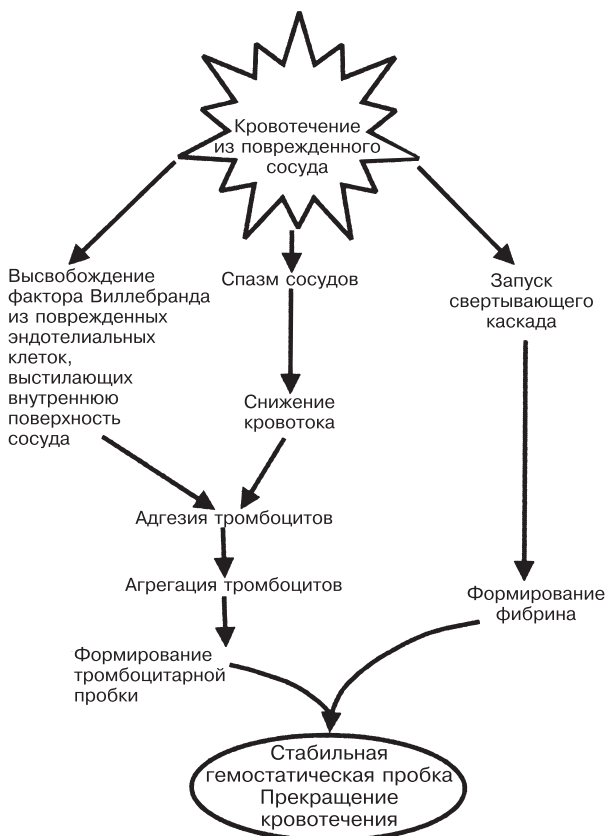


Рис. 17.1. Схема нормального гемостаза

Чтобы понять нарушения гемостаза, вызванные заболеваниями, и использовать лабораторные анализы при этих заболеваниях, необходимо изучить эти факторы детально.

Образование тромбоцитов, их структура и функция

Как и другие виды форменных элементов крови (эритроциты и лейкоциты), тромбоциты (кровяные пластинки) происходят из стволовой клетки костного мозга (см. рис. 15.1). Часть стволовых клеток постепенно превращается внутри костного мозга в мегакариоциты. Тромбоциты образуются из цитоплазмы этих клеток. Находясь в костном мозге, они отделяются от зрелых мегакариоцитов, а затем выходят в кровь. Каждый мегакариоцит дает начало примерно 4000 кровяных пластинок. Продолжительность их жизни около 10 дней, так что необходимо их постоянное обновление.

Диаметр тромбоцитов 1–2 мкм, кровяные пластинки намного меньше других форменных элементов крови. Как и эритроциты, они не имеют ядер. Главная функция тромбоцитов — сформировать пробку (тромб), чтобы закрыть отверстие, появившееся в стенке сосуда в результате его повреждения. Первый этап этого процесса — адгезия (прилипание) тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке. Это прилипание облегчается фактором Виллебранда, который высвобождается из разрушенных эндотелиальных клеток, выстилающих сосуд изнутри. Адгезивные белки на поверхности тромбоцитов связываются с фактором Виллебранда, который в свою очередь связан с белками на поверхности поврежденных эндотелиальных клеток. Вслед за адгезией тромбоциты выделяют много веществ, влияющих на свертывающий каскад (см. ниже) и на дальнейшее функционирование тромбоцитов. Среди них есть вещества (например, АДФ и тромбоксан A_2), которые заставляют тромбоциты приклеиваться друг к другу и увеличиваться в размерах. Этот процесс называется агрегацией и продолжается, пока масса склеившихся тромбоцитов не станет достаточной, чтобы закрыть дефект в стенке сосуда.

Свертывающий каскад

В процессе агрегации тромбоцитов у стенки сосуда, благодаря работе свертывающего каскада, образуется фибрин. Это серия реакций, в которой последовательно активируются белки, находящиеся в плазме и называемые факторами. Каждый активированный фактор вызывает активацию следующего, и так до конца каскада, конечный продукт которого —

Таблица 17.1. Свертывающие факторы крови

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

фибрин. Все реакции ферментативные. В своем неактивном состоянии факторы представляют собой проферменты (т. е. не могут участвовать в реакции). Каждая реакция каскада превращает профермент в соответствующий фермент. Часть факторов не являются проферментами / ферментами, некоторые из них — вещества, которые помогают протеканию фер-

ментативной реакции (коферменты или кофакторы). Было идентифицировано 13 факторов, обозначенных римскими цифрами по порядку, в котором они были открыты (табл. 17.1). Фактор VI теперь не считают самостоятельно существующим.

Чтобы различать активированные и неактивированные факторы свертывания, существует договоренность, по которой активированные факторы обозначаются буквой «а». Это видно на рис. 17.2. Каскад состоит из внешнего и внутреннего путей, которые вместе приводят к активации фактора X. Путь от активированного фактора X к образованию фибрина называют общим путем.

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

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

Образование фибрина, таким образом, зависит от адекватной концентрации всех свертывающих факторов, что в свою очередь обусловлено:

- нормальной функцией печени;
- адекватным поступлением витамина K с пищей;

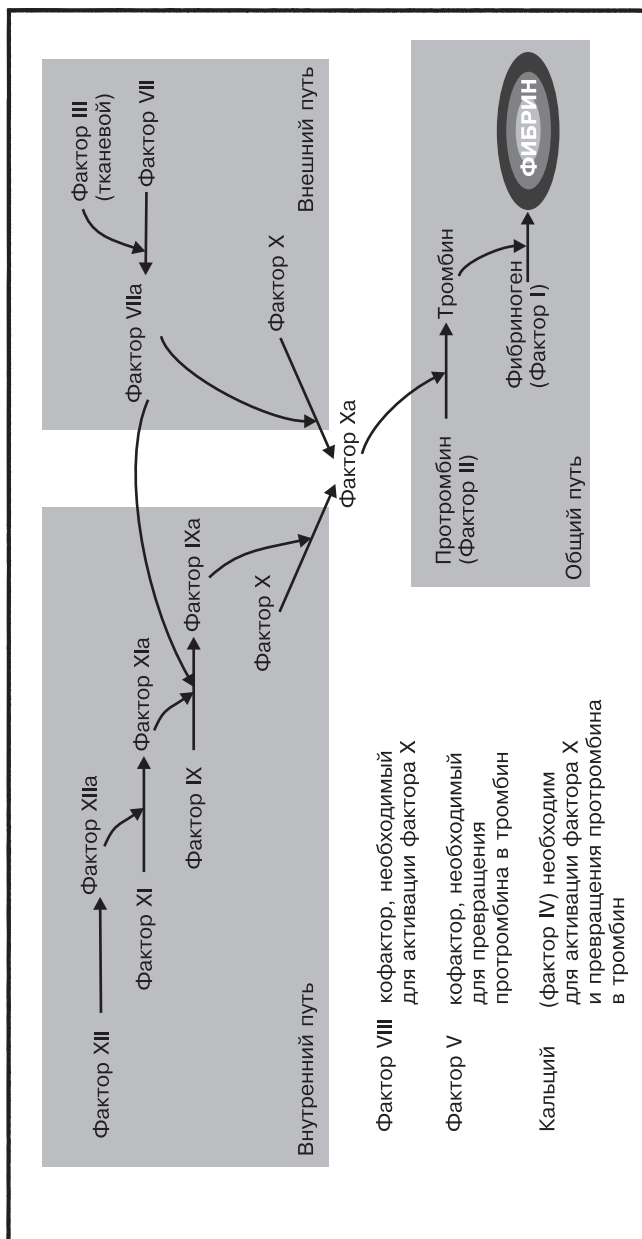


Рис. 17.2. Образование фибрина в свертывающем каскаде крови

- нормальной флорой желудочно-кишечного тракта;
- нормальным всасыванием витамина К.

Растворение сгустка — фибринолиз

Тромб, или пробка, состоящая из тромбоцитов и фибрина, — это временная структура, которая образуется в ответ на повреждение стенки сосуда и предупреждает кровопотерю. Разрушение тромба происходит в результате фибринолиза. Кроме того, фибринолиз ограничивает рост тромба, с тем чтобы кровоток в поврежденном сосуде не прекращался, а также разрушает мелкие тромбы, которые постоянно образуются в неповрежденных сосудах.

Таким образом, система фибринолиза держит под контролем систему свертывания. Нужно отметить, что тромб — это динамическая структура, которая растет или разрушается в зависимости от того, какой процесс (свертывание или фибринолиз) доминирует. Когда тромб становится ненужным после заживления поврежденного сосуда или образуется в неповрежденном сосуде, доминирующим должен быть процесс фибринолиза.

Для фибринолиза необходим белок плазминоген, который синтезируется в печени и циркулирует в крови. Здесь он присоединяется к фибрину и вместе с ним входит в состав образующегося тромба. Таким образом, каждый тромб содержит вещество, которое будет его разрушать.

Подобно факторам свертывания, плазминоген — это неактивный фермент, который не работает, пока не превратится в активный фермент плазмин. После активации плазмин разрезает перекрестносвязанные полимеры фибрина. В результате этого образуются фрагменты, которые током крови вымываются из разрушающегося тромба. Эти фрагменты называются продуктами деградации фибрина (ПДФ). Один из этих фрагментов называется D-димером, так как он состоит из двух связанных фрагментов (димеров) той части молекулы фибрина, которая называется D-доменом. Так как D-димер сохраняет перекрестные связи, характерные для структуры фибрина в тромбе, его присутствие в крови служит объективным признаком образования и деградации тромба.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ, ПВ, АЧТВ, ТВ И D-ДИМЕРОВ

Количество тромбоцитов — показатель, включенный в общий анализ крови. Лабораторные измерения и требования к образцу крови на общий анализ обсуждались в гл. 15. Настоящий раздел посвящен определению ПВ, АЧТВ, ТВ и D-димеров.

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия образца крови

Кровь для этих анализов может быть взята в любое время. Однако белки свертывающего каскада плохо сохраняются в образцах крови, что приводит к ложным результатам, если кровь хранится более 4–6 ч.

Требования к пробе

Материалом для анализа служит плазма — жидкость, которая остается после удаления из крови форменных элементов. Кровь нужно собрать в пробирку, содержащую антикоагулянт цитрат натрия, который сохраняет белки свертывающего каскада. Нужный объем, обычно 5 мл, указан на емкости. Важно, чтобы крови было ни больше, ни меньше.

Для перемешивания крови с антикоагулянтом необходимы легкие поворачивания пробирки. Не следует собирать кровь для таких анализов через постоянный катетер, так как в нем могут быть следы гепарина, что приведет к получению ложных результатов.

Какие тесты выполняют для анализа свертывающей системы крови

Понятно, что количество тромбоцитов в 1 л крови определяют их прямым подсчетом. Может быть менее ясно, какие данные получают с помощью трех других анализов, рассматриваемых в этой главе. Протромбиновое время, АЧТВ и тромбино-

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

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

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

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы:

количество тромбоцитов	— 150–400 × 10 ⁹ /л;
протромбиновое время	— 10–14 с;
активированное частичное тромбопластиновое время	— 30–40 с;
тромбиновое время	— 14–16 с;
D-димеры	< 500 нг/мл.

Внимание! Референтные значения концентрации D-димеров различаются в зависимости от методики, которой пользуется та или иная лаборатория.

Критические значения:

количество тромбоцитов	$< 40 \times 10^9/\text{л}$ или $> 1000 \times 10^9/\text{л}$;
протромбиновое время	> 30 с;
активированное частичное тромбопластиновое время	> 78 с.

Термины, используемые при интерпретации результатов

Тромбоцитопения	— снижение числа тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$.
Тромбоцитоз	— повышение числа тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$.
Гемофилия	— патологическое состояние, характеризующееся пониженной свертываемостью крови и, следовательно, повышенной кровоточивостью.
Тромбофилия	— патологическое состояние, характеризующееся повышенной свертываемостью крови и, следовательно, тенденцией к образованию внутрисосудистых тромбов.

Причины тромбоцитопении

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

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

Снижение продукции тромбоцитов в костном мозге проявляется тяжелой тромбоцитопенией (иногда $< 50 \times 10^9/\text{л}$) и служит признаком апластической анемии, острого лейкоза, терапии цитостатиками или лучевой терапии. Мегалобластная анемия, т. е. анемия, вызванная дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты (см. гл. 15), также связана со снижением

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

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

Повышенное потребление тромбоцитов — признак диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови — осложнения многих серьезных заболеваний, включая тяжелые инфекции (сепсис), онкологические заболевания, тяжелые повреждения тканей при операциях и травмах, некоторые другие нарушения и переливания несовместимой крови. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание характеризуется аномальным свертыванием и образованием тромбов внутри сосудов. В результате резко снижается число тромбоцитов и истощается свертывающий каскад, что у этих и без того тяжелобольных пациентов увеличивает риск серьезного (и даже летального) кровотечения.

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

Причины тромбоцитоза

Высокий тромбоцитоз — признак тяжелых злокачественных заболеваний костного мозга, которые характеризуются аномальной пролиферацией миелоидных стволовых клеток. Тромбоцитоз при так называемых миелопролиферативных нарушениях объясняется происхождением кровяных пластинок из мегакариоцитов, развивающихся из стволовых клеток. Миелопролиферативные заболевания, при которых можно ожидать появление тромбоцитоза, включают хронический миелолейкоз (примерно треть всех случаев), полицитемию (примерно половина всех случаев) и эссенциальную тромбоцитопению (всегда).

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

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

Последствия изменения числа тромбоцитов

Так как тромбоциты нужны для нормального гемостаза, больные с тромбоцитопенией подвержены риску кровотечений. Спонтанные кровотечения случаются, если количество тромбоцитов опускается ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. Летальное кровотечение почти неизбежно, если количество кровяных пластинок снижается до $5 \times 10^9/\text{л}$. Склонность к кровотечениям из-за дефицита тромбоцитов имеет тяжелые клинические проявления, включая меноррагии, легкое или спонтанное образование гематом, кровоточивость десен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния в кожу в виде сыпи. Следствием мас-

сивных кровоизлияний в ткани становится фиолетово-коричневый цвет кожи (экхимоз).

Тромбоцитоз несет риск повышения свертываемости крови и проявляется тромбозами. На практике риск тромбоза становится реальным, если количество тромбоцитов достигает $1000 \times 10^9/\text{л}$.

Причины увеличения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени

Увеличение любого из этих показателей указывает на дефицит одного или нескольких свертывающих факторов. Дефицит может быть наследственным или (чаще) приобретенным в результате заболевания или антикоагулянтной терапии. Гемофилия составляет 85% наследственных дефектов свертывающей системы. Дефект находится в гене, кодирующем фактор VIII (антигемофильный фактор). Это кофактор, необходимый для активации фактора X фактором IXa (рис. 17.2). Генетический дефект проявляется недостатком или полным отсутствием фактора VIII и серьезно нарушает свертывание. Без заместительной терапии больные подвержены риску опасных для жизни кровотечений. При гемофилии внешний и общий пути свертывающего каскада не страдают, так что показатели ПВ и ТВ нормальны. Однако АЧТВ — показатель, отражающий состояние внутреннего пути, увеличен. Гемофилия В (болезнь Кристиаса) — реже встречающийся, но также неблагоприятный дефект свертывающего каскада с дефицитом фактора IX, что вызывает удлинение АЧТВ.

Так как многие факторы синтезируются в печени, многофакторный дефицит свертывания служит одним из признаков заболевания печени (острый или хронический гепатит, цирроз). При тяжелых заболеваниях печени показатели ПВ, АЧТВ и ТВ могут быть увеличены, хотя увеличение ТВ встречается относительно реже. Из всех трех показателей ПВ наиболее чувствительный маркер поражения печени и используется в повседневной практике как тест для определения ее функции.

Образование некоторых факторов внешнего и внутреннего путей каскада свертывания крови зависит от витамина К, так

что его дефицит связан с увеличением как ПВ, так и АЧТВ. Новорожденные, у которых часто наблюдается дефицит витамина К и поэтому высок риск кровотечений, должны получать этот витамин профилактически. У взрослых дефицит витамина К обычно возникает в результате нарушенного всасывания из желудочно-кишечного тракта. Заболевания, которые могут вызвать плохое всасывание витамина К, включают обструкцию желчных путей (желчные камни, рак головки поджелудочной железы, панкреатиты). Дефицит витамина К в пище встречается и при неправильном питании. Применение антибиотиков также вызывает дефицит этого витамина, так как они нарушают баланс нормальной кишечной флоры и образование витамина К бактериями. Независимо от причины дефицит витамина К приводит к увеличению ПВ и АЧТВ. Показатель ТВ при этом остается в пределах нормы.

Усиленное расходование и поэтому дефицит некоторых свертывающих факторов — признак ДВС (см. выше). Показатели ПВ, АЧТВ и ТВ повышены, особенно выражено увеличение ТВ.

Свертывающие факторы плохо сохраняются в донорской крови, так что больные при массивных переливаниях крови (например, заместительных) подвергаются риску кровотечения, так как консервированная кровь, которую переливают, относительно бедна свертывающими факторами. После массивных гемотрансфузий у больных может обнаруживаться увеличение показателей ПВ, АЧТВ и ТВ.

Последствия увеличения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени

Повышение любого или всех этих показателей указывает на дефицит свертывающих факторов и, таким образом, на склонность к кровотечению.

Причины повышения концентрации D-димеров

Так как D-димеры — это продукты разрушения тромба, можно ожидать, что их концентрация значительно возрастет при тромботической болезни. Кроме того, их количество увеличи-

вается, но в меньшей степени, при других заболеваниях, сопровождающихся аномалиями свертывания крови. Список состояний, при которых уровень D-димеров повышается, приведен в табл. 17.2; нетрудно понять, что у большинства госпитализированных пациентов уровень D-димеров будет повышенным.

Определение уровня D-димеров имеет большое клиническое значение в диагностике тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, которые объединяются общим названием тромбозэмболической болезни (ТЭБ). Прежде чем обсуждать, как определение D-димеров помогает в диагностике ТЭБ, мы расскажем об этом заболевании и национальной программе по его профилактике. Профилактика ТЭБ в настоящее время счита-

Таблица 17.2. Неполный список заболеваний, которые сопровождаются повышением уровня D-димеров

Артериальные тромбы

Инфаркт миокарда

Инсульт

Ишемия конечностей

Фибрилляция предсердий

Венозные тромбы

Тромбоз глубоких вен

Легочная эмболия

Другие заболевания

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Тяжелая инфекция / сепсис

Тяжелое воспаление

Синдром системного воспалительного ответа

Операция / травма

Серповидноклеточный криз

Злокачественные новообразования

Острая почечная недостаточность

Терминальная стадия ХПН

Расслаивающая аневризма аорты

Сердечная недостаточность

Тяжелое заболевание печени (цирроз)

Преэклампсия и эклампсия

Нормальная беременность

Прием тромболитических лекарственных препаратов

ется важной частью ухода за пациентами и осуществляется специально обученными медицинскими сестрами [1].

Венозный тромбоз (ВТ)

Хотя тромбы могут формироваться в любом отделе венозной системы, наиболее часто клинически значимые тромбы образуются в глубоких венах нижних конечностей. Обычно венозный тромбоз возникает в венах икроножной мышцы. Эти тромбы бывают бессимптомными и растворяются благодаря фибринолизу, описанному выше.

Однако бывает так, что тромбы продолжают существовать и растут, вызывая боль, напряжение и отечность в пораженной области. Тромбы глубоких вен могут распространяться проксимально, достигая области колена, бедра и таза, вызывая боль и другие симптомы. Чем больше размер тромба и чем дальше он распространяется, тем выше риск осложнения, угрожающего жизни, легочной эмболии (ЛЭ).

ЛЭ возникает у пациентов с ВТ, когда один или несколько тромбов отрываются от стенки вены и с током крови достигают правой половины сердца, далее через легочную артерию попадают в более мелкие сосуды легких, где оседают и препятствуют поступлению крови к различным отделам легких. Такие оторвавшиеся тромбы называются эмболами или, точнее, тромбоэмболами, а процесс их перемещения внутри сосудистой системы — тромбоэмболией.

Последствия ЛЭ варьируемы и зависят от степени блокады легочных сосудов и размеров той области легких, которая лишилась притока крови. Наихудший вариант ЛЭ — блокада главной легочной артерии тромбом большого размера. При этом возникает инфаркт легкого, коллапс и внезапная смерть наступают еще до начала лечения. Внезапная смерть регистрируется в 5% ЛЭ.

Чаще у пациентов с ЛЭ блокируются средние или мелкие легочные сосуды. При этом возникают следующие симптомы: внезапная одышка, кровохарканье (гемофтиз), боль в груди, цианоз и гипотензия. В каждом конкретном случае наличие и тяжесть этих симптомов соответствуют размеру той области легких, которая пострадала в результате эмболии. Окклюзия очень мелкого сосуда может протекать бессимптомно.

Таблица 17.3. Факторы риска, которые предрасполагают к ВТ или провоцируют его

Длительно существующие предрасполагающие факторы

Наследственные дефекты, повышающие свертываемость крови

■ Фактор V Лейдена

Это наследственный дефект гена, который кодирует образование фактора свертывания V. Такой аномальный фактор V не разрушается и продолжает работать, когда необходимости в нем уже нет. Это приводит к избыточному росту фибринового сгустка. Дефект широко распространен и встречается у 5% населения.

■ Фактор II (мутация G20210A)

Это наследственный дефект гена, который кодирует образование фактора II (протромбина). Протромбин образуется в избыточном количестве и способствует избыточному росту фибринового сгустка. Встречается у 2–3% населения.

■ Наследственный дефицит естественных антикоагулянтных белков

Функция этих белков — ингибирование различных ступеней свертывающего каскада и регулирование, таким образом, формирования фибринового сгустка. У людей с этим редким наследственным дефектом процесс регулирования нарушен.

Приобретенные предрасполагающие факторы

- возраст (большему риску подвержены пожилые люди);
- тучность;
- волчаночный антикоагулянт;
- варикозные вены;
- терапия эстрогенами (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия);
- хронические заболевания (например, сердечная недостаточность);
- предшествующие эпизоды ВТ.

Провоцирующие факторы

- операции, особенно ортопедические;
- госпитализация (постельный режим, иммобилизация);
- травмы, особенно нижних конечностей и таза;
- внутривенные катетеры;
- длительные переезды, перелеты (иммобилизация);
- острые заболевания (инфаркт миокарда, тяжелая инфекция);
- беременность.

Тромбы возникают в венах по причинам, известным как триада Вирхова:

- замедление кровотока (медленный кровоток способствует образованию сгустков);
- повышение свертываемости крови;
- повреждение или заболевание эндотелия, который выстилает внутреннюю поверхность сосудов.

Относительное значение этих факторов для формирования тромба варьирует у разных пациентов. Триада Вирхова помогает объяснить некоторые из многих известных факторов риска, которые предрасполагают к ВТ или провоцируют его (табл. 17.3).

Так, один из наиболее известных провоцирующих факторов — длительный перелет. Пассажирам самолета приходится долгое время сидеть, и эта вынужденная иммобилизация уменьшает кровоток в венах нижних конечностей. Тромбы с большей вероятностью образуются, если кровоток замедлен (первый элемент триады Вирхова). Понятно, что авиапассажиры подвергаются большему риску ВТ, чем другие люди. Этот риск выше у людей с наследственным дефектом (фактор V Лейдена), повышающим свертываемость крови (второй элемент триады Вирхова), а также у недавно перенесших травму или страдающих заболеванием, которое повреждает эндотелий сосудов (третий элемент триады Вирхова).

Профилактика ВТ

Проблема ВТ была освещена в обзоре, опубликованном в 2005 г. [2]. В нем отмечено, что в госпиталях Великобритании от ЛЭ, обусловленной ВТ, ежегодно погибают примерно 30 000 человек, что составляет 10% общей госпитальной смертности. С учетом того, что меры, направленные на профилактику ВТ, довольно эффективны, большинство этих летальных исходов можно было бы предупредить. Этот обзор стимулировал принятие национальной программы профилактики ВТ, которая осуществляется в настоящее время.

В недавно опубликованном руководстве по профилактике ВТ [2] есть рекомендация проводить оценку риска возникновения ВТ всем поступившим в госпитали больным. Все пациенты, у которых такой риск выявлен, должны получать

соответствующее лечение — механическое и фармакологическое. Механическая профилактика ВТ заключается в использовании компрессионных чулок или других приспособлений, которые способствуют току крови в нижних конечностях. Фармакологическая профилактика заключается в применении антикоагулянтов (гепарина и его производных). Антикоагулянты противопоказаны людям с высоким риском кровотечения, поэтому до начала антикоагулянтной профилактики у всех пациентов с высоким риском ВТ необходимо провести оценку риска кровотечения. В руководстве подробно описано, как оценивать риск ВТ и использовать оба вида профилактических мер для различных групп пациентов, а также другие аспекты ВТ.

Анализ D-димеров в диагностике ВТ/ЛЭ

У пациентов с ВТ и ЛЭ концентрация D-димеров повышается. Так как этот показатель возрастает и при других заболеваниях, его нельзя использовать для постановки окончательного диагноза ВТ или ЛЭ. Однако если в крови пациента концентрация D-димеров не увеличена, это позволяет исключить диагноз ВТ/ЛЭ. Именно с этой целью проводится анализ D-димеров.

Для постановки окончательного диагноза ВТ/ЛЭ необходимо визуализировать тромбы в глубоких венах. Визуализирующие методы дороги и трудоемки, поэтому их резервируют для пациентов, у которых ВТ/ЛЭ весьма вероятны. Если результат анализа на D-димеры отрицателен, это служит достаточным основанием для исключения ВТ и позволяет не проводить визуализирующее исследование глубоких вен. Таким образом, ценность теста состоит в том, что он позволяет значительно снизить количество пациентов, нуждающихся в дорогостоящих обследованиях.

Антикоагулянтная терапия

Одно из главных применений анализов ПВ и АЧТВ — следить за результатами антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянты варфарин и гепарин широко используются для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и легочной тромбэмболии. Тромбоз глубоких вен характери-

зуются образованием тромбов, обычно внутри вен нижних конечностей. Чаще всего пациенты подвергаются риску тромбоза после операций в области бедра и таза. Повышенный риск тромбоза глубоких вен имеют также неподвижные, тучные и пожилые люди, а также беременные женщины. Некоторые люди наследуют дефекты свертывающей системы, предрасполагающие к тромбозу. Чаще встречается дефект фактора V свертывания крови — фактор V Лейден(а) (резистентность активированного протеина C), который обнаруживается примерно у 5% населения Великобритании. В этом случае нарушение нормального каскада свертывания крови увеличивает риск развития тромбоза (см. табл. 17.3).

Цель антикоагулянтной и фибринолитической терапии — растворить образовавшиеся тромбы и предупредить их дальнейшее формирование путем искусственного ограничения процессов свертывания крови. Гепарин, который вводят внутривенно или подкожно, подавляет действие некоторых активированных факторов внешнего пути, при этом угнетается и функция тромбоцитов. Варфарин, принимаемый в таблетках, служит ингибитором витамина K и, следовательно, продукции факторов, зависящих от витамина K. Конечно, понижение свертывания увеличивает риск кровотечения, поэтому за антикоагулянтной терапией нужно внимательно следить, чтобы обеспечить максимальный уровень антикоагуляции при минимальном риске кровотечений. При использовании гепарина для оценки эффективности и безопасности лечения применяют периодическое определение АЧТВ, при использовании варфарина измеряют ТВ. В случае применения гепарина дозу подбирают так, чтобы значение АЧТВ было в 1,5–2 раза больше нормального.

Варфарин, протромбин и INR

Как мы видели, при использовании ПВ для диагностики нарушений свертывания результат выражают в секундах. В случае когда показатель ПВ используют для слежения за ходом терапии варфарином, применяют показатель международного нормализованного отношения (INR). Этот показатель дает возможность выразить результаты ПВ, приняв во внимание различную активность промышленно изготовленного тромбо-

пластина, который используют для анализа в разных лабораториях. Это гарантирует возможность сравнения результатов и обеспечивает более точный контроль терапии варфарином. Показатель INR определяют путем деления ПВ пациента на значение нормального ПВ, затем результат возводят в степень, показатель которой равен международному индексу чувствительности (ISI) тромбопластина, применяемого в анализе.

$$\text{INR пациента} = \left(\frac{\text{ПВ пациента (с)}}{\text{среднее нормальное ПВ (с)}} \right)^{\text{ISI}}$$

Дозу варфарина подбирают так, чтобы поддерживать INR на необходимом уровне, зависящем от причины назначения лечения. У большинства больных INR нужно поддерживать на уровне 2,0–3,0. В некоторых случаях требуется повышенный уровень антикоагуляции, тогда INR должен составлять 3,0–4,5. Если INR повышен сверх ожидаемого уровня, доза варфарина должна быть уменьшена. У всех больных, получающих длительную терапию варфарином, необходимо определять INR каждые 2–3 нед.

Технологический прогресс позволил создать переносные анализаторы для слежения за антикоагулянтной терапией. Тестирование можно проводить вне лаборатории — в клинике или амбулаторно. Некоторые авторы сообщают, что средний медицинский персонал, используя такие анализаторы, определяет уровень INR так же успешно, как и в лаборатории [1]. В некоторых лечебных центрах специально подготовленные медсестры не только проводят анализы, но и подбирают дозу антикоагулянта для пациентов. По крайней мере в одном сообщении констатировано, что налаженная сестринская служба контроля за антикоагулянтной терапией варфарином не уступает специальной гематологической службе [4].

Некоторые авторы [5, 6] демонстрируют возможность самостоятельного контроля пациентами показателей свертывания крови и дозы получаемого препарата. Так же как больные диабетом контролируют свой уровень сахара в крови и подбирают нужную дозу инсулина, пациенты, получающие антикоагулянты, могут успешно справляться с такой задачей, избегая частого посещения лечебных учреждений.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 23

Эми Уотерс, 68 лет, в 2002 г. вынуждена была оставить работу, требующую физических усилий, из-за ревматоидного артрита. Через два года ей сделали операцию эндопротезирования тазобедренного сустава, чтобы улучшить двигательные функции. Послеоперационный период осложнился инфекцией, а на 10-й день после операции внезапно возникла резкая одышка. Также больная сообщила о боли в груди. Во время физикального обследования врач отметил отек левой голени, которая была болезненной при прикосновении. Был установлен диагноз легочной тромбоэмболии вследствие тромбоза глубоких вен левой голени. В течение нескольких дней проводились капельные внутривенные вливания гепарина, а затем был назначен ежедневный прием таблеток варфарина. Постепенно одышка исчезла, больная была выписана домой с хорошим самочувствием. Она получила предписание продолжать ежедневный прием варфарина и посещать гематологическую клинику для проведения анализа крови каждые 3 нед.

ВОПРОСЫ

1. Какие анализы необходимы миссис Уотерс?
2. Зачем они нужны?
3. Как долго она будет посещать клинику для проведения анализов?
4. Если бы операция эндопротезирования была сделана теперь, а не в 2004 г., весьма вероятно, что у миссис Уотерс не возникло бы серьезных осложнений. Почему?
5. Какой анализ помогает в диагностике ВТ и ЛЭ? Каким образом?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 23

1. Необходимо определять ПВ, выраженное в виде показателя INR.
2. Миссис Уотерс необходима длительная антикоагулянтная терапия в виде приема таблеток варфарина для предупреждения рецидива тромбоза глубоких вен голени. Этот препарат понижает свертываемость крови, угнетая продукцию некоторых свертывающих факторов (другими словами, «разжижает кровь»). Такое лечение несет с собой риск возникновения кровотечений, поэтому необходимо следить за ходом терапии с тем, чтобы назначенная доза обеспечивала максимальную защиту от тромбов и в то же время минимальный риск кровотечений.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

3. Миссис Уотерс следует регулярно определять показатель ПВ, пока она принимает варфарин. Это может продолжаться 6 мес., после чего препарат отменяют. Если возникнет рецидив тромбоза глубоких вен, прием варфарина и регулярные анализы крови придется возобновить.
4. В настоящее время профилактика ВТ проводится в госпиталях более интенсивно, чем в 2004 г. У всех больных, поступающих в госпиталь, уже в приемном отделении проводят оценку риска ВТ. Миссис Уотерс была бы отнесена к группе высокого риска уже потому, что она поступила в больницу для плановой операции эндопротезирования. Кроме того, ревматоидный артрит тоже является фактором риска. Если бы она лечилась в госпитале теперь, то во время операции она получала бы два вида профилактики — механическую и фармакологическую, а до операции была бы проведена оценка риска кровотечения. Кроме того, после операции пациентке рекомендовали бы пить достаточное количество воды, чтобы избежать послеоперационной дегидратации. Ей было бы рекомендовано начать двигаться как можно раньше после операции, а перед выпиской ей объяснили бы, как следует себя вести во время выздоровления, чтобы уменьшить риск тромбоза.
5. Анализ D-димеров. Этот тест почти всегда положителен у пациентов с ВТ и ЛЭ, но так как этот показатель возрастает и при других заболеваниях, его нельзя использовать для постановки окончательного диагноза ВТ или ЛЭ. Однако если в крови пациента концентрация D-димеров не увеличена, это позволяет исключить диагноз ВТ/ЛЭ.

Цитируемая литература

1. Collins, R., MacLellon, L., Gibbs, H. et al. (2010) Venous thromboembolism prophylaxis: the role of the nurse in changing practice and saving lives, *Austr. J. Adv. Nursing*, **27**: 83–89.
2. House of Commons Health Committee (2005) The prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients, The Stationery Office.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE (2010) NICE Guideline 92: Venous thromboembolism: reducing the risk, National Institute for Health and Clinical Excellence.

4. Connor, C., Wright, C. and Fegan, C. (2002) The safety and effectiveness of a nurse led anticoagulant service, *J. Adv. Nursing*, **38**: 407–15.
5. Heneghan, C., Ward, A., Perera, R. et al. (2012) Self monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta analysis of individual patient data, *Lancet*, **279**: 322–34.
6. Bloomfield, H., Krause, A. and Greer, N. (2011) Meta-analysis: effect of patient self testing and self management of long term outcome anticoagulation on clinical outcomes, *Ann. Intern. Med.*, **154**: 472–82.

Дополнительная литература

- Chines D., Bussel J. *et al.* (2004) Congenital and acquired thrombocytopaenia. *Hematology* (Am. Society of Heamatology Education Program book) **1**: 390–406.
- Glicksman H. (2004) You're hurt and bleeding; How do you spell relief? www.arn.orf/docs/gliksman/eyw_040501.htm.
- Griesshammer M., Bangerter M. & Sauer T. (1999) Aetiology and clinical significance of thrombocytosis analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J. Intern. Med.* **245**: 295–300.
- Lankshear, A., Harden, J. and Simms, J. (2010) Safe practice for patients receiving anticoagulant therapy, *Nursing Standard*, **24**: 47–55.
- Oldenburg, J., Dolan, G. and Lemm, G. (2009) Haemophilia care then, now and in the future, *Haemophilia*, **15**: Suppl. 1: 2–7.
- Rempher, K. and Little, J. (2004) Assessment of red blood cell and coagulation laboratory data, *AACN Clin. Issues*, **15**(4): 622–37.
- Rowswell, H. and Law, C. (2011) Reducing patients risk of venous thromboembolism, *Nursing Times*, **107**: 12–14.
- Slusher, K. (2010) Factor V Leiden: a case study and review, *Dimensions of Crit Care Nursing*, **29**: 6–10.
- Tripodi, A. (2011) D-Dimer testing in laboratory practice, *Clinical Chemistry*, **57**: 1256–62.

Глава 18. Лабораторные исследования при анемии: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточный ферритин, витамин В₁₂ и фолиевая кислота в сыворотке крови

Основные вопросы

- Метаболизм железа и его роль в функционировании эритроцитов
- Пищевые источники витамина В₁₂ и фолата
- Витамин В₁₂ и образование эритроцитов
- Причины дефицита железа
- Как анализы крови используются для диагностики железodefицитной анемии
- Как анализы крови используются для диагностики анемии, вызванной дефицитом витамина В₁₂ и фолата

Показатели общего анализа крови, которые изменяются у больных анемией, обсуждались в гл. 15*. Было подчеркнуто, что анемия не заболевание, а скорее патологический симптом,

* См. также Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2-х тт. / Ассоц. медицинских обществ по качеству; под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 805 с.

который имеет много причин. В первую очередь от их установления зависит успех лечения анемии. Напомним, что показатели, включенные в общий анализ крови (особенно средний объем эритроцита), позволяют предположить возможную причину анемии, но необходимы дальнейшие уточняющие исследования. Главное значение пяти лабораторных анализов, рассматриваемых в этой главе, — подтвердить предполагаемую причину анемии.

Дефицит железа — наиболее распространенная причина анемии в Великобритании и во всем мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1,62 млрд людей во всем мире страдают анемией (это 25% населения), причем около половины случаев связано с дефицитом железа. В развитых странах железodefицитная анемия встречается у 2–5% взрослого населения [2]. Среди беременных женщин заболеваемость выше [1]. Определение концентрации сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и сывороточного ферритина позволяет установить диагноз железodefицитной анемии. Определение концентрации витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (фолат) в сыворотке или плазме крови и фолата в эритроцитах помогает установить диагноз мегалобластной анемии, которая вызвана дефицитом этих витаминов. Как мы увидим, анемия — не единственное состояние, при котором можно ожидать отклонение этих показателей от нормы.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Функции и метаболизм железа

Способность гемоглобина эритроцитов переносить кислород зависит от наличия железа в молекуле гема (см. рис. 15.3), где кислород образует слабую связь с единственным атомом железа. Поэтому железо необходимо для синтеза и функционирования гемоглобина. Железо также входит в состав мышечного белка миоглобина и некоторых ферментов.

Около 70% железа примерно из 4–5 г его общего количества находится в эритроцитах, циркулирующих в крови (рис. 18.1). Большая часть остального железа запасается в тканях (главным образом, в печени, селезенке и костном мозге). На этих «складах» железо содержится в белках ферритине

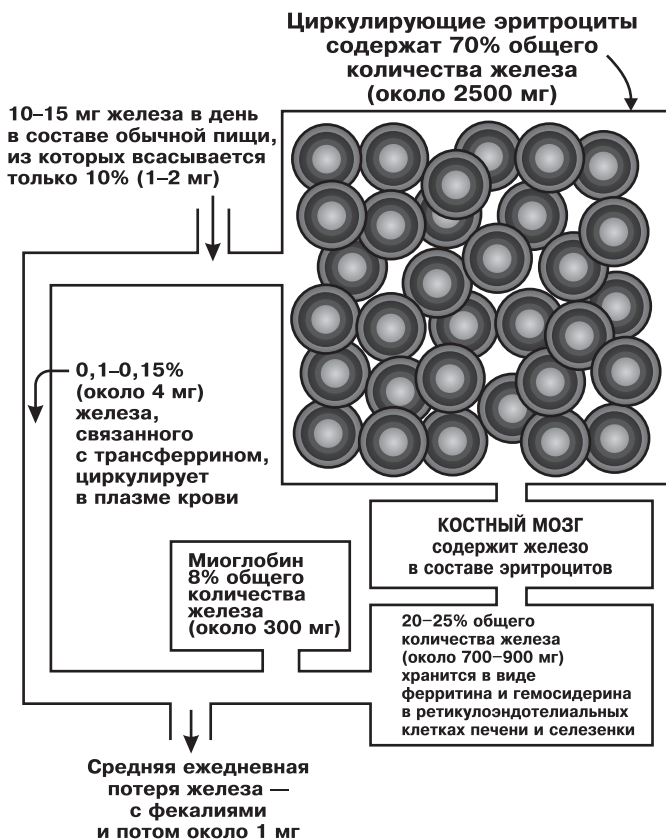


Рис. 18.1. Распределение железа в организме: ежедневные поступления и потери

и гемосидерине. Часть ферритина присутствует в плазме крови, а его концентрация служит надежным индикатором состояния запасов железа в организме. От 3 до 4 мг (0,1% от общего количества железа) циркулирует в плазме крови; оно связано с транспортным белком трансферрином. Концентрацию именно этой, трансферринсвязанной, фракции определяют при анализе сывороточного железа.

Железо хорошо сохраняется организмом. Когда эритроциты погибают, прожив 120 дней, железо возвращается в резерв костного мозга для образования новых красных кровяных кле-

ток. Так как железо связано с белком и поэтому не может проходить через почечный фильтр, оно очень незначительно выделяется с мочой. Единственная существенная потеря железа происходит вместе с эпителиальными клетками, которые слущиваются с поверхности кожи. Организм ежедневно теряет не более 1 мг железа. Так как большая часть железа содержится в эритроцитах, потенциальную опасность истощения его запасов представляет кровотечение. Например, нормальные менструальные кровотечения связаны с потерей около 15 мг железа каждый месяц, так что здоровая женщина в это время теряет в среднем 1,5–2 мг железа в день. Для возмещения потерь и поддержания нормальных запасов железа требуется, чтобы дети, мужчины и женщины (в межменструальный период) получали ежедневно по крайней мере 1 мг железа с пищей, а женщины во время менструаций — в 2 раза больше. Нормальная сбалансированная диета обеспечивает поступление в желудочно-кишечный тракт около 10–15 мг железа ежедневно. Главные его источники — это мясо, рыба, зелень и крупы. Витамин С повышает всасывание железа, содержащегося в овощах и крупах. Всасывание железа происходит в верхней части тонкого кишечника. В норме из пищи всасывается около 10% железа, что вполне достаточно для возмещения дневной потери. Для поддержания хорошего здоровья важно, чтобы запасы железа были достаточными, но не избыточными. Избыток железа может быть так же опасен для здоровья, как и его недостаток. Так как не существует механизмов регуляции потери железа, контроль за состоянием его запасов зависит в первую очередь от механизмов всасывания. Всасывание пищевого железа регулируется потребностями организма в данный момент времени. Избыток железа выводится с фекалиями.

Функции и метаболизм витамина В₁₂ и фолиевой кислоты

Витамины — группа органических веществ различного химического строения, которые необходимы для жизни, хоть и в очень малых количествах. Они не могут синтезироваться в организме человека, и единственный их источник — пища. Большинство витаминов группы В, которая включает витамин В₁₂ и фолиевую кислоту (фолат), функционируют как кофакторы в ферментативных реакциях клеточного метаболизма.

Витамин B_{12} и фолат нужны для работы ключевых ферментов синтеза ДНК, что необходимо для деления клеток. Ткани, характеризующиеся быстрым клеточным обновлением и постоянным делением клеток, особенно зависят от нормального синтеза ДНК и, следовательно, от витамина B_{12} и фолата. Костный мозг — одна из таких тканей. Продукция клеток крови в костном мозге продолжается в течение всей жизни, и для этого процесса необходимо адекватное поступление витамина B_{12} и фолата. Требующиеся также и для некоторых других ферментативных реакций фолат и витамин B_{12} в первую

Поступление витамина B_{12} с пищей

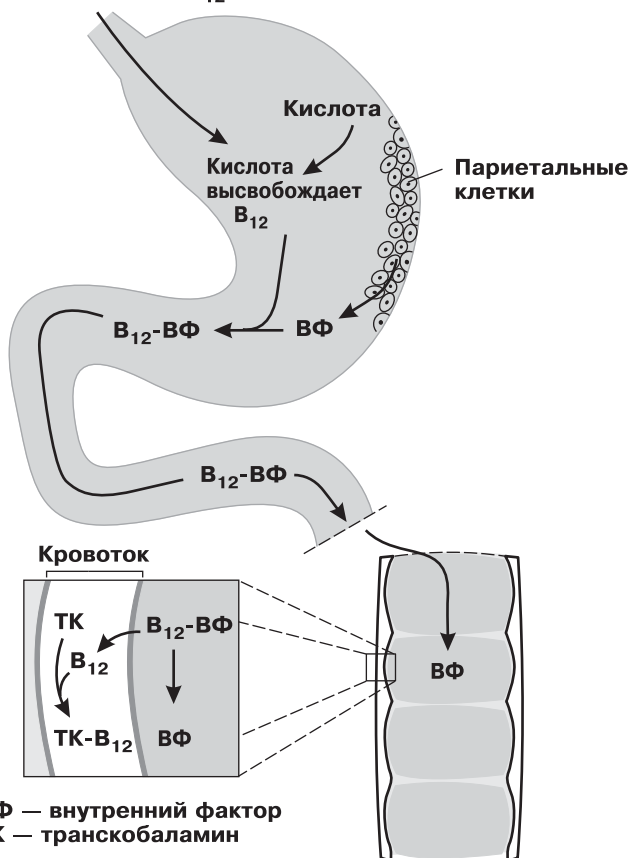


Рис. 18.2. Всасывание витамина B_{12}

очередь нужны для нормального кроветворения, что определяет их клиническое значение.

Витамин B_{12} и фолат синтезируются в природе бактериями, и мы получаем их с животной и растительной пищей, которая содержит такие бактерии. Главный источник витамина B_{12} — мясо (особенно богата им печень животных), рыба и молочные продукты. Овощи не содержат витамина B_{12} . Фолиевая кислота содержится в зелени. Печень также является ее богатым источником. Большинство круп содержат витамин B_{12} и фолат. Минимальная ежедневная потребность в витамине B_{12} составляет 1–2 мг, в фолате — 150 мкг. Здоровая пища обеспечивает потребность в витамине B_{12} с избытком, но только в 2 раза покрывает потребность в фолиевой кислоте.

Кислая среда желудка важна для высвобождения витамина B_{12} из пищи до его всасывания в кишечнике. Витамин всасывается в тонкой кишке (рис. 18.2), но для этого он должен быть связан с так называемым внутренним фактором — белком, синтезируемым в эпителии желудка. Всосавшийся в кровь витамин переносится в костный мозг и другие ткани транспортным белком транскобаламином.

Организм способен сохранять в печени большие запасы витамина B_{12} , достаточные для поддержания нормального здоровья в течение нескольких лет при отсутствии этого витамина в пище.

Всасывание фолиевой кислоты

Всасывание фолата — менее сложный процесс. Этот витамин всасывается в верхнем отделе тонкой кишки и переносится с кровью к костному мозгу и другим тканям в свободной форме или связанный с альбумином.

Как и витамин B_{12} , фолат запасается, главным образом, в печени, однако при отсутствии в пище его запасов хватает только на несколько месяцев.

Нормальная продукция клеток крови зависит от:

- содержания витамина B_{12} и фолата в пищевом рационе;
- продукции соляной кислоты и внутреннего фактора в желудке, необходимых для абсорбции витамина B_{12} ;

- нормального всасывания в подвздошной кишке, т. е. от функционирования желудочно-кишечного тракта;
- адекватной продукции транспортного белка транскобаламина.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА, ОБЩЕЙ ЖЕЛЕЗОСВЯЗЫВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ, УРОВНЯ ФЕРРИТИНА, ВИТАМИНА В₁₂ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

За редким исключением анализы, описанные в этой главе, проводят пациентам, у которых общий анализ крови выявил анемию (см. гл. 15). Средний объем эритроцитов указывает, какой из этих анализов лучше всего подходит. Сниженный средний объем эритроцитов указывает на возможность железодефицитной анемии; в этом случае определяют содержание железа и ферритин в сыворотке крови, а также железосвязывающую способность сыворотки. Если средний объем эритроцитов увеличен, следует измерять уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Что определяют

Сывороточное / плазменное железо — это концентрация железа в плазме; не включает железо эритроцитов и железо ферритина.

Общая железосвязывающая способность — это концентрация трансферрина в плазме. Трансферрин — это белок, с которым железо связано в плазме.

Сывороточный ферритин — это концентрация ферритина в сыворотке. Ферритин — это белок, в составе которого железо запасается в тканях. Концентрация ферритина в сыворотке отражает общий запас железа.

Сывороточный витамин В₁₂ и фолат — это концентрации витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке. Низкий результат указывает на дефицит.

Фолат эритроцитов — это концентрация фолата в эритроцитах. Низкий результат указывает на его дефицит.

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия образца

Специальных требований нет. Лучше брать кровь во время, удобное для ее транспортировки в лабораторию.

Требования к пробе

Для определения железа, железосвязывающей способности и ферритина достаточно 5 мл венозной крови. Чаще всего используют сыворотку. При этом кровь собирают в обычную пробирку без антикоагулянта. Кровь для определения фолата эритроцитов собирают в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. Еще 5 мл венозной крови требуется для определения сывороточного витамина В₁₂ и фолата (собирают в обычную пробирку, не содержащую добавок).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы:

сывороточное железо	— 10–30 мкмоль/л*;
общая железосвязывающая способность сыворотки	— 40–75 мкмоль/л;
сывороточный ферритин	— 10–300 мкмоль/л**;
сывороточный В ₁₂	— 150–1000 нг/л, но значения варьируют, необходима консультация с местной лабораторией;
фолат сывороточный	— 150–700 мкмоль/л, но значения варьируют, необходима консультация с местной лабораторией.

* Существуют половые различия нормальных значений. У женщин: 7–27 мкмоль/л, у мужчин: 9–29 мкмоль/л. — В. Э.

** Существуют половые различия нормальных значений. — В. Э.

СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОТКЛОНЕНИЕМ ОТ НОРМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА, ОБЩЕЙ ЖЕЛЕЗОСВЯЗЫВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ СЫВОРОТКИ И ФЕРРИТИНА

Это следующие состояния:

- железodefицитная анемия;
- хроническое воспаление и инфекция (анемия при хронических заболеваниях — АХЗ);
- избыток железа.

Железodefицитная анемия

Причины

У некоторых пациентов может быть сразу несколько причин, т. е. железodefицитная анемия часто мультифакториальна. Множество вероятных причин можно свести к основным:

- недостаток железа в пище;
- повышенные потери железа;
- неадекватное всасывание пищевого железа;
- повышенная потребность в железе.

В развитых странах недостаток железа в пище — редкая причина анемии, хотя в некоторых случаях относительный дефицит железа может вносить свой вклад. Однако в развивающихся странах скудное питание — главная причина дефицита железа. Заболевания желудочно-кишечного тракта, дизентерия и тропическое заболевание спру могут предрасполагать к нарушению всасывания железа, но это относительно редкие причины его дефицита.

Наиболее частая причина среди взрослых в развитых странах — это хроническая кровопотеря. Эритроциты содержат 70% общего пула железа, поэтому кровопотери приводят к значительному дефициту железа. Пока его запасы в тканях сохраняются, единичный случай даже тяжелой кровопотери не вызовет дефицита железа, однако хроническая кровопотеря, т. е. продолжительная или регулярная потеря небольших

количеств крови в течение длительного периода, медленно истощает запасы железа. Слишком обильные менструации (меноррагия) — самая частая причина развития дефицита железа у женщин детородного возраста. Хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта, которые могут оставаться незамеченными в течение многих месяцев и даже лет, так как кровь незаметно выводится с фекалиями, характерны для весьма распространенных, но тяжелых гастроэнтерологических заболеваний. Это язвенный колит, рак пищевода, желудка и толстой кишки, язва желудка. Иногда незначительные кровотечения может вызывать прием аспирина и некоторых других нестероидных противовоспалительных средств, раздражающих слизистую желудка. Именно из-за этого долговременная терапия аспирином повышает риск развития железодефицитной анемии (ЖДА). В сумме все желудочно-кишечные кровотечения — самая частая причина ЖДА у взрослых мужчин и женщин в постменопаузе.

Некоторые желудочно-кишечные заболевания способствуют развитию дефицита железа, уменьшая всасывание его с пищей. Это прежде всего целиакия (чувствительность к глютену), которая распространена значительно больше, чем предполагалось ранее. Сейчас целиакию считают относительно частой причиной дефицита железа. Снижение абсорбции железа с развитием его дефицита характерно также и для хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Эти же последствия наблюдаются после удаления желудка (гастрэктомии). В норме желудок колонизирован бактериями вида *Helicobacter pylori*. Но у некоторых людей это вызывает гастрит и язвенную болезнь или ЖДА. Механизм развития этой патологии неясен, но, возможно, он связан с уменьшением всасывания железа. В таких случаях лечение антибиотиками, которое направлено на эрадикацию *Helicobacter pylori*, эффективно и в отношении железодефицитной анемии.

Увеличение продукции эритроцитов — одно из многих физиологических изменений, происходящих во время беременности. Чтобы приспособиться к этому, требуется в 2–3 раза больше железа. Если его запасы не пополнять, это может обернуться железодефицитом. У многих женщин на поздних сроках беременности развивается ЖДА. Увеличен-

ная потребность в железе во время роста может приводить к развитию ЖДА у детей, особенно при недостаточном питании.

Во всех случаях железодефицитной анемии следует искать ее причину. Она может быть симптомом серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта или гинекологических нарушений. В недавно опубликованном руководстве [2] рекомендуется всех пациентов с ЖДА неясного генеза независимо от ее тяжести обследовать на предмет выявления целиакии. Для этого в сыворотке определяют антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA-tTG). Кроме того, проводят анализ мочи для выявления гематурии, которая может быть симптомом рака мочевого пузыря. Помимо этого взрослым мужчинам и женщинам старше 50 лет (в постменопаузе) назначают обследование желудочно-кишечного тракта (рентгенография с барием, эндоскопия).

Симптомы

Дополнительно к общим признакам анемии, описанным в гл. 15, у пациентов с железодефицитной анемией могут появляться некоторые специфические симптомы, включающие:

- глоссит (воспаление языка);
- ангулярный стоматит (изъязвление губ в углах рта);
- изменения ногтей (могут становиться необычайно ломкими, гребневидными или вогнутыми).

Результаты анализов крови

Концентрация ферритина отражает состояние запасов железа, поэтому снижение уровня сывороточного ферритина проявляется до развития симптомов анемии, во время периода прогрессивного истощения запасов железа. Ко времени, когда запасы железа полностью истощены и появляются признаки его дефицита, концентрация сывороточного ферритина становится крайне низкой или он не определяется вообще. Содержание сывороточного железа обычно снижено, но может оставаться на нижней границе нормы. Железосвязывающая способность сыворотки всегда повышена.

Типичный результат анализа крови при железодефицитной анемии следующий:

- сывороточное железо обычно снижено до 5–10 мкмоль/л (может быть на нижней границе нормы);
- железосвязывающая способность сыворотки повышена (больше 75 мкмоль/л);
- сывороточный ферритин значительно снижен (обычно не определяется, т. е. < 5 мкмоль/л).

Хроническое воспаление и инфекция

Как обсуждалось в гл. 15, многие больные с хроническими инфекционными или воспалительными заболеваниями могут страдать легкой или умеренной анемией (уровень гемоглобина обычно не падает ниже 9 г/дл). Это так называемая анемия при хронических заболеваниях (АХЗ). Хотя АХЗ возникает не вследствие дефицита железа (запасы железа не истощены), она связана с нарушением метаболизма железа, что находит отражение в результатах анализа крови. Уровень сывороточного железа обычно снижен, как при железодефицитной анемии. Однако, в отличие от результатов, получаемых при железодефицитной анемии, общая железосвязывающая способность сыворотки понижена, а уровень сывороточного ферритина нормальный или слегка повышенный. Так как в этих случаях нет дефицита железа, назначение его препаратов неоправданно. Лечение ими может быть даже вредно, поскольку вызывает у пациентов риск накопления избытка железа. Лечение должно быть направлено на основное заболевание. По мере его стихания анемия исчезает.

Итак, больные с хроническими инфекциями (туберкулез, бактериальный эндокардит, пневмония) и хроническим воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона), а также с онкологическими заболеваниями могут страдать анемией. Тяжесть анемии отражает тяжесть основного заболевания. Такая анемия сопровождается:

- снижением концентрации сывороточного железа;
- снижением общей железосвязывающей способности сыворотки;
- нормальной или повышенной концентрацией сывороточного ферритина.

Избыточное накопление железа

При физиологическом состоянии все железо связано с белками (гемоглобин в эритроцитах, ферритин в тканях и трансферрин в плазме крови). В этом состоянии оно не токсично. Однако свободное железо токсично. Количество «защитных» белков ограничено, и как только они насыщаются, любое избыточное железо остается в клетках в токсическом (не связанном с белком) состоянии. Свободное железо токсично, так как провоцирует образование высокоактивных свободных радикалов, которые нарушают нормальную клеточную структуру и функцию. Это может привести к повреждению ткани. При хроническом избыточном накоплении железа поражаются следующие органы:

- поджелудочная железа (фиброз, приводящий к диабету);
- печень (цирроз и печеночная недостаточность, рак печени);
- сердце (аритмия, сердечная недостаточность);
- гонады (импотенция);
- суставы (сильные суставные боли, артрит).

Причины

Наследственный гемохроматоз. У людей с этим генетически обусловленным заболеванием из пищи всасывается повышенное количество железа — 3–4 мг в день вместо нормальных 1–2 мг. Не существует физиологических механизмов, усиливающих выведение железа, поэтому оно накапливается со скоростью 0,5–1 г в год. В среднем возрасте, когда обнаруживают первые клинические проявления избыточного накопления железа, его общее количество может составлять 20–40 г вместо нормальных 4–5 г. Примерно один из 10 человек несет единственную копию дефектного гена (это самый часто наследуемый генетический дефект). Но только получение дефектного гена от обоих родителей (две копии) приводит к тяжелым формам гемохроматоза, ведущим к диабету, циррозу печени и т. д.

Другие причины избытка железа включают повторные переливания крови и неадекватную терапию железом. Одна стандартная единица переливаемой крови содержит около 250 мг железа в эритроцитах, что в 100 раз перекрывает

дневную потребность. Больные, которым долгое время переливают кровь (в частности, при талассемии и серповидноклеточной анемии), особенно подвержены риску перегрузки железом.

Результаты анализов крови

Результаты анализов крови у людей с избытком железа, как можно ожидать, противоположны тем, которые наблюдаются при дефиците железа. Независимо от причины избыток железа связан:

- с повышением уровня сывороточного железа;
- со снижением общей железосвязывающей способности сыворотки;
- с повышением уровня сывороточного ферритина.

СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ВИТАМИНА В₁₂ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Мегалобластная анемия

Это обозначение всех анемий, при которых вследствие нарушения синтеза ДНК происходит аномальное развитие клеток крови в костном мозге. Нарушение синтеза ДНК проявляется образованием крупных эритробластов, многие из которых не созревают и погибают в костном мозге. Поэтому заметно снижается количество циркулирующих эритроцитов, а следовательно, развивается анемия. Эритроциты, которые созревают и появляются в периферической крови, крупнее нормальных и часто имеют характерную овальную форму. Такие эритроциты называются макроцитами, поэтому иногда как синоним мегалобластной анемии используется термин «макроцитарная анемия», хотя, строго говоря, это не синонимы. Нарушение синтеза ДНК не ограничивается эритроцитами; у людей с мегалобластной анемией число лейкоцитов и кровяных пластинок тоже может быть снижено. За несколькими редкими исключениями, причиной мегалобластной анемии служит дефицит витамина В₁₂ или фолата.

Причины дефицита витамина В₁₂ и/или фолата

Причины дефицита можно представить следующим образом:

- недостаток этих витаминов в пище;
- нарушение всасывания витамина В₁₂ из-за нехватки внутреннего фактора;
- нарушение всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты из-за заболевания желудочно-кишечного тракта;
- повышенная потребность в витамине В₁₂ и фолате во время беременности.

Недостаток витамина В₁₂ в пище встречается редко, за исключением случаев строгого вегетарианства, т. е. при отказе от молочных продуктов. Недостаток в пище фолата более обычен; это самая частая причина его дефицита. Фолат пищи может быть разрушен при тепловой обработке, и его поступление становится минимальным. Сниженное потребление фолиевой кислоты с пищей часто встречается у хронических алкоголиков, что в комбинации с действием алкоголя на метаболизм фолата делает их особенно чувствительными к дефициту этого витамина. В другую группу риска входят часто болеющие пожилые люди, диета которых нередко бывает несбалансированной и дефицитной по фолиевой кислоте.

Наиболее частая причина дефицита витамина В₁₂ — нарушение его всасывания из-за недостатка внутреннего фактора. Этот особый тип мегалобластной анемии известен как пернициозная анемия. Люди с пернициозной анемией (чаще всего женщины среднего и пожилого возраста) не способны синтезировать внутренний фактор вследствие аутоиммунного повреждения клеток желудка, образующих этот фактор. Это состояние носит семейный характер и часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (щитовидной железы и надпочечников). Всасывание фолата не страдает при пернициозной анемии. Больным с пернициозной анемией витамин В₁₂ следует назначать в инъекциях, так как, принятый в таблетках, он не может всосаться.

Снижением продукции внутреннего фактора может проявляться частичная или полная гастрэктомия.

Различные заболевания ЖКТ, связанные с воспалением или другими нарушениями в отделе тонкой кишки, где всасываются витамин В₁₂ и фолат, могут проявляться ухудшением их всасывания и дефицитом. Хирургическое удаление участка желудочно-кишечного тракта (резекция кишечника) может привести к дефициту В₁₂ или фолиевой кислоты. Пациенты, перенесшие такие операции, должны получать регулярные инъекции витамина В₁₂ и фолата для предупреждения анемии. При беременности потребность в витамине В₁₂ и фолате возрастает. Дефицит этих витаминов во время зачатия и в первые недели беременности увеличивает риск рождения ребенка с тяжелыми дефектами нервной трубки, например *spina bifida*. Поэтому женщинам, планирующим беременность, советуют принимать препараты, содержащие фолат.

Симптомы мегалобластной анемии

Независимо от того, вызвана анемия недостатком витаминов в пище или нарушением всасывания, симптомы включают:

- общие признаки анемии (см. гл. 15);
- легкую желтушность;
- глоссит (воспаление языка);
- ангулярный стоматит (трещины в углах рта).

Пациенты с дефицитом витамина В₁₂ и (значительно реже) с дефицитом фолиевой кислоты могут страдать нейропатией. Неврологические симптомы включают:

- парестезии (аномальная чувствительность, например, покалывание в пальцах рук и ног);
- атаксию, проявляющуюся затруднениями при ходьбе;
- повышенную раздражительность;
- потерю памяти;
- изменения личности и психиатрические проблемы (редко).

Неврологические симптомы при дефиците витамина В₁₂ могут существовать и при отсутствии других признаков анемии.

Результаты анализов крови

Сывороточный уровень витамина B_{12} обычно снижен при пернициозной анемии и в других случаях мегалобластной анемии, а также при нейропатии, вызванной дефицитом этого витамина. В некоторых случаях его содержание в сыворотке остается на нижней границе нормы, вызывая диагностические затруднения. Сывороточный уровень фолата обычно нормальный, но может быть слегка повышенным. Напротив, содержание фолиевой кислоты в эритроцитах при дефиците витамина B_{12} остается нормальным или понижается.

В случаях мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолата, сывороточный уровень витамина B_{12} остается нормальным, но, как можно ожидать, содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах снижено. Фолат эритроцитов рассматривают как более надежный показатель, так как при некоторых заболеваниях (например, тяжелых болезнях печени и почек) сывороточный фолат может быть низким несмотря на достаточное количество фолиевой кислоты в организме.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 24

Джейн Бейкер, 32-летний адвокат, обследуется участковым врачом из-за жалоб на повышенную утомляемость в течение нескольких месяцев (история болезни 21). Результаты общего анализа крови выявили анемию, которая предположительно является железодефицитной. Участковый врач взял образец крови для определения показателей железа и отправил его в лабораторию. Спустя 4 дня были получены следующие результаты:

сывороточное железо	— 9 мкмоль/л;
общая железосвязывающая	
способность сыворотки	— 113 мкмоль/л;
сывороточный ферритин	— < 5 мкмоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Нормальны ли эти результаты?
2. Что такое ферритин и почему его концентрацию определяют у пациентов с подозрением на дефицит железа?
3. На что указывают полученные результаты?
4. Почему необходимо дальнейшее обследование?

Окончание см. на след. стр.

Окончание

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 24

1. Нет. Сывороточное железо и ферритин снижены, а железосвязывающая способность сыворотки повышена.
2. Ферритин — растворимое в воде вещество, молекула которого состоит из белковой оболочки, окружающей атомы железа. Каждая молекула содержит 4000–5000 атомов железа, что составляет около 20% от ее массы. Большинство молекул ферритина находится в тканях (печень, селезенка, костный мозг), где выполняет функцию депо железа. Небольшая фракция циркулирует в крови, где ее концентрация отражает состояние запасов железа в организме. Снижение сывороточного ферритина в процессе истощения запасов железа служит первым объективным признаком дефицита. Снижение сывороточного железа происходит до того, как количество железа в организме станет достаточно низким, чтобы нарушить синтез гемоглобина, и поэтому обнаруживается до появления симптомов анемии. Этот показатель остается низким или не определяется до тех пор, пока запасы железа не пополнятся.
3. Сниженное сывороточное железо и повышенная железосвязывающая способность сыворотки вместе с низким уровнем ферритина — типичный образец результатов, которых следует ожидать при дефиците железа. Не может быть сомнений в том, что миссис Бейкер страдает от дефицита железа и нуждается в назначении его препаратов.
4. Диагноз «дефицит железа» должен сопровождаться дальнейшими исследованиями для выяснения его причины. Почему он появился у миссис Бейкер? У женщин репродуктивного возраста наиболее частой причиной бывает меноррагия (повышенная потеря железа вследствие обильных менструальных кровотечений), но это не единственная причина дефицита железа. Согласно современным требованиям [2], женщинам возраста миссис Бейкер должно быть предложено пройти обследование на выявление целиакии. Необходимо также выполнить анализ мочи с целью обнаружения крови — как скрининговый тест на злокачественные заболевания почек.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 25

Мистер Санду был совершенно здоров до тех пор, пока в возрасте 45 лет у него не появились симптомы депрессии и тревожности. В течение следующих 10 лет такие эпизоды повторялись трижды и относительно успешно лечились антидепрессантами (флуоксетин и бензодиазепин). Каждый раз состояние пациента улучшалось настолько, что можно было прекратить прием препаратов, однако резидуальные симптомы сохранялись. Через 10 лет после первого эпизода депрессии состояние мистера Санду ухудшилось, симптомы стали возникать чаще. Кроме того, он стал очень забывчивым, начал жаловаться на слабость, утомляемость и сонливость в дневное время и похудел на 10 кг. Несмотря на терапию антидепрессантами в течение 6 мес., состояние пациента продолжало ухудшаться. Был поставлен диагноз биполярного расстройства и назначен психотропный препарат вальпроат. Однако и это лечение не дало положительного результата.

Наконец, через 10,5 лет после первого эпизода депрессии, пациента направили в госпиталь для неврологического и психиатрического обследования. К этому времени у него наблюдались значительные неврологические нарушения: он не мог удерживать равновесие, раскачивался при ходьбе, а его рефлексы были снижены. Память и когнитивные функции тоже были снижены (показатель краткой оценки ментального статуса был 16/30, IQ 67), он был дезориентирован во времени и пространстве. Предварительный диагноз на основании данных осмотра включал в себя деменцию и биполярное аффективное расстройство. В процессе обследования у пациента взяли кровь для проведения ряда анализов. Вот их результаты:

гемоглобин	6,5 г/дл;
MCV	10 фл;
сывороточный V_{12}	98,5 нг/л (референтные значения 211–911 нг/л);
антитела к париетальным клеткам	положительны.

ВОПРОСЫ

1. В норме ли результаты анализа гемоглобина и MCV? Если нет, о чем это свидетельствует?
2. У мистера Санду была диагностирована пернициозная анемия. Как вы думаете, каково значение результатов анализов для диагностики этого заболевания?

Продолжение см. на след. стр.

Продолжение

3. Как выдумаете, какое лечение было назначено пациенту?
4. В результате лечения неврологическая симптоматика разрешилась. Что можно сказать о роли витамина B_{12} на основании изучения этой истории болезни?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 25

1. Нет. Гемоглобин очень низкий, а MCV увеличен (нормальные значения указаны в гл. 14). Низкий гемоглобин свидетельствует об анемии, а увеличенный MCV о том, что размеры эритроцитов больше, чем в норме (макроцитоз). Вместе эти результаты указывают на макроцитарную анемию.
2. Пернициозная анемия возникает вследствие аутоиммунного процесса, направленного против слизистой оболочки желудка. При этом повреждаются клетки, которые вырабатывают соляную кислоту и внутренний фактор, которые необходимы для усвоения витамина B_{12} , поступающего с пищей. Возникает дефицит витамина, вследствие этого нарушается образование эритроцитов в костном мозге и развивается анемия. B_{12} -дефицитная анемия мегалобластическая. Это значит, что большинство эритроцитов незрелые, а по размеру они больше нормальных. Обнаружение в сыворотке сниженной концентрации витамина B_{12} подтвердило, что причиной анемии служит его дефицит. Обнаружение антител к париетальным клеткам желудка выявило, почему пациент испытывает такой дефицит. Аутоиммунное повреждение париетальных клеток — ключевой момент в патогенезе пернициозной анемии.
3. При пернициозной анемии витамин B_{12} вводят внутримышечно. Вначале 500 мкг гидроксикобаламина (синтетическая форма витамина B_{12}) пациенту вводили ежедневно в течение недели, затем через день в течение двух недель. Так как при пернициозной анемии отсутствует внутренний фактор и витамин B_{12} не может усваиваться с пищей, необходимо его пожизненное внутримышечное введение. Обычно это делают каждые три месяца.
Через несколько недель результаты сывороточного B_{12} и гемоглобина вернулись к норме, а симптомы анемии исчезли.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

4. Неврологический и ментальный статус мистера Санду тоже улучшились. Он начал нормально ходить. Через три недели показатель краткой оценки ментального статуса стал 30/30 вместо 16/30 до начала лечения. С улучшением памяти и когнитивных функций аффективные симптомы (депрессия и тревожность) исчезли. Все психотропные препараты были отменены, и пациент выписался из госпиталя в хорошем физическом и психическом состоянии. При осмотре мистера Санду через 15 мес. его IQ был 106, память хорошая. Теперь он стал таким же нормальным, социально адаптированным человеком, каким был 11 лет назад, до начала болезни.
- Пернициозная анемия не всегда проявляется так, как описано в этом случае, хотя хорошо известно, что дефицит витамина B_{12} влияет на нервную систему и ментальный статус. Этот случай, описанный в медицинской литературе [5], — напоминание о том, что причиной довольно серьезной психической проблемы иногда бывает курабельное соматическое заболевание.

Цитируемая литература

1. World Health Organisation (2008) Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005, WHO. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596657/en/.
2. Goddard, A., James M., McIntyre, A. et al. (2011) Guidelines for the management of iron deficiency anaemia, *Gut*, **60**: 1309–16. <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/small-bowel-nutrition/guidelines-for-the-management-of-iron-deficiency-anaemia.html>.
3. Huang, X., Qu, X. and Yan, W. (2010) Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*, *Postgrad Med. J.*, **86**: 272–8.
4. Milman, N. (2008) Pre-partum anaemia: prevention and treatment, *Ann. Hematol.*, **87**: 949–59.
5. Kate, N. and Grover, S. (2010) Pernicious anaemia presenting as bipolar disorder — a case report and review of literature, *German J. Psychiatry*, **13**: 181–4.

Дополнительная литература

- Chanarin I. (2000) A history of pernicious anaemia. Historical review. *Br. J. Haematol.* **111**: 407–415.

- Kaferle, J. and Strzoda, C. (2009) Evaluation of macrocytosis, *Am. Fam. Physician*, **79**: 203–208.
- Milman, N. (2011) Post partum anaemia I: definition, prevalence causes and consequences, *Ann. Hematol.*, **90**: 1247–53.
- Milman, N. (2012) Postpartum anaemia II: prevention and treatment, *Ann. Hematol.*, **91**: 143–54.
- Pasricha, S-R., Flecknoe-Brown, S., Allen, K. et al. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anaemia – a clinical update, *M. J. A.*, **193**: 523–25.
- Munoz, M., Garcia-Erce, J. and Remacha, A. (2011) Disorders of iron metabolism Part 1: molecular basis of iron haemostasis, *J. Clin. Path.*, **64**: 281–86.
- Munoz, M., Garcia-Erce, J. and Remacha, A. (2011) Disorders of iron metabolism Part II: iron deficiency and iron overload, *J. Clin. Path.*, **64**: 287–96.
- Долгов В. В., Морозова В. Т., Луговская С. А. и др. Лабораторная диагностика анемий. — Тверь: Триада. — 2009. — 146 с.
- Лабораторная диагностика нарушений обмена железа / В. В. Долгов [и др.]. — М.-Тверь: Триада, 2014. — 70 с.

Глава 19. **Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок**

Основные вопросы

- Для чего определяют скорость оседания эритроцитов
- Какие факторы влияют на скорость оседания эритроцитов
- Причины увеличения скорости оседания эритроцитов
- Что такое С-реактивный белок
- Причины увеличения концентрации С-реактивного белка в плазме
- Определение С-реактивного белка для оценки риска сердечнососудистых заболеваний

Принципиальное назначение двух тестов, которым посвящена данная глава,— это выявление и мониторинг воспалительных и инфекционных болезней. Они используются исключительно с этой целью. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — более старый и традиционный метод — определяют в гематологических лабораториях, используя пробы цельной крови. Альтернативный тест — определение уровня С-реактивного белка (СРБ) — обычно выполняют в иммунологических или биохимических лабораториях, используя плазму или сыворотку крови. Более новый тест имеет несколько преимуществ перед измерением СОЭ. Поскольку диагностическая информация, которую дают эти тесты, мо-

жет быть комплементарной, осмысленно проводить оба исследования. Вначале рассмотрим, как определяют СОЭ.

СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ (СОЭ)

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — один из самых старых и наиболее простых анализов, до сих пор проводимых в клинических лабораториях. Он основан на хорошо видимом феномене, который знаком всем, кто когда-либо брал образцы крови. Если образец крови, собранный в пробирку с антикоагулянтом, оставить в покое, эритроциты медленно падают (оседают) на дно емкости, оставляя над собой жидкую соломенно-желтую плазму. В конце XIX в. врачи исследовали этот феномен и открыли, что эритроциты в пробах крови, взятой от здоровых добровольцев, оседают медленнее, чем эритроциты крови, взятой от людей, страдающих заболеваниями (или беременных. — В. Э.) Из этих наблюдений родился анализ СОЭ.

Несмотря на небольшие модификации, методика проведения этого анализа осталась неизменной со времени введения ее в практику около 80 лет назад*. Капиллярная трубка стандартной длины заполняется смесью крови с антикоагулянтом и ставится в вертикальное положение. Капилляр оставляют в покое на определенное время (обычно на 1 ч). В течение этого времени эритроциты оседают, оставляя над собой столбик прозрачной плазмы. Через 1 ч измеряют расстояние между верхушкой капилляра и границей плазмы и эритроцитов. Это расстояние представляет собой СОЭ, выраженную в миллиметрах в час.

Нормальная физиология.

Что заставляет эритроциты оседать?

Несмотря на кажущуюся простоту, скорость, с которой оседают эритроциты, представляет собой комплексный феномен, не до конца понятный и теперь. Ясно, что эритроциты опускаются на дно капилляра, так как имеют большую плотность, чем плазма крови. Эритроциты несут на своей поверхности отрица-

* За рубежом применяется исключительно метод Вестергрена, а в нашей стране унифицирован микрометод Панченкова. — В. Э.

тельный заряд благодаря присутствию белков, связанных с их мембраной. В результате у здоровых лиц электростатические силы стремятся оттолкнуть клетки друг от друга. Эритроциты, таким образом, разделены и падают вниз каждый сам по себе. Если по какой-либо причине они перестают отталкиваться друг от друга, происходит их агрегация с формированием «монетных столбиков». Так как агрегированные эритроциты имеют большую плотность, чем единичные клетки, агрегаты оседают быстрее. Именно тенденция клеток преодолевать их обычное отталкивание и агрегировать объясняет повышение СОЭ при различных заболеваниях. Возникает вопрос: что заставляет эритроциты агрегировать? Отчасти причина в плазме, в которой взвешены эритроциты. Некоторые белки плазмы (наиболее заметно фибриноген и иммуноглобулины) действуют, как молекулярные мостики между эритроцитами. Присутствуя в больших концентрациях, они заметно повышают агрегацию эритроцитов. Ясно, что заболевания, связанные с увеличением концентрации этих белков, проявляются повышением СОЭ.

Кроме того, скорость, с которой оседают эритроциты, зависит от их количества и формы. Так, значительное снижение количества эритроцитов, которое встречается при анемии, вызывает увеличение СОЭ, в то время как повышение количества эритроцитов (полицитемия) снижает СОЭ. Больные серповидноклеточной анемией отличаются аномальной формой эритроцитов. Такие серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные клетки.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОЭ

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия образца крови

Отсрочка исследования образца крови более чем на несколько часов может изменить результаты, что зависит от используемого метода. Кровь, взятая накануне, может быть непригодной для анализа. Лучше всего брать кровь во время, удобное для ее отправки в лабораторию.

Требования к пробе

Требуется венозная кровь*. Большинство лабораторий предлагают специальные пробирки, предназначенные только для СОЭ и специально маркированные, которые содержат антикоагулянт цитрат натрия. Необходимый объем пробы обозначен на этикетке. Важно тщательно перемешать антикоагулянт с кровью, аккуратно переворачивая пробирку.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы**:

Мужчины 1–10 мм/ч

Женщины 5–20 мм/ч

Причины повышения скорости оседания эритроцитов

Общий обзор

Скорость оседания эритроцитов постепенно повышается с возрастом: примерно на 0,8 мм/ч каждые пять лет. Начиная с четвертого месяца беременности, СОЭ обычно повышена, достигая пика 40–50 мм/ч, и возвращается к норме после родов.

Определение СОЭ — один из наименее специфичных лабораторных тестов. Другими словами, как и повышение температуры или пульса, увеличение СОЭ встречается при многих заболеваниях. Изменение белков плазмы, которые вызывают повышенную агрегацию эритроцитов и увеличение СОЭ, — признак любого заболевания, связанного со значительным повреждением тканей, воспалением, инфекцией или злокачественной опухолью. Но, к сожалению, во многих случаях СОЭ может при таких заболеваниях оставаться нормальной. Более того, известно, что СОЭ иногда может повышаться у здоровых людей. Несмотря на аномалии, которые затрудняют интерпретацию результатов СОЭ, этот анализ продолжают исполь-

* Венозная кровь требуется для метода Вестергрена. Для микрометода Панченкова можно использовать капиллярную кровь из пальца. — В. Э.

** Приведены нормы для метода Вестергрена. Нормальные показатели СОЭ по методу Панченкова: мужчины — 2–10 мм/ч; женщины — 5–15 мм/ч. — В. Э.

зывать в клинической практике. В целом, чем выше СОЭ, тем выше вероятность воспалительного, инфекционного или онкологического заболевания.

Воспалительные заболевания

Воспалительный ответ на повреждение ткани проявляется аномальным повышением синтеза белков плазмы, включая фибриноген, что провоцирует формирование «монетных столбиков» из эритроцитов и повышает СОЭ. Таким образом, любая болезнь с острым или хроническим воспалительным компонентом может быть связана с повышением СОЭ. В клинической практике этот анализ используют для дополнительного подтверждения воспаления при диагностике хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона и язвенный колит. Определение СОЭ часто используют для наблюдения за активностью процесса при этих состояниях. Повышение показателя у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, например ревматоидным артритом, указывает на активность процесса и, следовательно, отсутствие реакции на проводимую терапию. Напротив, уменьшение СОЭ указывает на стихание воспаления в ответ на терапию.

Хотя СОЭ играет ограниченную диагностическую роль, так как существуют более надежные и специфичные тесты, есть два заболевания, при которых только показатель СОЭ отклоняется от нормы. Это височный артериит (иногда называемый гигантоклеточным артериитом) и ревматическая полимиалгия. Первое заболевание представляет собой воспаление артерий, обычно головы и шеи. Относительно часто встречается у пожилых людей, вызывая чувство слабости и сильные головные боли. Иногда (если повреждена глазная артерия) возникают эпизоды слепоты. Ревматическая полимиалгия — воспалительное заболевание, поражающее мышцы и вызывающее сильную мышечную боль. Эти два состояния часто появляются вместе у одного пациента, и оба ассоциируются с очень высокой СОЭ (обычно выше 75 мм/ч). В процессе лечения стероидами СОЭ постепенно возвращается к норме, а анализ используют, чтобы контролировать терапию кортикостероидами. Это единственные состояния, при которых диагноз зависит от результатов определения СОЭ.

Инфекционные заболевания

Инфицирование организма может сопровождаться увеличением СОЭ. Все инфекционные заболевания связаны с усилением иммунного ответа и повышенной продукцией иммуноглобулинов (антител). Увеличение концентрации иммуноглобулинов в крови повышает тенденцию к формированию «монетных столбиков» из эритроцитов, поэтому все инфекции могут способствовать повышению СОЭ. Бактериальные инфекции чаще, чем вирусные, проявляются повышением СОЭ. Особенно высокая СОЭ (выше 75 мм/ч) часто обнаруживается у людей, страдающих хроническими инфекциями, например туберкулезом или подострым бактериальным эндокардитом (инфекция клапанов сердца). Однако, в принципе, любая бактериальная инфекция может вызвать повышение СОЭ.

Онкологические заболевания

У многих больных, страдающих раком различных локализаций, высокая СОЭ, но этот показатель повышен не у всех пациентов, и его не используют в диагностике рака. При отсутствии инфекционного или воспалительного заболевания значительное повышение СОЭ (выше 75 мм/ч) может вызвать предположение о наличии опухоли и потребовать дальнейших исследований для ее диагностики. Многие авторы полагают, что значительное повышение СОЭ (больше 100 мм/ч) у онкологического больного — надежное подтверждение распространения опухоли за пределы первичного очага (метастазы).

Единственный случай широкого применения анализа СОЭ в онкологической практике — диагностика множественной миеломы, злокачественного заболевания костного мозга с неконтролируемой пролиферацией плазматических клеток, вызывающей деструкцию костей и боли. Эти атипичные плазматические клетки синтезируют огромное количество аномального иммуноглобулина в ущерб продукции нормальных антител. Так как иммуноглобулины вызывают образование эритроцитарных «монетных столбиков», множественная миелома почти всегда связана с повышением СОЭ (часто выше 100 мм/ч). Таким образом, увеличенная СОЭ один из критериев диагноза множественной миеломы.

Наконец, СОЭ почти всегда повышена при болезни Ходжкина (злокачественном заболевании лимфатических узлов). Этот анализ не используют для постановки диагноза, но часто применяют, чтобы контролировать течение заболевания и эффективность терапии.

Другие причины повышения СОЭ

Инфаркт миокарда вызывает повреждение мышечной ткани сердца. Последующий воспалительный ответ на это повреждение включает повышенную продукцию белков плазмы (фибриногена), что вызывает агрегацию эритроцитов и, следовательно, увеличение СОЭ. Таким образом, инфаркт миокарда — весьма частая причина повышения СОЭ. Обычно СОЭ повышается после инфаркта, достигая пика через 1 нед. Постепенное возвращение к норме происходит в течение нескольких недель. Повышенная СОЭ часто встречается у больных с почечной патологией.

Причины снижения СОЭ

Сниженная СОЭ встречается намного реже и не имеет большого клинического значения. Аномально высокое количество эритроцитов — наиболее вероятная причина понижения показателя. Редкие причины включают серповидноклеточную анемию и наследственный сфероцитоз. Оба состояния связаны с аномальной формой эритроцитов, что замедляет их оседание.

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК (СРБ)

Нормальная физиология. Синтез и функции

Своим названием С-реактивный белок обязан тому, что первым его свойством, установленным на момент открытия в 1930 г., была способность реагировать (а именно: преципитировать) с С-полисахаридом — структурным белком клеточной стенки стрептококков. СРБ синтезируется в печени; это один из белков, находящихся в плазме крови, которые объединены термином «белки острой фазы». Уже обсуждавшийся фибриноген (в связи с его ролью в осуществлении реакции оседания эритроцитов) также представляет собой острофазовый белок.

В крови здоровых людей белки острой фазы обнаруживаются в очень незначительных количествах. Но при повреждениях тканей, инфекции или острых воспалениях их концентрация в крови растет. Это так называемая реакция острой фазы в ходе общего защитного ответа организма на повреждение тканей и микробную инфекцию.

Тест СОЭ тоже имеет отношение к реакции острой фазы, потому что увеличение концентрации белка острой фазы фибриногена в крови приводит к повышению СОЭ во время болезни.

СРБ рассматривают как типичный белок острой фазы. Под влиянием химического посредника, называемого интерлейкином-6 (ИЛ-6), высвобождающегося из макрофагов в области повреждения или инфицирования тканей, в клетках печени усиливается синтез СРБ. Через 5–6 ч после начала патологического процесса концентрация СРБ в плазме возрастает и достигает максимума примерно через 2 суток. В случае бактериальной инфекции уровень СРБ может повышаться в 10 000 раз [1]. Когда стимул перестает действовать, показатель снижается до нормы. Так как период полувыведения СРБ равен 19 ч, то через каждые 19 ч его концентрация снижается вдвое (при условии прекращения стимуляции синтеза этого белка).

Физиологическая функция СРБ — это вклад в общий ответ организма на микробную атаку. Это мощный активатор системы комплемента, которая играет ведущую роль в фагоцитозе и уничтожении бактерий.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРБ

Подготовка пациента

Специальной подготовки не требуется.

Время взятия образца крови

Кровь для определения концентрации СРБ можно взять в любое время дня, лучше сразу перед транспортировкой в лабораторию. Тем не менее СРБ довольно стабилен, и проба может храниться при комнатной температуре или в холодильнике в течение 48 ч до начала тестирования.

Требования к пробе

Для определения уровня СРБ нужно иметь около 5 мл крови. Анализ можно проводить, используя как плазму, так и сыворотку крови. Если в данной лаборатории принято работать с сывороткой, то кровь следует собирать в обычные пробирки (без каких-либо добавок). Если же принято работать с плазмой, кровь надо собрать в пробирку, содержащую в качестве антикоагулянта гепарин лития.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нормы:

взрослые и дети	< 10 мг/л;
беременные женщины	< 20 мг/л;
новорожденные	< 4 мг/л (для того чтобы отличить норму от патологии, нужно использовать высокочувствительный метод).

Причины повышения уровня СРБ

Общие положения

Увеличение СОЭ и уровня СРБ происходит в рамках реакции острой фазы (РОФ), развивающейся в ответ на повреждение тканей, инфекцию, воспаление или злокачественный процесс. Если измерение СОЭ является непрямым методом оценки выраженности РОФ, то определение уровня СРБ — более прямой способ. Однако, несомненно, если повышается СОЭ, то растет и концентрация СРБ. Оба этих теста относятся к неспецифичным индикаторам повреждения тканей, инфекции, воспаления и малигнизации.

Определение концентрации СРБ имеет несколько преимуществ перед измерением СОЭ.

- *Скорость ответа.* Увеличение уровня СРБ происходит в течение несколько часов после начала действия стимула (например, инфицирования), а СОЭ начинает повышаться медленнее — обычно в течение нескольких дней или даже недель, но не часов.

- *Чувствительность.* Определение уровня СРБ — более чувствительный тест на воспаление. Если измерять только СОЭ, то можно пропустить незначительное воспаление.
- *Специфичность.* На результаты определения уровня СРБ, в отличие от СОЭ, не влияют изменения количества и формы эритроцитов. Например, у больных, страдающих только анемией без какой-либо другой реактивной патологии, концентрация СРБ в крови останется нормальной. В этих же условиях СОЭ повышается, что создает ложное впечатление о наличии у пациента воспаления или инфекции.

Инфекции

Уровень СРБ растет в результате инфицирования. Наиболее высокие концентрации этого белка определяются при бактериальном заражении — 80–1000 мг/л). Более умеренный рост (10–20 мг/л) наблюдается при вирусной инфекции. Это различие можно использовать в клинических целях, например для идентификации природы менингита (бактериальная или вирусная). Измерение уровня СРБ полезно для подтверждения бактериального заражения. Это важно, в частности, при определении характера постоперационной инфекции и инфекции у пациентов отделений интенсивной терапии (группа больных особого риска развития госпитальной инфекции).

Воспаление

СРБ — очень чувствительный индикатор тяжести воспалительного процесса. Наибольшая концентрация СРБ (> 200 мг/л) соответствует острому воспалению, например обострению хронического заболевания (ревматоидного артрита, болезни Крона и т. п.). За немногими исключениями, все состояния с выраженным воспалительным компонентом сопровождаются увеличением содержания СРБ, а степень этого увеличения отражает тяжесть патологии. Проведение теста очень полезно и для объективной оценки терапевтического эффекта (или его отсутствия) лечения воспалительного заболевания.

Повреждение тканей

Повреждение тканей — независимо от его причин — ассоциируется с ростом концентрации СРБ. Тяжесть состояния коррелирует с уровнем СРБ: очень высокие показатели (> 500 мг/л)

соответствуют тяжелой травме и состоянию после обширного оперативного вмешательства. Повышение уровня СРБ вызывает также некроз сердечной мышцы вследствие инфаркта.

Клиническая значимость исключений

Как уже обсуждалось, нормальный ответ организма на активный воспалительный процесс выражается в увеличении концентрации СРБ в плазме. По неизвестным причинам при некоторых типах воспаления этот показатель увеличивается незначительно. Этот феномен удобно использовать в диагностических целях, так как есть несколько воспалительных заболеваний, при которых СОЭ очень высока, а уровень СРБ невысок или даже нормален. Одно из таких заболеваний — системная красная волчанка (СКВ) — относительно часто встречающееся хроническое аутоиммунное заболевание, обнаруживаемое чаще у девочек-подростков. При СКВ часто воспаляются суставы, что похоже на симптомы ревматоидного артрита. Как и следует ожидать, воспаление суставов сопровождается увеличением СОЭ. Однако, в отличие от других воспалительных заболеваний, при СКВ уровень СРБ остается практически нормальным. Таким образом, сочетание повышенной СОЭ и нормальной концентрации СРБ — важная диагностическая особенность СКВ. Подобное сочетание результатов лабораторного исследования (повышенное СОЭ + нормальный или слегка повышенный уровень СРБ) типично и для такого воспалительного заболевания кишечника, как язвенный колит. Это отличает язвенный колит от другого воспалительного заболевания кишечника — болезни Крона, при которой растут оба показателя. Это различие имеет принципиальное диагностическое значение.

СРБ и сердечно-сосудистые заболевания

Разработка высокочувствительного метода определения уровня СРБ позволила выявлять этот белок в крови в концентрациях < 10 мг/л. Оказалось, что у практически здоровых людей концентрация СРБ в среднем равна $0,8$ мг/л ($0,01$ – 10 мг/л). Во многих исследованиях последнего десятилетия было продемонстрировано, что по уровню СРБ в пределах нормального диапазона можно предсказать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем: чем выше показатель, тем выше

риск [2]. На сегодняшний день для предсказания этого риска используется единственный тест — определение концентрации холестерина в крови (см. гл. 8). Возможно, в будущем с этой целью будут измерять и содержание СРБ в плазме. По крайней мере в одном авторитетном руководстве рекомендуется определять СРБ, и если этот показатель выше 2 мг/л, назначать терапию статинами с целью снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых заболеваний (независимо от уровня холестерина).

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 26

Алекс Мэнсон, 5 лет, был веселым ребенком, до того как шесть месяцев назад внезапно заболел. Его первой жалобой была боль в горле. В течение следующих двух недель наблюдались почти ежедневная лихорадка и периодически появляющаяся сыпь на нем. Его коленные суставы стали болезненными, что сделало ребенка необычно плаксивым. Он чувствовал слабость и проводил большую часть времени, лежа на кушетке. После того как курс антибиотиков, назначенный участковым врачом, оказался безуспешным, Алекс был направлен для обследования в местную больницу; это произошло спустя три недели после первых проявлений болезни. Среди анализов крови, проведенных в стационаре, было и определение СОЭ, которая оказалась равной 89 мм/ч. Был поставлен диагноз болезнь Стилла (ювенильный хронический артрит), а интенсивность симптомов снизилась после назначения противовоспалительного препарата напросина. Проведя три недели в больнице, Алекс был выписан домой с предписанием принимать напросин и метотрексат. Во время последнего посещения ревматологической клиники был сделан анализ крови для определения СОЭ. Результат в этом случае был 18 мм/ч.

ВОПРОСЫ

1. Была ли СОЭ у Алекса нормальной во время его поступления в больницу?
2. Соответствует ли результат анализа диагнозу «болезнь Стилла»?
3. Какое значение имеет результат СОЭ, полученный при последнем посещении клиники?

Окончание см. на след. стр.

Окончание

4. Почему СОЭ называют неспецифическим анализом?
5. Как вы думаете, какой уровень СРБ был бы у Алекса при поступлении в больницу — нормальный, повышенный или пониженный?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 26

1. Нет. Значение СОЭ резко повышено.
2. Да. Как и другие формы артрита, болезнь Стилла — хроническое состояние, характеризующееся воспалением суставов. Повышенная СОЭ почти всегда сопровождает воспалительные заболевания.
3. Самый последний результат СОЭ показывает заметное снижение активности воспалительного процесса. Этот результат объективно подтверждает, что назначенная терапия (по крайней мере в настоящий момент) позволяет держать хроническое заболевание под контролем.
4. Неспецифическим называют анализ, который, как и СОЭ, отклоняется от нормы при многих патологических состояниях. Существует немного тестов, которые абсолютно специфичны для единственного заболевания, но почти все более специфичны, чем СОЭ. В контексте этой истории болезни неспецифичность СОЭ означает, что, хотя этот показатель повышен у пациентов с болезнью Стилла, его недостаточно для постановки диагноза; существует много других состояний, при которых повышение СОЭ столь же вероятно.
5. Уровень СРБ у Алекса был бы повышен.

Цитируемая литература

1. Pepys M. & Hirshfield G. (2003) C-Reactive Protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* **111**: 1805–1812.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration (2010) C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease stroke and mortality: an individual participant meta-analysis, *Lancet*, **375**: 132–40.
3. Genest, J., Mcpherson, R., Frolich, J. et al. (2009) Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease in the adult: 2009 recommendations, *Can. J. Cardiol.*, **25**: 567–79.

Дополнительная литература

- Batlivala, S. (2009) Focus on diagnosis: The erythrocyte sedimentation rate and the C-reactive protein test, *Pediatrics in Review*, **30**: 72–74.
- Fincher, R. and Page, M. (1986) Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate, *Arch. Intern. Med.*, **146**: 1581–83.
- Windgassen, E., Funtowicz, L. and Lunsford, T. (2011) C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians, *Postgrad Medicine*, **123**: 114–19.
- Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Лабораторная гематология. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002.
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 760 с.

Электронные ресурсы

- www.fedlab.ru — Клинические рекомендации Федерации лабораторной медицины России «Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса». 15 ноября 2014 г.

Глава 20. **Анализы при переливании крови: определение группы крови, антител, совместимости**

Основные вопросы

- Группы крови АВ0 и резус-фактор
- Трансфузионные реакции, обусловленные несовместимостью групп крови
- Другие виды риска при переливании крови
- Безопасное переливание крови
- Скрининг антител при беременности
- Гемолитическая болезнь новорожденных

Переливание крови стало настолько обычной процедурой, что можно легко недооценить ее опасность. Порой необходимое для спасения жизни переливание донорской крови связано со значительным потенциальным риском для реципиента. Два наиболее серьезных осложнения этой процедуры — заражение инфекционной болезнью и опасная для жизни гемолитическая трансфузионная реакция, которая может происходить при переливании несовместимой крови. Риск инфекции сейчас значительно снижен [1, 2] благодаря тщательному отбору доноров и строгой проверке донорской крови на наличие инфекции (табл. 20.1). Эта скрининговая процедура, обеспечивающая максимальную безопасность крови, поступающей в отделения трансфузиологии местных больниц, осуществляется

под контролем четырех национальных центров переливания крови Великобритании.

Предупреждение второй большой опасности — переливания несовместимой крови — начинается с анализов, которые проводят у донора и реципиента в гемотрансфузионной лаборатории местной больницы. Первостепенное значение имеют три анализа, которые мы обсуждаем в этой главе, — определение группы крови, определение антител, выполнение теста на совместимость крови донора и реципиента. Чтобы понять опасность переливания несовместимой крови и роль перечисленных анализов, требуются некоторые знания из области иммунологии.

Таблица 20.1. Отборочные критерии для доноров крови и анализы, необходимые, чтобы предупредить передачу инфекций

Доноры крови должны:

быть старше 18 лет;
 быть здоровыми;
 иметь уровень гемоглобина > 13,1 г/дл (мужчины) или 12,5 г/дл (женщины);
 весить более 50 кг

Доноры крови не должны:

быть беременными сейчас или в предыдущие 12 мес.;
 иметь в анамнезе рак, сифилис, бруцеллез, а также малярию, гепатит, желтуху, инфекционный мононуклеоз;
 быть в группе высокого риска по ВИЧ-инфекции;
 сдавать кровь более 4 раз в год;
 получать гемотрансфузии с 1980 г.

Все стандартные единицы донорской крови проверяют на наличие:

поверхностного антигена гепатита В
 антител к гепатиту С
 ДНК гепатита С
 антител к *Treponema pallidum*
 антител к ВИЧ-1
 антител к ВИЧ-2

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ИММУНОЛОГИИ

Что такое антигены и антитела?

Способность человека противостоять атаке микроорганизмов (прежде всего бактерий и вирусов) в значительной степени зависит от выработки антител В-лейкоцитами. Антитела — это белки иммуноглобулины, которые связываются с бактериями и вирусами и нейтрализуют их. Каждое антитело специфично, т. е. оно связывает и нейтрализует только один вид бактерий и не действует на другие. Эта специфичность обусловлена природой молекул, находящихся на поверхности каждого вида бактерий. Такие молекулы называются антигенами. Распознавание В-лимфоцитами специфических бактериальных или вирусных антигенов запускает продукцию специфических антител.

Способность организма вырабатывать антитела к чужеродным молекулам не ограничивается антигенами, находящимися на поверхности бактерий и вирусов. Белки и другие вещества на поверхности любых «не своих» клеток рассматриваются как антигены и вызывают сходный специфический ответ, т. е. продукцию антител. Такой ответ, например, происходит при отторжении пересаженной ткани после трансплантации.

Таким образом, **антиген** — любое вещество (чаще белок, но может быть и углевод), вызывающее выработку антител лимфоцитами. Антигены обычно (но не исключительно) находятся на поверхности клеток. **Антитело** — это белок (иммуноглобулин), который циркулирует в плазме крови и связывается с антигеном, вызвавшим его образование.

Когда антитело связывается с антигеном, находящимся на поверхности бактерии, вируса или тканевой клетки, это неизбежно приводит к повреждению или разрушению такой клетки.

Одно из характерных свойств иммунной системы — способность запоминать. Когда лейкоцит впервые встречается с антигеном, продукция антител низкая и поэтому неэффективная. Однако иммунная система теперь информирована. Специализированные В-лимфоциты (лимфоциты памяти) запоминают антиген: когда он появляется в следующий раз,

скорость и интенсивность выработки антител значительно повышаются. Это основа концепции приобретенного иммунитета. Мы имеем низкую степень защиты (иммунитет) против конкретного микроорганизма до тех пор, пока иммунная система не информирована о нем при первичном инфицировании.

Очень важно, чтобы организм не вырабатывал антител против собственных антигенов, и иммунная система располагает средствами для предотвращения таких случаев. Однако следует упомянуть, что есть большая группа патологических состояний, известных как аутоиммунные болезни, при которых способность различать «свое» и «чужое» утрачена. Эти болезни характеризуются выработкой антител против собственных антигенов. Такие антитела (аутоантитела) связываются с антигенами, расположенными на поверхности собственных клеток организма. В результате происходит повреждение и разрушение клеток. Заболевания с аутоиммунным компонентом включают ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, заболевания щитовидной железы, системную красную волчанку и др.

Несмотря на эти патологические исключения, важно помнить, что в норме выработка антител против собственных антигенов не происходит.

Антигены эритроцитов и группы крови

Поверхность эритроцитов, как и всех других клеток, покрыта антигенами, тип которых наследуется. Именно антигены эритроцитов или их отсутствие определяют группу крови каждого человека. Идентифицировано более 700 эритроцитарных антигенов (большинство из них встречается редко), которые распределены по 28 системам групп крови. К счастью, только небольшое количество из них имеет практическое значение. Это антигены системы АВ0 и системы резус-фактора.

Система АВ0

У каждого из нас одна из четырех групп крови по системе АВ0, что определяется наследованием или ненаследованием двух эритроцитарных антигенов — А и В. Тот, кто не унаследовал ни А-, ни В-антигенов, принадлежит к группе 0.

Те, кто унаследовали А- или В-антиген, принадлежат к группе А или В соответственно. Те, кто унаследовали оба антигена, принадлежат к группе АВ. Большинство жителей Великобритании (88%) принадлежат к группе 0 или А.

Система резус-фактора

Эта система, названная так, потому что ранние ее исследования проводились на обезьянах вида резус (Rh), также важна для успешного переливания крови. В этой системе рассматривается пять эритроцитарных антигенов — С, с, D, Е и е, но только D-антиген имеет существенное значение. Около 85% жителей Великобритании имеют D-антиген на эритроцитах. В этих случаях говорят, что человек резус-положительный. Около 15% англичан не имеют D-антигена; таким образом, они резус-отрицательные.

Другие, менее значимые антигены эритроцитов

Обычно группа крови отражает наличие определенных антигенов системы АВ0 и RhD. Из оставшихся 700 антигенов, которые могут находиться (а могут и не находиться) на поверхности эритроцитов, некоторые имеют значение при переливании крови. Среди них 4 антигена системы резус-фактора и антигены систем Kell (K), Duffy (Fy), Kidd (Jk) и Lewis (Le). Эти антигены редко вызывают трансфузионные реакции, так как они сами по себе редки или относительно слабо иммуногенны.

Антитела к антигенам эритроцитов: переливание несовместимой крови

Значение эритроцитарных антигенов для трансфузионной медицины состоит в том, что в плазме крови реципиента могут присутствовать антитела к ним. Реакция на переливание несовместимой крови происходит в том случае, если антитела реципиента связываются с соответствующими антигенами эритроцитов донора. Это связывание антигенов с антителами приводит к разрушению клеток донора, что называется гемолизом. Для описания такого осложнения переливания крови используется термин «гемолитическая трансфузионная реак-

ция». Если плазма реципиента не содержит антител к антигенам эритроцитов донора, их кровь называется совместимой и донорскую кровь можно безопасно переливать.

Образование антител к эритроцитам

Как сказано выше, антитела образуются только после контакта лимфоцитов с соответствующим антигеном. Существует два случая, когда лимфоциты могут вступать в контакт с чужеродными эритроцитарными антигенами. Первый, очевидно, — переливание крови, а второй — беременность. Во время беременности эритроциты плода могут проникать в кровь матери. Если они несут антигены, унаследованные от отца, а материнские эритроциты не имеют этих антигенов, материнские лимфоциты рассматривают такие клетки как «чужие» и начинают вырабатывать антитела.

Как при любом иммунном ответе, начальная продукция антител при первом переливании крови или беременности низкая и не оказывает выраженного действия. Но иммунная система теперь информирована и будет синтезировать большие количества антител при следующем поступлении «чужих» эритроцитарных антигенов. Антитела, которые образуются в этих случаях, называются иммунными антиэритроцитарными антителами. Наибольшее клиническое значение имеют антитела к эритроцитам, несущим RhD-антиген. Конечно, только люди, которые не имеют RhD-антигена (15% жителей, резус-отрицательные), могут быть иммунизированы и вырабатывать анти-D-антитела. Фактически около 1% жителей имеют такие антитела в результате предшествующего переливания крови или беременности. Если таким людям переливают резус-положительную кровь, антитела, находящиеся в их плазме, связываются с антигеном на поверхности донорских эритроцитов, что приводит к гемолитической трансфузионной реакции.

Если бы иммунные антиэритроцитарные антитела были единственными, представленными в плазме, то люди, имеющие в анамнезе переливание крови или беременность, были бы подвержены риску несовместимого переливания крови, однако это не так.

Особое клиническое значение групп крови системы АВ0 обусловлено тем, что антитела к этим антигенам существуют

изначально, а не появляются в результате предшествующей иммунизации чужеродными эритроцитами. Все мы имеем анти-А- или анти-В-антитела, если наши эритроциты не несут соответствующих антигенов. Это значит, что:

- у всех лиц с группой крови 0, не имеющих антигенов А и В, в плазме содержатся антитела к ним обоим (анти-А, анти-В);
- у всех лиц с группой крови А, имеющих А-антиген на эритроцитах, в плазме содержатся антитела к В-антигену (анти-В);
- у всех лиц с группой крови В, имеющих В-антиген на эритроцитах, в плазме содержатся антитела к А-антигену (анти-А).

Около 3% жителей Великобритании принадлежат к группе АВ и несут оба антигена, а следовательно, не имеют антител к ним. Антигены и антитела четырех групп крови системы АВ0 представлены в табл. 20.2.

Таблица 20.2. Группы крови системы АВ0 и RhD-типы

Группа крови АВ0	Антиген, находящийся на поверхности эритроцитов	Изначально существующие антитела в плазме крови	Относительная частота среди жителей Великобритании, %
0	0	Анти-А и анти-В	47
А	А	Анти-В	42
В	В	Анти-А	8
АВ	А и В	Отсутствуют	3

Примечание. RhD-антиген присутствует на эритроцитах у 85% жителей Великобритании, они резус-положительны. RhD-антиген отсутствует на эритроцитах 15% жителей, они резус-отрицательны. В повседневной практике определяют только группы АВ0 и резус-фактор.

Широкая распространенность и потенциальная опасность анти-А- и анти-В-антител определяют первостепенное клиническое значение групп крови системы АВ0. Все остальные антитела, имеющие клиническое значение, появляются, подобно анти-Д-антителам, в результате иммунизации и не могут находиться в плазме, если не было переливания крови или беременности. Таким образом, существенное клиническое значение имеют только изначально существующие антитела — анти-А или анти-В. По оценкам, если обеспечена совместимость по системе АВ0, переливание крови на 97% иммунологически безопасно.

Иммунная гемолитическая трансфузионная реакция — АВ0-несовместимость

Последствия переливания АВ0-несовместимой крови показаны на рис. 20.1. Такая реакция может начаться после введения даже нескольких миллилитров крови. В нашем примере кровь донора с группой А перелили пациенту с группой В. В таком случае анти-А-антитела в плазме реципиента связываются с антигеном А на поверхности эритроцитов донора. Эритроциты склеиваются (агглютинируют). Комплекс антиген-антитело активирует так называемый путь комплемента. Именно белки комплемента (их обозначают буквой С и нумеруют арабскими цифрами), образующиеся в результате этой активации, ответственны за многие проявления гемолитической трансфузионной реакции. Белки комплемента С5, С6, С7, С8 и С9 принимают участие в разрушении эритроцитов (гемоллизе), при котором в мембране эритроцитов образуются отверстия. В наиболее тяжелых случаях АВ0-несовместимости все донорские эритроциты разрушаются таким комплементопосредованным гемоллизом. Белки комплемента С3а и С5а запускают воспалительный ответ, который включает высвобождение сильнодействующих химических веществ из активированных тучных клеток (гистамин, брадикинин), что приводит к резкому падению артериального давления и появлению других хорошо заметных симптомов. Падение артериального давления вызывает развитие шока и снижает приток крови к почкам, а следовательно, в наиболее тяжелых слу-

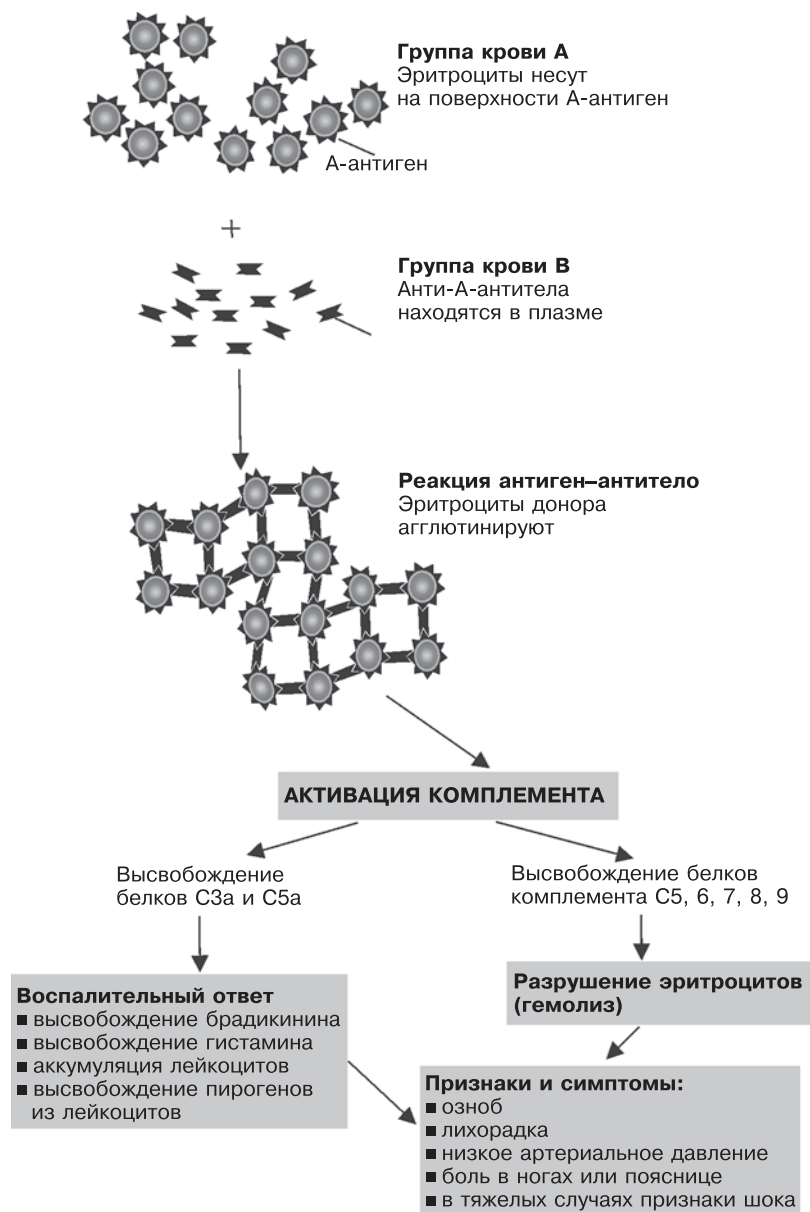


Рис. 20.1. Реакция при переливании несовместимой крови

чаях ведет к острой почечной недостаточности. Другие осложнения тяжелой гемолитической трансфузионной реакции включают ДВС крови (см. гл. 17) и желтуху, так как гемоглобин, выделившийся из разрушенных эритроцитов, превращается в билирубин.

Другие иммунные гемолитические трансфузионные реакции

Даже если донорская кровь совместима с кровью реципиента по системе АВ0, остается риск гемолитической трансфузионной реакции при наличии в плазме пациента других эритроцитарных антител. Так как это приобретенные на протяжении жизни антитела, их присутствие может быть обнаружено только у людей, иммунизированных предшествующим переливанием крови или беременностью. Наиболее важны из них анти-D-антитела. Кроме того, это могут быть анти-C-, анти-c-, анти-E- и анти-e-антитела (к антигенам системы резус-фактора); анти-K-антитела (к группе антигенов Kell); анти-Fy^a- и анти-Fy^b-антитела (к двум антигенам из группы Duffy); анти-Jk^a- и анти-Jk^b-антитела (к двум антигенам из группы Kidd). Симптомы гемолитической трансфузионной реакции, которая наступает из-за присутствия этих антител, в целом менее тяжелые, чем при несовместимости по группе АВ0. Реакция может запаздывать на 10 дней после переливания крови, когда появляются озноб и лихорадка. Разрушение эритроцитов может вызвать анемию и умеренную желтуху.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ КРОВИ, ТИТРА АНТИТЕЛ И СОВМЕСТИМОСТИ

Взятие образца крови

Для проведения всех трех анализов достаточно 10 мл венозной крови, собранной в обычную пробирку без каких-либо добавок. Лаборатории переливания крови предоставляют специальные пробирки только для этих целей (обычно с розовой пробкой).

Из-за потенциальной опасности переливания донорской крови «не тому» пациенту чрезвычайно важна точная иден-

тификация больного и скрупулезность при оформлении документации, когда проводят забор крови для любого из этих анализов. Перед взятием крови необходимо убедиться, что перед вами именно тот пациент, которому назначены анализы, спросив его имя и проверив, совпадает ли оно с его идентификационной наручной повязкой.

На этикетке пробирки и в сопроводительной карточке-запросе должен быть следующий минимум информации:

- имя и фамилия пациента (берется с идентификационной наручной повязки);
- номер больницы (берется с идентификационной наручной повязки);
- палата или отделение;
- дата и время взятия крови;
- инициалы лица, берущего кровь.

Карточка-запрос должна содержать следующие дополнительные детали:

- вид требуемой донорской крови (цельная кровь, эритроцитарная масса и т. д.);
- количество требуемых стандартных доз крови;
- когда требуется кровь (степень срочности);
- для чего требуется кровь (острая кровопотеря, хроническая анемия, плановая операция и т. д.);
- группа крови по системе АВ0 и резус-фактор (если известны);
- сведения о предыдущих переливаниях крови и акушерский анамнез (если известны);
- подпись медицинского работника, делающего запрос.

Это только общие указания. Медицинские работники, проводящие взятие крови и анализы перед гемотрансфузией, должны придерживаться установленного протокола. Он должен отражать рекомендации, определенные Британским комитетом стандартов в гематологии совместно с Королевским колледжем медсестер и Королевским хирургическим

колледжем. Если у вас есть сомнения, проконсультируйтесь в местном банке крови о том, какие правила приняты в данном районе. Персонал банка крови может не принять образец крови, если он неправильно маркирован и если информация на этикетке не соответствует информации на карточке-запросе.

Принципы проводимых анализов









Цель всех трех анализов — предупредить гемолитическую трансфузионную реакцию путем выбора той донорской крови, которая иммунологически совместима с кровью пациента, нуждающегося в переливании. Это означает определение спектра антител в плазме пациента, а затем подбор донорской крови, в которой нет соответствующих антигенов. Так как можно ожидать, что в плазме пациента будут антитела к эритроцитарным антигенам системы АВ0, первый анализ, который проводят, — это определение группы крови пациента. Одновременно определяют резус-фактор.

Связывание антител с соответствующими антигенами проявляется агглютинацией эритроцитов. Этот феномен отражает другое название для эритроцитарных антигенов и антител. Во многих учебниках антитела к эритроцитам называются агглютинидами, а антигены — агглютиногенами.

Определение группы крови

Группа крови по системе АВ0 определяется простым смешиванием эритроцитов пациента с двумя сыворотками: одна содержит анти-А-, другая — анти-В-антитела. Эритроциты либо агглютинируют, либо остаются взвешенными (рис. 20.2). В качестве добавочной проверки проводят обратный тест, при котором сыворотка пациента добавляется к эритроцитам известной группы крови.

Резус-фактор определяют смешиванием эритроцитов пациента с раствором анти-Д-антител. Агглютинация указывает на присутствие Д-антигена на эритроцитах пациента (его кровь резус-положительна). Отсутствие агглютинации указывает, что кровь пациента резус-отрицательна.

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Анти-А				
Анти-В				
Результат	Агглютинация отсутствует при добавлении как анти-А-, так и анти-В-антител	Агглютинация только при добавлении анти-А-антител	Агглютинация только при добавлении анти-В-антител	Агглютинация при добавлении анти-А- и анти-В-антител
Интерпретация результата	Группа 0	Группа А	Группа В	Группа АВ
Частота среди жителей Великобритании, %	47	42	8	3



агглютинация — склеивание клеток друг с другом



нет агглютинации

Рис. 20.2. Определение группы крови по системе АВ0

Определение антител

Устанавливая группу крови пациента по системе АВ0, мы знаем, что его плазма содержит либо анти-А-, либо анти-В-антитела, либо те и другие, либо ни тех, ни других. Примерно в 97% случаев никаких других антител в крови пациента нет. За несколькими редкими исключениями, все остальные анти-

тела к эритроцитам, включая анти-D, появляются в плазме пациента только в результате предшествующей иммунизирующей гемотрансфузии или беременности. Однако присутствие таких нетипичных антиэритроцитарных антител потенциально способно вызвать гемолитическую реакцию, если переливаемые эритроциты несут соответствующий антиген. Поэтому в сыворотке всех пациентов, которым назначено переливание крови, проводится поиск нетипичных антиэритроцитарных антител.

Обычно такой тест проводится путем добавления капли сыворотки пациента к набору образцов различных эритроцитов группы 0, каждый из которых несет известную комбинацию антигенов, способных вызвать иммунную реакцию.

Так как эритроциты группы 0 не несут ни А-, ни В-антигенов, любая агглютинация при добавлении к ним сыворотки пациента будет вызвана присутствием в ней нетипичных антител. Отсутствие агглютинации указывает на то, что их нет. Обычно сыворотку проверяют на наличие следующих антител:

- анти-D, анти-C, анти-c, анти-E, анти-e (антитела к антигенам системы резус-фактора);
- анти-K (антитела к Kell группе антигенов);
- анти-Fy^a и анти-Fy^b (антитела к двум антигенам из группы Duffy);
- анти-Jk^a и анти-Jk^b (антитела к двум антигенам из группы Kidd).

Если поиск дал положительный результат, тип антител определяют по типу стандартного образца эритроцитов группы 0 (с определенным набором антигенов) в ячейке, в которой наблюдалась агглютинация.

Подбор донорской крови

Следующий шаг после определения антител в крови реципиента — подбор подходящей донорской крови. Необходима кровь, эритроциты которой не несут антигенов, реагирующих с антителами в сыворотке реципиента. Для тех пациентов, у которых не обнаружено дополнительных антител, достаточ-

но подобрать кровь, совместимую по системе АВ0 и резус-фактору. В большинстве случаев это значит найти кровь той же АВ0-группы и резус-принадлежности, что и у пациента. Однако если полностью идентичная кровь недоступна, существует некоторое пространство для маневра.

- Пациент с группой крови АВ не имеет в плазме ни анти-А-, ни анти-В-антител, поэтому ему можно переливать эритроциты любой группы системы АВ0. При отсутствии крови необходимой группы пациентам с группой АВ рекомендуется переливать только эритроциты группы А и группы В для сохранения запасов крови 0 группы [4].
- Эритроциты группы 0 не несут ни А-, ни В-антигенов, поэтому их можно безопасно переливать любому пациенту. У донора с группой крови 0 Rh D(-) нет антигенов ни АВ0, ни Rh D. Это единственная кровь, которую можно безопасно переливать пациенту, группа крови которого неизвестна. Так поступают в тех редких случаях, когда вследствие кровотечения жизнь пациента находится под угрозой и нет времени для определения его группы крови.
- Резус-положительные пациенты не имеют антител к D-антигену и поэтому могут получать как резус-положительную, так и резус-отрицательную кровь.
- Резус-отрицательные пациенты могут иметь или не иметь антитела к D-антигену, но, независимо от этого, переливание резус-положительной крови неизбежно вызовет у них продукцию анти-D-антител. Поэтому для переливания резус-отрицательному пациенту следует выбирать резус-отрицательную кровь. Это особенно важно для женщин детородного возраста, так как с наличием анти-D-антител связан риск гемолитической болезни новорожденных (см. ниже).
- Когда проводится переливание крови какой-либо группы системы АВ0 пациенту с другой группой крови, нужно помнить о существовании природных антител (например, анти-А и анти-В) в донорской крови. Есть потенциальный риск гемолитической реакции из-за их связывания с антигенами А и В, находящимися на поверхности эритроцитов реципиента. Обычно на практике это не представляет

проблемы, так как анти-А и анти-В антитела удаляются в процессе приготовления эритроцитарной массы. Однако в тех редких случаях, когда вместо эритроцитарной массы переливают цельную кровь группы 0 пациентам с группой крови А, В или АВ, это может вызвать гемолитическую реакцию. В таких условиях нужно переливать только кровь, имеющую маркировку «отрицательная в высоком титре», т. е. содержащую очень малое количество анти-А и анти-В антител.

В табл. 20.3 обобщены критерии подбора донорской крови по системе АВ0 и резус-фактору. Отметим, что RhD-отрицательные эритроциты группы 0 можно безопасно переливать всем пациентам. Люди с такой группой крови называются универсальными донорами. В очень редких случаях при угрожающем жизни кровотечении, когда нет времени для лабораторного определения группы крови, переливают RhD-отрицательную кровь группы 0 (высокий отрицательный титр антител). Отметим также (табл. 20.3), что пациенты с RhD-положительной кровью группы АВ могут безопасно получать эритроциты всех групп (донорская кровь должна иметь высокий отрицательный титр антител).

Для пациентов, у кого обнаружены нетипичные антитела, требуются дальнейшие шаги по подбору донорской крови. Сначала отбирают кровь, соответствующую по системе АВ0 и резус-фактору, как описано выше. Затем эритроциты этой донорской крови проверяют на присутствие антигенов, антитела к которым обнаружены в плазме пациента. Предположим, что у пациента обнаружены антитела, которые реагируют с С-антигеном (анти-С). Следовательно, эритроциты донорской крови следует проверить на наличие С-антигена. Пациенту можно переливать только С-отрицательную кровь.

Совместимость крови донора и реципиента. После отбора донорской крови, эритроциты которой не несут антигенов, реагирующих с антителами в плазме реципиента, необходимо провести последнюю проверку, чтобы гарантировать совместимость. Это анализ, который моделирует переливание крови в пробирке. Обычно донорские эритроциты смешивают с образцом сыворотки пациента (реципиента) и наблюдают за появлением агглютинации. Ее отсутствие указывает на отсут-

Таблица 20.3. Подбор крови для переливания

Группа крови донора	Группа крови реципиента							
	0 RhD ⁺	0 RhD ⁻	A RhD ⁺	A RhD ⁻	B RhD ⁺	B RhD ⁻	AB RhD ⁺	AB RhD ⁻
0 RhD ⁺	✓	X	✓R	X	✓R	X	✓R	X
0 RhD ⁻	✓	3	✓R	✓R	✓R	✓R	✓R	✓R
A RhD ⁺	X	X	✓	X	X	X	✓R	X
A RhD ⁻	X	X	✓	✓	X	X	✓R	✓R
B RhD ⁺	X	X	X	X	✓	X	✓R	X
B RhD ⁻	X	X	X	X	✓	✓	✓R	✓R
AB RhD ⁺	X	X	X	X	X	X	✓	X
AB RhD ⁻	X	X	X	X	X	X	✓	✓

Ключ:

✓ — АВ0-совместима; нет риска RhD-сенсibilизации; безопасна для переливания при отсутствии у пациента дополнительных антигенов.

X — АВ0-несовместима или есть риск RhD-сенсibilизации; непригодна для переливания.

✓R — эритроциты АВ0-совместимы; нет риска RhD-сенсibilизации; безопасно переливание эритроцитарной массы при отсутствии у пациента дополнительных антигенов.

ствии реакции антиген–антитело, а значит, на совместимость эритроцитов донора с плазмой пациента и безопасность переливания крови.

ПРЕДТРАНСФУЗИОННАЯ ПРОВЕРКА В ПАЛАТЕ

Тяжелые острые гемолитические реакции (неизбежно вызываемые АВ0-несовместимостью) происходят редко, но если они случаются, то из-за переливания крови «не тому» пациенту вследствие ошибки персонала или неправильной идентификации пациента [5]. Основная ошибка — недостаток контроля за тем, чтобы донорская кровь подходила реципиенту. Поэтому жизненно важно строгое следование согласованному протоколу предтрансфузионной проверки у постели больного. Такой местный протокол должен отражать рекомендации, определенные Британским комитетом стандартов в гематологии совместно с Королевским колледжем медсестер и Королевским хирургическим колледжем [3, 4].

Предтрансфузионная проверка у постели больного, которую в идеальном случае выполняют две медсестры, и одна из них имеет государственную лицензию, должна включать:

- подтверждение личности пациента (надежнее всего спросить больного и сопоставить его с идентификационной наручной повязкой);
- подтверждение того, что данные о пациенте в документе о совместимости крови относятся именно к нему;
- подтверждение того, что идентификационный номер, напечатанный на флаконе с кровью, совпадает с номером на документе о совместимости крови;
- подтверждение того, что АВ0-группа и резус-фактор, напечатанные на флаконе с кровью, совпадают с АВ0-группой и резус-фактором пациента или совместимы с ними;
- подтверждение, что срок годности крови, которую должны перелить, не истек и что прошло не более 30 мин с момента выемки ее из холодильника;
- измерение артериального давления, температуры тела, пульса и частоты дыхания непосредственно перед началом переливания крови.

Другие трансфузионные реакции

Лабораторные анализы, обсуждаемые в этой главе, используются специально, чтобы предупредить иммунные гемолитические трансфузионные реакции; существуют и другие реакции, которые могут происходить во время трансфузии.

Фебрильные реакции

Пациенты, имеющие в анамнезе переливания крови, могут нести антитела к антигенам лейкоцитов. Если кровь, лейкоциты которой содержат такие антигены, переливают соответствующему пациенту, может развиться фебрильная реакция, характеризующаяся ознобом и лихорадкой. Симптомы возникают из-за высвобождения сильнодействующих химических веществ (цитокины) из поврежденных лейкоцитов. Хотя фебрильные реакции у больных, имеющих в анамнезе многочисленные переливания крови, довольно часты, обычно они слабые и проходят самостоятельно.

Аллергические реакции

Как правило, аллергические реакции на компоненты переливаемой крови возникают в 1–2% случаев и выражены умеренно.

Они проявляются красной зудящей кожной сыпью в течение часа от начала трансфузии. При этом помогают антигистаминные средства. Изредка наблюдается опасная для жизни системная аллергическая реакция — анафилаксия. Особенно восприимчивы к анафилаксии люди с дефицитом IgA. Анафилактическая реакция может возникать после переливания даже нескольких миллилитров крови. Симптомы анафилаксии — покраснение кожи, гипотензия, тошнота, боль в животе, затруднения дыхания и цианоз. В этих редких, но опасных случаях необходимо срочное лечение.

Острое трансфузионное повреждение легких

Это очень серьезное состояние, о чем свидетельствует смертность около 10%. Оно опосредовано антителами донорской плазмы, которые прямо реагируют с антигенами лейкоцитов реципиента. Агглютинирующие лейкоциты, накапливающиеся

еся в микрососудах легких, высвобождают токсичные вещества, которые повреждают эндотелиальную выстилку этих сосудов. Наиболее серьезные последствия этого процесса — отек легких и острый респираторный дистресс-синдром, который может либо быстро привести к летальному исходу, либо быстро разрешиться. Симптомы (затрудненное дыхание, кашель, озноб и лихорадка) этого состояния начинают проявляться примерно в течение часа после начала инфузии. Если развивается тяжелая гипоксия, то многим пациентам на короткий период требуется искусственная вентиляция легких. Пациенты в критическом состоянии составляют группу, которая подвержена большому риску развития острого трансфузионного повреждения легких (ОТПЛ).

Циркуляторная перегрузка в результате гемотрансфузии

Это осложнение, которое чаще всего возникает у очень юных и пожилых пациентов, весьма похоже на ОТПЛ. Положительный баланс жидкости, возникающий вследствие трансфузии, ведет к гидростатическому отеку легких и респираторному дистрессу. Симптоматика развивается очень быстро, в течение 1–6 ч после переливания препаратов крови. Возникает одышка, кашель, головная боль и гипертензия. Существует риск судорог и кровоизлияния в мозг. Смертность при этом осложнении составляет 5–15%. Причиной осложнения является переливание избыточного количества крови или слишком высокая скорость трансфузии.

Бактериальная инфекция

Скрупулезная асептика во время взятия донорской крови и хранение крови при температуре +4 °С, которая подавляет рост микроорганизмов, гарантируют, что донорская кровь свободна от бактерий на момент переливания. Дополнительные меры безопасности включают выбраковку крови, срок годности которой истек, и протоколы, которые гарантируют, что донорская кровь не оставалась при комнатной температуре дольше, чем необходимо перед трансфузией. Хотя и редко, реакции из-за переливания крови, загрязненной бактериями, все же могут случаться. Симптомы варьируют в зависимости от вида бактерий. В наиболее тяжелых случаях угрожающий

жизни сепсис может развиваться через несколько минут от начала трансфузии. Это проявляется лихорадкой, ознобом, дрожью, тошнотой и рвотой. Внезапное падение артериального давления может предвещать тяжелый сепсис и риск развития полиорганной недостаточности. Трансфузия контаминированной бактериями крови потенциально смертельна.

Наблюдение за пациентом во время трансфузии

Большинство процедур переливания крови проходит без последствий, но из-за потенциально тяжелых побочных эффектов необходимо внимательно наблюдать за пациентом во время трансфузии. Наблюдение, в частности, важно в самом начале трансфузии, когда могут развиваться наиболее тяжелые реакции. Следует измерить температуру тела, пульс, частоту дыхания и артериальное давление через 15 мин после начала переливания. Могут понадобиться и повторные измерения этих показателей, особенно у пациентов без сознания. Пациентов надо наблюдать для выявления симптомов всех побочных реакций. В случае подозрения на начало такой реакции переливание должно быть немедленно остановлено. Ведение пациента, страдающего трансфузионной реакцией, зависит от ее причины и тяжести. Легкие фебрильные реакции могут потребовать только назначения жаропонижающих средств (аспирин). При этом переливание можно возобновить, только с меньшей скоростью. Легкие аллергические реакции могут быть сглажены введением антигистаминных средств. При тяжелых реакциях, таких как иммунные гемолитические реакции, тяжелые аллергические реакции и состояния, вызванные бактериальной инфекцией, главное мероприятие — поддержание артериального давления для обеспечения притока крови к почкам. Чтобы контролировать аллергию и шок, могут быть назначены адреналин и стероиды. Диуретики используются, чтобы увеличить мочеотделение. В случае подозрения на бактериальную инфекцию назначают антибиотики широкого спектра действия.

Если есть подозрение, что у пациента возникли такие осложнения, как острое трансфузионное повреждение легких или перегрузка жидкостью в результате трансфузии, необходимо провести рентгенографию легких, сделать анализ газов

крови и обеспечить искусственную вентиляцию. Так как эти потенциально летальные осложнения могут возникнуть в течение 6 ч после трансфузии, в течение этого времени пациент нуждается в наблюдении.

Лабораторные исследования трансфузионной реакции

Во всех случаях тяжелой реакции необходимо как можно скорее информировать лабораторию для того, чтобы выяснить ее причину. Донорская кровь и свежий образец крови пациента, собранный в обычную пробирку, должны быть посланы в лабораторию. Повторно определяют группу крови, нетипичные антитела в плазме крови пациента и совместимость крови донора и реципиента. Из-за риска ДВС крови и следующего за ним кровотечения, связанных с тяжелой иммунной гемолитической реакцией или реакцией на переливание загрязненной бактериями крови, в лабораторию посылают один образец крови для определения уровня гемоглобина, а другой для определения показателей свертывания. Затем проводят посев крови донора и пациента для определения вида бактерий.

Посттрансфузионные реакции

Для большинства пациентов переливание крови проходит без последствий. Остается небольшой риск отсроченной иммунной гемолитической реакции в течение нескольких часов или дней, которые следуют за переливанием крови. Внезапный озноб, подъем температуры, появление анемии и желтухи в течение 10 дней после переливания крови могут сигнализировать о такой реакции.

Серьезные побочные эффекты. Как обезопасить процедуру переливания крови?

Трансфузионные инфекции

Меры, предпринимаемые в целях минимизации риска заражения реципиента крови гепатитом В и С (HBV, HCV), вирусом иммунодефицита человека (HIV) и Т-клеточным лимфотропным вирусом человека (HTLV), оказались очень успешными. Хотя никогда нельзя считать донорскую кровь абсолютно

безопасной, в настоящее время теоретический риск заразиться вирусной инфекцией при трансфузии эритроцитов чрезвычайно мал. В Великобритании шанс обнаружить инфицированную HIV донорскую кровь оценивается как 0,016 на 100 000 стандартных доз. Соответствующие показатели для HCV и HBV и HTLV составляют 0,14, 0,94 и 0,13 соответственно. Так как в Великобритании ежегодно насчитывается 2,5 млн случаев сдачи крови, вероятность обнаружить кровь, инфицированную HIV, составляет 1 случай в два или три года. Соответствующие цифры для HCV, HBV и HTLV таковы: 1 в 29 лет, 2 в год и 1 в три года.

Все случаи побочных эффектов переливания крови приводятся в ежегодном сборнике *Serious Hazards of Transfusion* (SHOT). За 5-летний период (1999–2004 гг.) было зарегистрировано 24 случая вероятного заражения через различные продукты крови: в 6 случаях была идентифицирована вирусная инфекция (2 HBV, 2 HIV, 1 HTLV и 1 случай гепатита E), у одного из реципиентов — малярия, а в оставшихся 16 случаях — бактериальная инфекция (было 15 переливаний тромбоцитов и только одно переливание эритроцитарной массы). В течение следующих 6 лет (2005–2010 гг.) не было случаев заражения вирусами (HIV, HCV, HBV и HTLV) и малярией. Зарегистрировано 15 случаев бактериальных инфекций (12 при переливании тромбоцитарной массы и 3 при переливании эритроцитарной массы).

В последнее время активно изучалась возможность передачи прионовых белков, вызывающих один из вариантов болезни Крейтцфельдта–Якоба (nvCJD), при трансфузиях. Был разработан тест, который можно использовать для проверки всей донорской крови на наличие приона [5]. Для уменьшения риска передачи vCJD при трансфузиях были приняты соответствующие меры. С начала 1990-х гг., когда vCJD была впервые описана, и до июня 2012 г. было зарегистрировано только пять случаев возможного или вероятного заражения vCJD при переливании крови.

ABO-несовместимость

Случаев переливания реципиенту несовместимой по системе ABO эритроцитарной массы можно избежать, так как все они, несомненно, являются результатом врачебной ошибки.

Ознакомление медицинского персонала с возможными осложнениями гемотрансфузий привело к снижению количества переливаний крови, несовместимой по системе АВ0. В Великобритании за период 1996–2004 гг. в среднем за год регистрировали 25 случаев переливания несовместимой крови. За период с 2005 по 2010 г. этот показатель снизился до 11. В 2010 г. зарегистрировано только четыре таких случая [6]. У большинства пациентов переливание АВ0 несовместимой крови не вызывало каких-либо осложнений, однако примерно у одной трети возникали серьезные трансфузионные реакции, требующие интенсивной терапии. В настоящее время больные крайне редко умирают в результате переливания несовместимых эритроцитов [7].

Трансфузионные повреждения легких и циркуляторная перегрузка в результате гемотрансфузии

В последние 5–10 лет было показано, что серьезным, потенциально опасным для жизни осложнением гемотрансфузии оказывается острое трансфузионное повреждение легких (ОТПЛ), которое занимает второе место после случаев несовместимости по системе АВ0. Ежегодно в Великобритании регистрируют 15–20 случаев ОТПЛ. Почти всегда это тяжелые осложнения, в результате которых погибают 1–2 пациента в год. В 2010 г. было зарегистрировано 40 случаев циркуляторной перегрузки. Интенсивная терапия потребовалась 15 пациентам, 6 из которых умерли [6].

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Определение группы крови и нетипичных антител важно не только для предупреждения иммунных гемолитических трансфузионных реакций, но и для диагностики и предупреждения гемолитической болезни новорожденных. Беременные женщины сдают кровь обычно при первом посещении врача для определения группы крови и нетипичных антител на случай, если во время беременности или в послеродовом периоде потребуется гемотрансфузия. Этот тест выполняется также с целью выявления женщин, у которых существует риск родить ребенка с гемолитической болезнью новорожденных, угрожа-

ющей в лучшем случае здоровью ребенка, а в худшем заканчивающейся его смертью.

Что такое гемолитическая болезнь новорожденных?

Некоторые антиэритроцитарные антитела (чаще всего антитела к антигенам резус-системы) могут переходить из крови матери через плаценту в кровь плода. Если ребенок унаследовал от отца эритроцитарные антигены, с которыми реагируют материнские антитела, происходит гемолитическая реакция и эритроциты плода разрушаются.

Наибольший риск существует при беременности, когда мать принадлежит к группе 0 RhD^- , а отец — 0 RhD^+ . Один шанс из четырех, что ребенок будет резус-положительным. Если это действительно так, то эритроциты плода, несущие антиген D, проходя через плаценту в кровь матери, «рассматриваются» лейкоцитами матери как чужеродные и вызывают продукцию анти-D-антител. Если это первая беременность, титр (количество) антител в плазме матери недостаточен, чтобы вызвать иммунную реакцию. Но иммунная система матери теперь информирована и ответит массивной продукцией антител при следующем поступлении в ее кровь антигена. При последующих беременностях резус-положительным плодом большие количества анти-D-антител поступают из крови матери в кровь плода и связываются с антигеном на его эритроцитах, вызывая массивную гемолитическую реакцию.

Проявления гемолитической болезни новорожденных могут быть различны: у некоторых детей она протекает бессимптомно, но в большинстве тяжелых случаев развивающаяся гемолитическая анемия приводит к внутриутробной гибели плода. Чаще дети рождаются с анемией и желтухой. Желтуха обусловлена повышенной продукцией билирубина, в который превращается гемоглобин разрушенных эритроцитов. Если гемолиз значительный и концентрация сывороточного билирубина очень высока, существует риск повреждения ЦНС в результате отложения билирубина в клетках головного мозга — так называемой ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии). Ребенок с гемолитической желтухой может нуждаться в обменном переливании крови, при котором ре-

зус-положительная кровь, содержащая повреждающие антигены, замещается резус-отрицательной, эритроциты которой из-за отсутствия антигенов не могут быть разрушены. Эта трансфузия излечивает анемию и предупреждает дальнейшее разрушение эритроцитов; желтуха исчезает. Если тяжелое поражение выявлено у развивающегося плода, может быть принято внутриматочное переливание крови, начиная с 18-й недели беременности.

Предупреждение гемолитической болезни новорожденных

Чтобы предупредить развитие гемолитической болезни новорожденных, вызванной резус-несовместимостью, все резус-отрицательные женщины, впервые беременные резус-положительным плодом, получают инъекцию анти-D-антител в период 28–34-й недель беременности. Введение антител разрушает эритроциты плода в крови матери, прежде чем они вызовут иммунный ответ, предупреждая продукцию собственных антител, которые могут осложнить последующие беременности. Такое лечение назначают резус-отрицательным женщинам сразу после любых акушерских осложнений или обследований, которые связаны с риском попадания крови плода в кровь матери (самопроизвольный выкидыш, искусственный аборт, кровотечение во время родов, эктопическая беременность, пузырный занос и амниоцентез). Такое лечение не проводится, если известно, что развивающийся плод тоже резус-отрицательный.

Гемолитическая болезнь новорожденных может быть вызвана другими антигенами эритроцитов

Хотя RhD-несовместимость между матерью и плодом — наиболее частая причина гемолитической болезни новорожденных, другие антигены, которые могут находиться в материнской сыворотке, также способны вызвать это заболевание.

Несовместимость по системе ABO встречается редко, так как анти-A- и анти-B-антитела не могут проникнуть через плаценту и поэтому не контактируют с эритроцитами плода. Если все же гемолитическая болезнь новорожденных вызвана

ABO-несовместимостью, она протекает легко и не имеет такого клинического значения, как резус-конфликт. Другие антитела, которые могут вызывать гемолитическую болезнь, принадлежат к системам резус-фактора (анти-С, анти-Е и анти-е), анти-К и анти-D_{fy}. Поиск нетипичных антител в плазме матери, проводимый в ранние сроки беременности, направлен на выявление антител, способных спровоцировать гемолитическую болезнь у новорожденных.

Скрининговый тест на антитела проводят в период 8–12 недель беременности и, если он отрицательный, повторно на 28 неделе. При обнаружении антител, которые могут стать причиной гемолитической болезни новорожденных, беременная женщина подлежит мониторингу для оценки риска и ее вероятной тяжести. Мониторинг включает серию определений титра антител. Если этот показатель низкий и не изменяется с течением времени, прогноз более благоприятен, чем при возрастающем титре.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 27

Миссис Гринвуд, 24-летняя мать, пришла в поликлинику, чтобы сделать анализы крови перед операцией, планируемой через неделю. Среди других анализов был назначен анализ на группу крови, определение антител и хранение.

Группа крови миссис Гринвуд была определена как АВ RhD⁻. Во время операции произошла значительная кровопотеря, и в лабораторию был срочно послан запрос на определение совместимости трех стандартных единиц эритроцитарной массы. В реанимационной палате во время предтрансфузионной проверки первой стандартной единицы было установлено, что кровь для переливания — это А RhD⁻.

ВОПРОСЫ

1. Какой образец крови требуется взять?
2. Какова цель этих анализов?
3. Учитывая несоответствие группы крови миссис Гринвуд и донорской эритроцитарной массы, будет ли безопасно начать трансфузию?
4. Почему важно, чтобы миссис Гринвуд не получила резус-положительную кровь?

Продолжение см. на след. стр.

Продолжение

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 27

1. 10 мл венозной крови, собранной в пробирку, специально предназначенную для гемотрансфузионных анализов.
2. Эти анализы проводят, чтобы сократить задержку, которая может произойти, если во время операции потребуется переливание крови. Будут определены группа крови по системе АВ0 и RhD-тип. Термин «определение антител» относится к обнаружению нетипичных антител в ее плазме, которые могут осложнить подбор совместимой донорской крови. «Хранение» означает хранение образца. Если переливание крови станет необходимым, останется один анализ, который потребуется провести перед трансфузией. Это реакция на совместимость плазмы миссис Гринвуд и донорских эритроцитов, отобранных из стандартной единицы крови. Если бы миссис Гринвуд предстояла большая операция с заведомо значительной потерей крови и предполагаемыми осложнениями, этот анализ был бы проведен до операции.
3. Хотя донорская кровь неидентична, она совместима с группой крови миссис Гринвуд. Эритроциты донорской крови несут А-антиген, поэтому их нельзя переливать пациентам, в сыворотке которых есть анти-А-антитела. Миссис Гринвуд принадлежит к группе АВ, ее сыворотка не содержит таких антител, поэтому ей можно переливать эритроциты группы А. Плазма донора содержит анти-В-антитела и может реагировать с В-антигеном эритроцитов миссис Гринвуд. Но это неважно, так как требуется эритроцитарная масса, т. е. стандартная единица крови, из которой удалена плазма, а значит, и анти-В-антитела. Незначительное количество оставшихся анти-В-антител при переливании будет разведено плазмой пациентки и не вызовет побочный эффект. Только 3% населения принадлежат к группе АВ, поэтому часто бывает трудно найти АВ0-идентичную кровь для таких пациентов. Эритроцитарная масса групп А и В подходит для замены.
4. Миссис Гринвуд принадлежит к 15% жителей, чьи эритроциты не несут антиген RhD. Она резус-отрицательна. Если бы ей перелили кровь, эритроциты которой несут такой антиген (резус-положительная кровь), ее иммунная система идентифицировала бы эти клетки как чужие и возник иммунный

Окончание см. на след. стр.

Окончание

ответ с образованием анти-D-антител. Это имело бы значение для последующих переливаний крови. Если бы при последующей трансфузии она получила резус-положительную кровь, ее иммунная система начала производить большие количества анти-D-антител, которые связались бы с антигеном донорских эритроцитов и запустили острую гемолитическую иммунную реакцию. Существует также высокий риск того, что при следующей беременности могут возникнуть осложнения, связанные с гемолитической болезнью новорожденных. Поэтому важно, чтобы резус-отрицательные пациенты, особенно женщины детородного возраста, получали при переливании только резус-отрицательную кровь.

Цитируемая литература

1. Health Protection Agency (2011) Safe supplies: focusing on epidemiology, *Annual Review from the NHS Blood and Transplant/Health Protection Agency Colindale Epidemiology Unit, 2010*, Health Protection Agency.
2. Department of Health (2007) Better blood transfusion – safe and appropriate use of blood, *Health Services Circular 200/9*, Dept of Health.
3. British Committee For Standards in Haematology (2009) Guidelines for the administration of blood and blood components and the management of the transfused patient, available at: http://www.bcshguidelines.com/documents/Admin_blood_components_bcsh_05012010.pdf.
4. Chapman, J., Elliot, C., Knowles, S. et al. (2004) Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories, *Transfusion Medicine*, **14**: 59–73.
5. Edgeworth, J., Farmer, M., Sicilia, A. et al. (2011) Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood based assay, *Lancet*, **377**: 487–93.
6. SHOT (2011) *Serious Hazards of Transfusion, Steering Group Annual Report 2010*, SHOT office Manchester Blood Centre Manchester, available at <http://www.shotuk.org>.
7. Janatpour, K., Kalmin, N., Jensen, H. et al. (2008) Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions, *Am. J. Clin. Path.*, **129**: 276–81.

Дополнительная литература

- Bell, E. (2008) When to transfuse preterm babies, *Arch. Dis Child Fetal Neonatal. Ed.*, **93**: F469–F473.
- Contreras, M. (1998) ABC of transfusion. In McClelland, D. (2007) *Handbook of Transfusion Medicine* (4 th edn), BMJ Publishing Group, Her Majesty's Stationary Office, Norwich.
- Oldham, J., Sinclair, L. and Hendry, S. (2009) Right patient, right blood, right care: safe transfusion practice, *Br. J. Nursing*, **18**: 312–20.
- Rauen, C. (2008) Blood transfusions in the intensive care unit, *Critical Care Nurse*, **28**: 78–80.
- Watson, D. and Hearnshaw, K. (2010) Understanding blood groups and transfusion in nursing practice, *Nursing Standard*, **24**: 41–48.
- Минева Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. — СПб., 2004, 185 с.

Электронные ресурсы

www.shotuk.org — Serious Hazards of Transfusion (SHOT) website: contains annual reports.

Нормативные документы

Деятельность лабораторий службы крови в России регламентируют нормативные положения:

- Федеральный закон Российской Федерации от 20 июля 2012 г. N 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов»;
- технический регламент «О требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии», утвержден постановлением Правительства Российской Федерации от 26 января 2010 г. № 29;
- постановление Правительства РФ от 31 декабря 2010 г. N 1230 «Об утверждении правил и методов исследований и правил отбора образцов донорской крови, необходимых для применения и исполнения технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии»;
- Приказ МЗ РФ от 28 марта 2012 г. N 278н «Об утверждении требований к организациям здравоохранения (структурным подразделениям), осуществляющим заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, и перечня оборудования для их оснащения» (в ред. приказа Минздрава России от 01.10.2012 N 388н).

Глава 21. Микробиологическое исследование мочи: посев мочи и определение чувствительности к антибиотикам

Основные вопросы

- Анатомия мочевыделительной системы
- Различия между инфекциями верхнего и нижнего отделов мочевыделительной системы
- Факторы, которые предрасполагают к возникновению инфекции мочевыводящих путей (ИМП)
- Бактерии, вызывающие инфекции мочевыводящих путей
- Сбор мочи для микробиологического анализа
- Микробиологический анализ мочи
- Экспресс-анализ мочи в диагностике инфекций мочевыводящих путей

В этой и следующей главах обсуждается работа клинической бактериологической лаборатории. Из всех микробиологических анализов, проводимых в клинических лабораториях, наиболее востребованы посев мочи и определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Анализы проводят для того, чтобы поставить или исключить диагноз инфекции мочевых путей у пациентов с симптомами такой инфекции и у пациентов без симптоматики, но подверженных риску инфицирования мочевых путей. После респи-

раторного тракта мочевая система наиболее подвержена инфицированию.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Мочевая система и образование мочи

Мочевая система (рис. 21.1) состоит из почек (верхний отдел) и мочеточников, мочевого пузыря и уретры (мочевыводящие пути). Образование мочи происходит в почках. Функциональной единицей почки является микроскопическая тубулярная структура — нефрон (см. рис. 5.1). В каждой почке содержится около 1 млн нефронов. Образование мочи начинается, когда кровь, поступающая в почку по почечной артерии, фильтруется в клубочке каждого нефрона. Жидкость, проходящая через клубочковый фильтр, называется ультрафильтратом и пред-

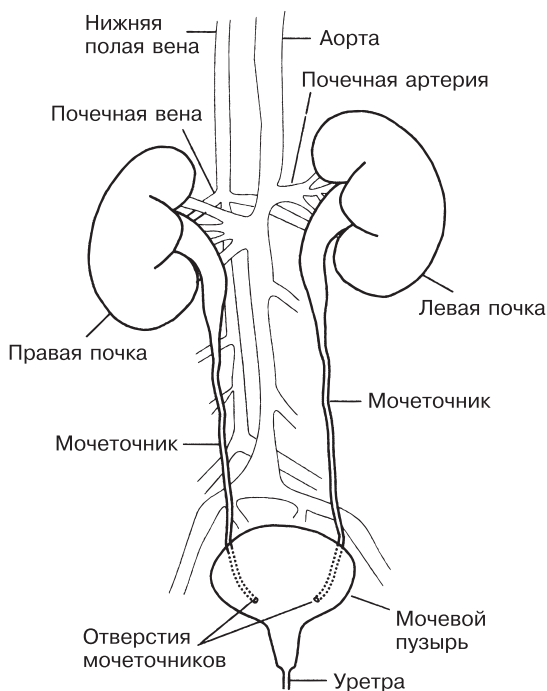


Рис. 21.1. Мочевой тракт

ставляет собой плазму крови, освобожденную от клеток и крупномолекулярных белков. При прохождении нефрона объем и состав ультрафильтрата меняются. К моменту выхода из нефрона в нем остаются только ненужные продукты обмена веществ, растворенные в небольшом количестве воды, — моча. Моча из разных нефронов объединяется в системе собирательных трубочек; трубочки впадают в почечную лоханку, через которую моча покидает почку.

Выйдя из почечных лоханок, моча по мочеточникам поступает в мочевой пузырь. Стенки мочеточников содержат гладкие мышцы. Перистальтические сокращения мышечной стенки, происходящие примерно 3 раза в минуту, продвигают мочу по направлению к пузырю. Мочеточники соединяются с основанием мочевого пузыря под углом, а моча поступает в пузырь толчками благодаря сокращению мочеточников. Косое положение мочеточников по отношению к мочевому пузырю обеспечивает перекрывание их отверстий между перистальтическими сокращениями. Это предупреждает поступление мочи в обратном направлении.

Мочевой пузырь — иннервированная мышечная сумка, чья функция состоит в накоплении мочи и выводе ее из организма во время акта мочеиспускания. Объем мочевого пузыря увеличивается по мере его заполнения. Перед появлением позыва к мочеиспусканию в пузыре взрослых накапливается 150–400 мл мочи. При накоплении 700 мл мочи позыв становится неотложным. Сфинктер, расположенный в месте соединения уретры с мочевым пузырем, предотвращает вытекание накопившейся мочи из пузыря. Во время мочеиспускания сфинктер расслабляется, мышца-детрузор в стенке мочевого пузыря сокращается, изгоняя его содержимое в уретру.

Уретра — трубка, через которую моча выделяется наружу. У женщин отверстие уретры расположено впереди от входа во влагалище, у мужчин — на верхушке пениса. Мужская уретра значительно длиннее женской.

Бактерии в мочевыводящих путях

В норме мочевыводящие пути от почек до последней трети уретры не содержат бактерий, поэтому моча в мочевом пузы-

ре у здоровых людей стерильна. Бактерии, присутствующие на коже промежности и в фекалиях, могут попадать в уретру. Таким образом, они могут находиться в нижней трети уретры, не нанося ущерб здоровью. Нормальный очищающий эффект мочи, проходящей через уретру, и другие (иммунные и неиммунные) механизмы контролируют бактериальное загрязнение уретры. В норме моча стерильна или содержит очень мало бактерий, вымываемых из уретры во время мочеиспускания.

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Пути инфицирования

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП; рис. 21.2) чаще всего возникает в результате проникновения в нее бактерий, в норме присутствующих в кишечнике или на коже. Бактерии кишечника содержатся в фекалиях. Они попадают с кожи промежности в уретру и затем в мочевой пузырь. Кожа промежности и сама по себе служит источником бактерий, проникающих в мочевыводящие пути. Бактерии женских половых путей — менее частая причина инфицирования мочевого тракта.

Инфицирование с последующим воспалением мочевого пузыря называется циститом. Это самая распространенная форма инфекции мочевого тракта. У некоторых людей инфекция проникает далее восходящим путем, поражая почки. Воспаление почек (пиелонефрит) хотя и встречается реже, представляет большую опасность, чем цистит. Поражение почечной ткани может через определенный период времени снизить функцию почек. Хроническая инфекция может привести к почечной недостаточности. Пиелонефрит связан с повышенным риском проникновения бактерий в кровь и с развитием септицемии.

Хотя чаще встречается восходящий путь инфекции, инфицирование мочевого тракта может происходить гематогенно. В этих случаях бактерии, присутствующие в крови, вызывают нисходящую инфекцию мочевого тракта, поражая вначале почки, а затем уже мочевыводящие пути.

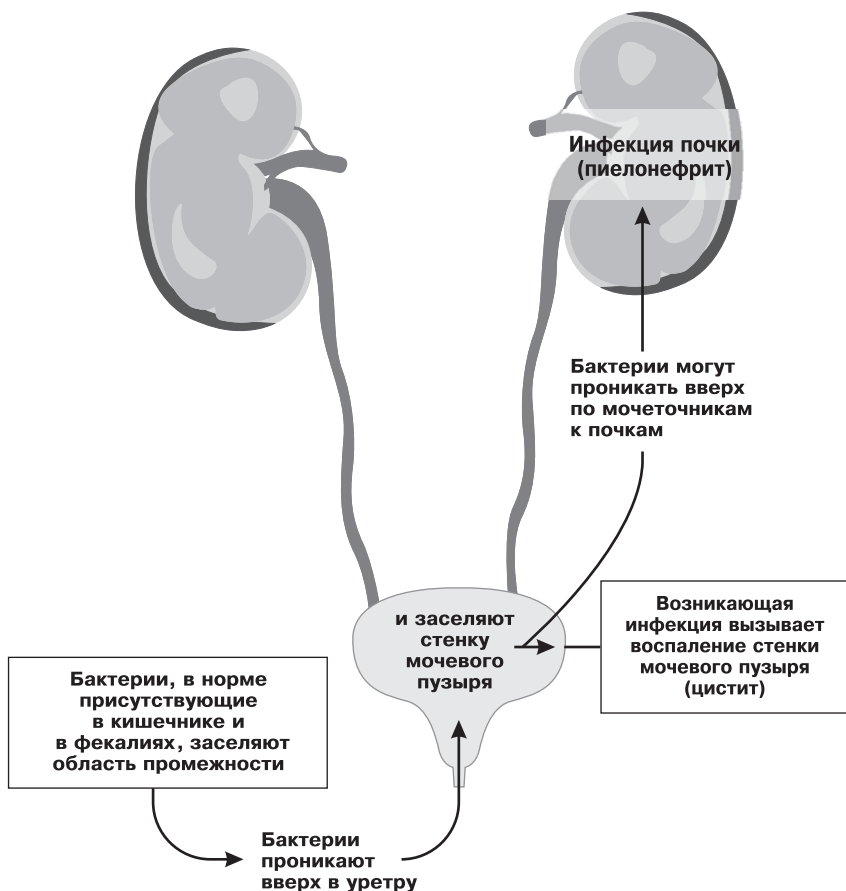


Рис. 21.2. Восходящий путь инфекции мочевого тракта

Предрасполагающие факторы

Пол

Относительно короткая женская уретра рассматривается как одна из главных причин особой восприимчивости женщин к восходящей мочевой инфекции. Около трети всех женщин в возрасте до 65 лет [1] перенесли такую инфекцию, в то время как у мужчин до 50 лет она встречается редко. Заболеваемость

среди мужчин значительно возрастает после 50 лет, так что у пожилых людей мочевая инфекция встречается одинаково часто у мужчин и у женщин. Девочки болеют чаще, чем мальчики.

Сексуальная активность

Сексуально активные женщины более подвержены инфекции мочевых путей, чем сексуально неактивные.

Беременность

Изменения в мочевом тракте в ранние сроки беременности повышают риск мочевой инфекции, распространяющейся восходящим путем, что вызывает пиелонефрит. Поэтому все беременные женщины обследуются на наличие инфекции мочевыводящих путей по крайней мере однократно в первую половину беременности.

Застой мочи

Один из главных физиологических процессов, который предупреждает инфицирование мочевого тракта, — очищающий эффект стерильной мочи из мочевого пузыря, проходящей через уретру при мочеиспускании. Любое заболевание, затрудняющее отток мочи из заполненного мочевого пузыря, повышает риск инфицирования. Закупорка мочевыводящих путей камнями или опухолью, заболевания предстательной железы могут вызвать нарушение оттока мочи, внося вклад в повышение частоты мочевых инфекций у пожилых мужчин по сравнению с молодыми. Хронические запоры также сопровождаются неполным опорожнением мочевого пузыря, что способствует развитию ИМП.

Иммунодефицит

Снижение функции иммунной системы уменьшает защиту против бактериальной инфекции мочевого тракта. Это объясняет учащение случаев мочевой инфекции среди больных СПИДом и лиц, получающих иммунодепрессивные препараты (например, после трансплантации), а также у пожилых людей.

Сахарный диабет

Больные диабетом более подвержены инфекции, чем здоровые люди. Инфекция мочевого тракта относится к осложнениям длительно текущего диабета.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Анатомия нормального мочевого тракта предупреждает заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточники. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — патологическое состояние, при котором заброс инфицированной мочи из мочевого пузыря в мочеточники предрасполагает к проникновению инфекции в почки с развитием пиелонефрита. Это особая педиатрическая проблема и наиболее частая причина пиелонефрита в детском возрасте. Другие врожденные аномалии мочевого тракта служат причиной инфекции у младенцев и маленьких детей. Если эти состояния не выявляются и не лечатся, впоследствии они могут привести к развитию почечной недостаточности. Поэтому в детском возрасте при любой инфекции мочевых путей требуется интенсивное урологическое обследование.

Госпитализация

Заболевания, которые вызывают необходимость лечения в стационаре, часто связаны с временным снижением иммунитета. Более того, стационар — одно из мест, где велик риск контакта с патогенными микроорганизмами. Поэтому неудивительно, что многие пациенты инфицируются в результате госпитализации. Около половины пациентов в больнице, страдающих инфекцией, приобретают ее после поступления в стационар. Основная локализация больничной инфекции — мочевой тракт. Около 40% больничных инфекций — инфекции мочевыводящих путей [2]. Высок риск инфицирования у тех, кому требуется катетеризация мочевого пузыря или цистоскопия (эндоскопическое исследование мочевых путей). Урологические операции также связаны с повышенным риском мочевой инфекции. Все пациенты, которые нуждаются в долговременной катетеризации (более месяца), независимо от того, находятся они в стационаре или нет, приобретают инфекцию мочевого тракта, хотя она не всегда сопровождается бактериурией.

Признаки и симптомы

Инфекция нижнего отдела мочевыводящих путей (цистит)

Основные симптомы цистита:

- частые позывы к мочеиспусканию даже при отсутствии большого количества мочи в мочевом пузыре;
- жгучая боль в процессе и сразу после мочеиспускания;
- лихорадка (иногда);
- боль в надлобковой области.

Инфекция верхнего отдела мочевого тракта (пиелонефрит)

Пациенты с инфекцией верхнего отдела мочевого тракта обычно чувствуют себя значительно хуже, чем при неосложненном цистите. Основные симптомы включают:

- лихорадку и озноб;
- общее недомогание с тошнотой и рвотой;
- почечную боль (боль в пояснице).

Возможны симптомы инфекции нижнего отдела мочевого тракта.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Получение образца мочи для микроскопического исследования

Требуется чистая средняя порция мочи (табл. 21.1). Важно, чтобы образец был получен до начала лечения антибиотиками, так как они быстро снижают количество бактерий, что может привести к искажению результата анализа. Если больной уже принимает антибиотики, это необходимо указать в направлении.

Таблица 21.1. Получение чистой средней порции мочи

Цель

Получить из мочевого пузыря пробу мочи, не загрязненную бактериями, которые могут присутствовать:

- на коже;
- на наружных половых органах;
- в перианальной области;
- в нижней трети уретры;
- в окружающей среде (на поверхностях вне посуды для сбора мочи).

Принцип

Любые бактерии, присутствующие в уретре, вымываются первой порцией мочи при мочеиспускании. Эту порцию не собирают. Других потенциальных возможностей загрязнения избегают путем соблюдения некоторых правил асептической техники.

Протокол для женщин

1. Тщательно вымыть руки с мылом и высушить.
2. Одной рукой раздвинуть половые губы.
3. Область вокруг отверстия уретры вымыть с мылом в направлении спереди назад и высушить.
4. Выпустить примерно 20 мл мочи в унитаз, а затем собрать часть оставшейся мочи в стерильный контейнер.
5. Немедленно закрыть контейнер пробкой, не касаясь краев контейнера или внутренней поверхности пробки.

Протокол для мужчин

1. Тщательно вымыть руки с мылом и высушить.
 2. Сдвинуть крайнюю плоть и вымыть область отверстия уретры с мылом.
 3. Выпустить примерно 20 мл мочи в унитаз, а затем собрать часть оставшейся мочи в стерильный контейнер.
 4. Немедленно закрыть контейнер пробкой, не касаясь краев контейнера или внутренней поверхности пробки.
-

Получение образца мочи для посева

Когда-то широко распространенная практика взятия мочи для микробиологических исследований путем катетеризации была оставлена, так как было обнаружено, что процесс катетеризации сам по себе связан с риском инфицирования. Однако этот способ применяется у пациентов с постоянным катетером. Любые бактерии, присутствующие в моче, будут быстро размножаться, оставаясь в дренажной сумке катетера. Поэтому мочу не следует брать из дренажной сумки, это приведет к неправильной оценке содержания бактерий в мочевом пузыре. Мочу следует собирать из изолированного рукава дренажной трубки с помощью шприца и иглы, соблюдая асептику. Асептика важна по следующим причинам:

- снижается риск инфицирования пациента с катетером;
- снижается риск перекрестного инфицирования персонала и других пациентов;
- снижается риск загрязнения образца мочи бактериями из окружающей среды.

Аспирация мочи с помощью надлобковой пункции

Идеальный образец мочи для микробиологического анализа представляет моча, полученная непосредственно из мочевого пузыря, так как она свободна от загрязнения бактериями, присутствующими в дистальном отделе уретры.

В норме пузырная моча стерильна, поэтому обнаруженные в ней бактерии всегда свидетельствуют о патологическом процессе. Получить мочу из мочевого пузыря можно путем ее аспирации — проколов стерильной иглой кожу и мышцы живота в надлобковой области. Эта процедура инвазивна, потенциально опасна и проводится только в случае, если получение чистой порции мочи невозможно (например, у очень маленьких детей).

Емкость для сбора мочи

Моча должна быть собрана в стерильную посуду. Полностью заполнять емкость необязательно. Достаточно 5–10 мл.

Транспортировка в лабораторию

Моча — хорошая среда для роста бактерий. Любые бактерии, находящиеся в моче в момент ее сбора, будут продолжать размножаться в лабораторной посуде, что даст ложноположительный результат. Поэтому важно, чтобы моча была исследована не позднее чем через несколько часов после ее сбора. Время взятия образца следует отметить в направлении. Если отправка в лабораторию задерживается, мочу следует хранить в специальном холодильнике, так как низкая температура замедляет рост бактерий. Создан специальный метод, который позволяет провести посев мочи непосредственно после ее сбора. Пластинку, покрытую питательной средой, погружают в образец мочи, высушивают и отправляют в лабораторию.

В лаборатории

Как любой образец, предназначенный для микробиологического исследования, мочу необходимо:

- осмотреть макроскопически;
- исследовать под микроскопом;
- произвести посев на питательную среду, чтобы определить присутствие бактерий.

При обнаружении патогенных бактерий провести определение их чувствительности или устойчивости к ряду антибиотиков.

Макроскопический осмотр

Нормальная моча — прозрачная соломенно-желтая или желтая жидкость. Хотя по внешнему виду мочи невозможно поставить диагноз, наличие мочевого инфекции можно предположить. Как и другие бактериальные инфекции, инфекция мочевых путей связана с привлечением лейкоцитов для борьбы с бактериями. Мертвые и погибающие клетки, выделяющиеся из участка, пораженного инфекцией, в составе воспалительного экссудата, называются гноем. Гной в моче (пиурия) делает мочу мутной. Однако отсутствие мути не гарантирует отсутствия инфекции, а мутная моча необязательно предполагает инфицирование, так как есть и другие причины помутнения

мочи. Инфицирование некоторыми бактериями может придавать моче неприятный запах.

Микроскопическое исследование

Определенный объем мочи исследуют под микроскопом, главным образом для обнаружения в ней лейкоцитов и эритроцитов. В норме их немного, но значительное увеличение количества лейкоцитов подтверждает наличие инфекционного процесса (см. выше). Однако большое количество лейкоцитов может быть в моче и при отсутствии бактерий. И наоборот, у некоторых пациентов с инфекцией мочевых путей нет большого количества лейкоцитов в моче. Инфекция иногда связана с увеличением количества эритроцитов (гематурия), но существуют и другие причины увеличения количества эритроцитов (например, заболевания почек) [4]. В моче могут быть видны эпителиальные клетки, слущивающиеся с поверхности нижних отделов мочевыводящих путей. Эпителиальные клетки, слущивающиеся с поверхности женских половых путей, иногда обнаруживаемые в моче, не имеют патологического значения и свидетельствуют скорее о том, что моча была собрана неправильно, поэтому может содержать бактерии из женского полового тракта. Если бактерии присутствуют в моче в большом количестве, они видны при микроскопическом исследовании*.

Посев

Гарантированное подтверждение наличия или отсутствия бактерий и их идентификация возможны только в культуре мочи. Культура в данном контексте означает совокупность жизнеспособных бактерий, полученных из мочи. Определенный объем мочи помещают на плотную культуральную среду в чашку Петри. Культуральная среда содержит все компоненты, необходимые для роста бактерий. Затем чашку Петри закрывают, помещают в термостат при температуре +37 °С (оптимальная температура для роста бактерий) и оставляют на 24 ч. Рост любых бактерий проявляется в виде образования колоний на поверхности плотной среды. Каждая колония со-

* Эти исследования входят в перечень общего анализа мочи, выполняемого в клинико-диагностических лабораториях. — В. Э.

держит тысячи бактерий, произошедших от единственной клетки, находившейся в моче. Число колоний прямо отражает число микробных клеток в образце. Если моча была стерильна, колоний может не быть (культуральная среда остается неизменной).

Как было сказано, моча в норме может содержать небольшое количество бактерий, происходящих из нижней трети уретры, так что только присутствия бактерий (бактериурии) недостаточно для диагноза инфекции мочевыводящих путей. Термин «значительная бактериурия» впервые применили в 1956 г. Касс и Финленд для диагностики инфекции мочевого тракта [5]. Они определили, что, с некоторыми оговорками, количество бактерий, превышающее 10^5 (100 000) в 1 мл мочи, позволяет поставить диагноз инфекции мочевого тракта. Хотя позднее было показано, что симптомы инфекции мочевых путей могут появляться при количестве бактерий меньше 10^3 /мл и что у некоторых пациентов симптомы отсутствуют при количестве бактерий больше 10^5 /мл, показатель Касса до сих пор широко применяется и количество бактерий больше 10^5 /мл остается критерием для диагностики инфекции мочевых путей. Подсчитывая количество колоний, выросших при посеве известного объема мочи, можно определить начальную концентрацию бактерий в образце мочи.

Каждая колония — результат деления единственной клетки, так что колонии оказываются чистыми (содержат только один вид бактерий). Макроскопический вид колоний специфичен для каждого вида бактерий, но для их полной идентификации необходимы дальнейшие исследования.

Хотя известно, что инфекцию мочевых путей вызывает несколько типов бактерий, наиболее часто возбудителем является *E. coli* (табл. 21.2). Случаи смешанной инфекции встречаются редко, за исключением пациентов с постоянным катетером. Поэтому обнаружение многих видов бактерий, из которых ни один не доминирует, означает скорее всего, что моча была загрязнена бактериями из нижней трети уретры или из аногенитальной области; другими словами, образец был неправильно собран. Чистый рост (рост одного вида бактерий) с количеством бактерий больше 10^5 /мл мочи позволяет поставить диагноз инфекции мочевых путей.

Таблица 21.2. Наиболее распространенные причины инфекции мочевого тракта

Бактерии	Где присутствуют в норме	Доля случаев инфекции мочевого тракта, вызванных этим микроорганизмом, %	Доля больных, инфицированных в стационаре, %
<i>E. coli</i>	Желудочно-кишечный тракт (фекалии)	75–80	50–60
<i>S. epidermis</i>	Кожа, наружные половые органы	5–10	< 5
<i>S. saprophyticus</i>	Желудочно-кишечный тракт (фекалии)	5–10	< 5
<i>Proteus</i> , различные виды	Желудочно-кишечный тракт (фекалии), окружающая госпитальная среда	< 5	10–15
<i>Klebsiella</i> , различные виды	Желудочно-кишечный тракт (фекалии), наружные половые органы	< 5	10–15
<i>P. aeruginosa</i>	Желудочно-кишечный тракт (фекалии), окружающая госпитальная среда (редко)	< 5	5–10
Другие виды		< 5	5–10

Чувствительность

Результаты этого анализа сообщают о том, какие антибиотики следует назначить в случае конкретной бактериальной инфекции. Разумеется, этот тест не проводят, если результаты посева мочи были отрицательны или выявлено незначительное количество бактерий. Цель этого анализа — определить чувствительность или устойчивость микроорганизма, вызвавшего инфекцию, к определенным антибиотикам. Бактерии резистентны к антибиотику, если он не вызывает их гибель в культуре. При назначении пациенту такой антибиотик будет неэффективным. И наоборот, бактерии, чувствительные к данному антибиотику, погибнут в организме больного при его назначении.

Этот тест проводят, пересевая колонии бактерий на культуральные среды, содержащие ряд антибиотиков. После инкубации среды осматривают. Если бактерии устойчивы к проверяемому антибиотику, рост колоний сохраняется и культуральная среда выглядит так, как будто антибиотик в нее не был добавлен. Если бактерии чувствительны к проверяемому антибиотику, тогда рост бактериальных колоний отсутствует, а культуральная среда выглядит так, как будто в нее не добавляли микроорганизмы.

Так как тест на чувствительность требует дополнительного времени инкубации, существует неизбежная отсрочка (до 24 ч) выдачи заключения. Если имеется подтверждение инфекции мочевых путей, полученное при микроскопии, т. е. имеется большое количество лейкоцитов и бактерий, некоторые лаборатории проводят тест на чувствительность к антибиотикам в образце мочи, не дожидаясь роста бактерий в культуре.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Чистый рост бактерий при их количестве, превышающем 10^5 /мл, указывает на *инфекцию мочевых путей*. Увеличение количества лейкоцитов (больше 10 в мм^3) позволяет предположить наличие инфекции.
- Чистый рост и количество бактерий от 10^3 до 10^5 в 1 мл мочи указывает на то, что нельзя ни подтвердить, ни отвергнуть диагноз «инфекция мочевых путей». Повышенное

количество (больше 10 в 1 мм³ мочи) лейкоцитов подтверждает наличие инфекции мочевых путей. Чем выше количество лейкоцитов, тем вероятнее наличие инфекции*.

- Смешанный рост бактерий указывает на *возможное загрязнение*, особенно при наличии эпителиальных клеток. Однако смешанный рост может маскировать инфекцию мочевого тракта, вызванную одним видом бактерий, находящихся в смешанной культуре, особенно если количество бактерий больше 10⁵ в 1 мл мочи. Тщательно собранный повторный образец может прояснить ситуацию. Нормальное количество лейкоцитов указывает на то, что инфекция скорее всего отсутствует, тогда как большое количество лейкоцитов свидетельствует в пользу ее наличия.
- Стерильная моча или концентрация бактерий менее 10³/мл указывает на отсутствие инфекции. Количество лейкоцитов меньше 10 в 1 мл мочи (при микроскопии) также указывает на отсутствие инфекции.

Анализы после лечения

Симптомы инфекции мочевого тракта могут исчезнуть в течение нескольких дней лечения антибиотиками, но необходимо лабораторное подтверждение полного излечения. Микробиологическое исследование мочи следует проводить через 1 нед. и через 4 нед. после завершения курса антибиотиков. Если бактерии, вызвавшие инфекцию, не будут определяться при посеве мочи, инфекцию можно считать излеченной.

Экспресс-анализ инфекции мочевых путей с помощью диагностических полосок

Промышленность выпускает приспособления для экспресс-анализа мочи с целью выявления инфекции. Эти тесты обсуждаются в гл. 25. Они, безусловно, удобны, но имеют ограничения. Количество ложноположительных результатов, полученных с их помощью, слишком высоко для того, чтобы использовать экспресс-анализ для установления окончательного диа-

* При получении результатов в диапазоне «серой зоны» проводятся дополнительные исследования, в том числе провокационные пробы. — В. Э.

гноза [6]. В любом случае без посева мочи невозможно определить вид бактерий и их чувствительность к антибиотикам. Все пробы мочи, показавшие положительный результат при экспресс-тестировании, должны быть обязательно подвергнуты дальнейшему исследованию (получение культуры и определение чувствительности к антибиотикам). Авторы последних клинических исследований и современных руководств полагают, что посев мочи необязательно делать в случае, если симптомы неосложненного цистита (дизурия) возникают у молодых небеременных женщин. В таких случаях можно назначать эмпирическое лечение антибиотиками [7, 8]. Посев мочи также не требуется при бессимптомной бактериурии (выявленной с помощью экспресс-анализа мочи) у пожилых людей, так как при лечении антибиотиками состояние их здоровья не улучшается.

Есть, тем не менее, много сообщений о том, что отрицательные результаты, полученные с помощью этого метода, достоверны [6, 9]. Если точно следовать приложенной к диагностикому инструкции, то отсутствие изменения цвета индикаторов служит надежным подтверждением отсутствия инфекции мочевых путей. Многие авторитетные врачи согласны с тем, что нет необходимости проводить полное микробиологическое исследование мочи до тех пор, пока отсутствуют клинические и лабораторные признаки инфицирования мочевых путей.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 28

Хейли Смит, 24-летняя беременная женщина (срок 16 недель). При последнем профилактическом осмотре ее попросили предоставить среднюю порцию мочи для микроскопического исследования, посева и определения чувствительности к антибиотикам.

Несколько дней спустя было получено лабораторное заключение, которое содержало следующие результаты:

лейкоциты < 5/мм³;

эритроциты < 5/мм³;

посев мочи < 10³ бактерий в 1 мл, смешанный рост.

Окончание см. на след. стр.

Окончание

ВОПРОСЫ

1. Почему микробиологическое исследование мочи обычно назначают беременным женщинам?
2. Можно ли по этим результатам утверждать, что у Хейли инфекция мочевых путей?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 28

1. При беременности обычно происходят изменения в мочевом тракте, что отчасти связано с давлением растущей матки на почки и мочевыводящие пути. Матка удлиняется, расширяется и становится более изогнутой. Один из признаков этих изменений — относительный застой мочи (моча выделяется не так легко, как обычно, и появляется риск восходящей инфекции мочевых путей, что может привести к пиелонефриту). По некоторым оценкам, у 20–40% беременных женщин со значительной бактериурией на ранних сроках беременности даже при отсутствии симптомов позднее развивается пиелонефрит, если не было проведено лечение антибиотиками. Пиелонефрит — серьезная инфекция, которая может привести к почечной недостаточности. Дети матерей, страдающих пиелонефритом, могут родиться преждевременно или иметь недостаточную массу тела. Чтобы предупредить пиелонефрит, все беременные женщины обследуются на наличие инфекции мочевых путей. Так как значительная бактериурия может существовать бессимптомно, анализы должны проводиться не только у женщин, имеющих клинические признаки инфекции мочевых путей.
2. Несмотря на то что в моче Хейли были найдены бактерии, это не подтверждает наличие инфекции. Количество бактерий незначительно, происходит смешанный рост многих видов бактерий, что заставляет предположить попадание в представленный образец мочи микроорганизмов, находящихся в норме в нижней трети уретры или в области промежности. Количество лейкоцитов у пациентки не увеличено, что также подтверждает отсутствие инфекции.

Цитируемая литература

1. Gieson, L., Cousins, G., Dimitrov, B. et al. (2010) Predicting acute uncomplicated UTI in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs, *BMC Family Practice*, **11**: 78–92.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long term management, NICE clinical guideline 54, NICE.
3. Kalsi J., Arya M. & Wilson P. (2003) Hospital-acquired urinary tract infection. *Int. J. Clin. Prac.* **57**: 388–391.
4. Cohen R. & Brown R. (2003) Clinical practice. Microscopic haematuria. *New Engl. J. Med.* **348**: 2330–2338.
5. Kass E.H. & Finland M. (1956) Asymptomatic infection of the urinary tract. *Trans. Assoc. Am. Physicians* **69**: 56–64.
6. Patel H., Livsey S., Swann R. et al. (2005) Can urine dipstick testing for urinary tract infection reduce laboratory workload? *J. Clin. Pathol.* **58**: 951–954.
7. Little, P., Moore, M. and Turner, S. (2010) Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial, *BMJ*, **340**: c199.
8. Health Protection Agency (HPA) and British Infection Association (BIA) Diagnosis of UTI: quick reference guide for primary care, available at HPA website: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAweb-File/HPAweb_C/1194947404720.
9. Whiting P., Westwood M., Watt I. et al. (2005) Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under 5 years: a systematic review. *BMC Pediatrics*. **5**: 4–17.

Дополнительная литература

- Beveridge, L., Davet, P., Phillips, G. et al. (2011) Optimal management of urinary tract infections in older people, *Clinical Interventions in Aging*, **6**: 173–80.
- Dailly, S. (2012) Auditing urinary catheter care, *Nursing Standard*, **26**: 35–40.
- Gould, D. and Brooker, C. (2008) *Infection Prevention and Control Applied Microbiology for Healthcare* (2 nd edn), Palgrave Macmillan.
- Hooton, T. (2012) Uncomplicated urinary tract infection, *N. Eng. J. Med.*, **366**: 1028–37.
- Naish, W. and Hallam, M. (2007) Urinary tract infection: diagnosis and management for nurses, *Nursing Standard*, **21**: 50–57.

- Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K. et al. (2010) The diagnosis of urinary tract infection, *Dtsch. Arztebl. Int.*, **107**: 361–67.
- Schnarr, J. and Smail, F. (2008) Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy, *Eur. J. Clin. Invest.*, **38**: 50–57.
- Slater, R. (2011) Preventing infection with long-term indwelling urinary catheters, *Br. J. Community Nursing*, **16**: 168–72.
- Winn W. (1993) Diagnosis of urine tract infection — a modern Procrustean bed. *Amer. J. Clin. Patol.* **99**: 117–19.
- Миронова И. И., Романова Л. А. Атлас осадков мочи. — Тверь: Триада. — 2007. — 200 с.

Нормативные документы

Микробиологические исследования становятся одними из самых востребованных, особенно учитывая медико-экономические аспекты последствий распространенного принципа лечения *ex juvantibus*. В России в рамках деятельности профессиональной организации (Федерация лабораторной медицины — fedlab.ru) функционирует комитет по микробиологии, в задачи которого входит издание материалов по стандартизации этих исследований и по клинической интерпретации результатов. В частности, опубликованы следующие клинические рекомендации в этой области лабораторной диагностики:

- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. 15 ноября 2014 г.
- Молекулярно-биологическое исследование «Определение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови». 21 февраля 2014 г.
- Молекулярно-биологическое исследование для выявления ДНК и/или РНК возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*). 15 февраля 2014 г.
- Внутривлабораторный контроль качества питательных сред. 25 декабря 2013 г.
- Бактериологический анализ мочи. 25 декабря 2013 г.
- Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. 25 декабря 2013 г.

Глава 22. Посев (культура) крови

Основные вопросы

- Как в норме осуществляется защита от инфицирования кровотока
- Факторы, повышающие риск инфицирования кровотока
- Бактерии, вызывающие инфекции кровотока
- Симптомы инфекции кровотока
- Что такое сепсис, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) и септический шок
- Взятие образца крови для посева
- Интерпретация результатов посева крови

Из двух глав, посвященных работе микробиологической клинической лаборатории, в этой главе внимание сосредоточено на посеве (культуре) крови, который используют, чтобы подтвердить или исключить наличие в крови бактерий (бактериемия) или грибов (fungемия). Посев крови полезен в трех клинических случаях: во-первых, когда у пациента подозревают сепсис (системные заболевания, вызываемые бактериями или, что значительно реже, грибами); во-вторых, для диагностики некоторых болезней, при которых инфекция распространяется с током крови. Эти болезни включают эндокардит (инфекцию клапанов сердца), остеомиелит (инфекцию костей) и инфекционный артрит (инфекцию суставов). Положительный посев крови дает основание для диагностики этих состояний. Третья группа пациентов, которым назначают посев крови, — люди с лихорадкой неясного генеза. Она обычно определяется как повышение температуры тела в течение более 10 дней без видимой причины. Клиническое обследование

пациентов с лихорадкой неясного генеза обычно включает посев крови для определения возбудителя.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Кровь в норме стерильна (не содержит бактерий или каких-либо других микроорганизмов), однако повседневная жизнь связана с риском контакта циркулирующей крови с бактериями; время от времени может возникать преходящая бактериемия. Например, бактерии, в норме находящиеся в полости рта, попадают в кровоток во время стоматологических манипуляций, транзиторная бактериемия всегда сопровождает стоматологические операции. Было показано, что даже при энергичном жевании облегчается транзиторное поступление в кровоток бактерий, колонизирующих обычно ротовую полость. Порез кожи облегчает доступ в кровоток бактериям из окружающей среды и тем, которые в норме заселяют кожу. Небольшие количества бактерий могут попадать в кровь из имеющихся очагов инфекции (мочевой тракт, респираторный тракт, инфицированные раны). Несмотря на асептическую технику, многие хирургические процедуры сопровождаются попаданием в кровь небольших количеств бактерий из мест, где они обычно представлены в избытке (кожа, кишечник). Врожденный и приобретенный иммунитет поддерживает стерильность крови и предупреждает переход транзиторной бактериемии, которая неизбежно случается время от времени, в клинически значимую бактериемию, которая называется септициемией.

Реакции врожденного иммунитета, которые происходят в крови

Врожденный иммунитет — сумма защитных механизмов против инфекции, с которыми мы рождаемся. Например, одна из главных функций кожи — быть физиологическим барьером для вторгающихся микроорганизмов. В этом смысле кожа является частью врожденной иммунной защиты. Наиболее важную ее часть представляют нейтрофилы (фагоцитирующие лейкоциты). Эти клетки поглощают вторгающиеся бактерии путем фагоцитоза. Ферменты и высокоактивные свободные радикалы, образующиеся внутри нейтрофилов, убивают фа-

гоцитированную бактерию. Процесс фагоцитоза значительно облегчается белками комплемента, которые также вносят значительный вклад в функционирование системы врожденного иммунитета. Продукция этих белков крови активируется некоторыми видами бактерий. Один из белков комплемента, С3b, связывается с бактерией. Бактерия, которая покрыта такими белками, фагоцитируется нейтрофилами значительно быстрее. Другие белки комплемента (С6, С7, С8, С9) убивают или повреждают некоторые виды бактерий, непосредственно встраиваясь в бактериальную мембрану, а некоторые (С5) действуют, привлекая нейтрофилы к бактериям и облегчая, таким образом, фагоцитоз.

Реакции приобретенного иммунитета, которые происходят в крови

Приобретенный иммунитет специфичен и может возникать только после первичной инфекции; мы не рождаемся с такой формой иммунной защиты. Приобретенный иммунитет против бактерий, проникших в кровь, зависит от лимфоцитов. Проникновение бактерий вызывает продукцию специфических антител (иммуноглобулинов) В-лимфоцитами. Антитела связываются с бактериями, которые вызвали их образование. Это связывание бактерий облегчает их фагоцитоз нейтрофилами, а в некоторых случаях необходимо для их уничтожения с помощью комплемента. Многие бактерии образуют химические токсины. Специфические антитела связывают эти токсины, эффективно нейтрализуя их. Антитела активируют продукцию защитных белков комплемента способом, отличающимся от его активации бактериями.

Таким образом, благодаря сложному синергизму действия врожденного и приобретенного иммунитета бактерии, присутствующие в крови, разрушаются и кровь остается стерильной.

БАКТЕРИЕМИЯ И ФУНГЕМИЯ

Предрасполагающие факторы

Если бактерии или грибы попадают в кровь, а нормальные защитные ресурсы организма исчерпаны, бактерии размножаются, вызывая инфекцию. Инфицированию крови способствуют:

- ослабление защитных сил организма;
- существующий очаг инфекции;
- вирулентность микроорганизма;
- инвазивные больничные процедуры, которые облегчают попадание бактерий в кровь.

Ослабление защитных сил организма

Любые состояния, связанные с ослаблением иммунной защиты, предрасполагают к развитию септицемии. Например, пациенты с обширными ожогами предрасположены к развитию септицемии, так как лишены врожденного иммунитета, который обеспечивает неповрежденная кожа.

Тяжелая иммунодепрессия, связанная, например, со СПИДом или применением иммунодепрессивных и цитотоксических препаратов (когда происходит заметное снижение образования лейкоцитов в костном мозге), способствует инфекции бактериями с низкой вирулентностью, которые не вызывают проблем у здоровых людей. Фактически любое тяжелое ослабляющее организм заболевание (рак, почечная недостаточность, сердечная недостаточность), массивная травма, включая хирургические операции, связаны со снижением нормального иммунного ответа на инфекцию. У недоношенных детей иммунная система неразвита, и они особенно подвержены инфекции в первые месяцы жизни. Ответ на инфекцию также менее эффективен у людей пожилого возраста. Наконец, больные диабетом более подвержены риску распространения бактериальных инфекций в крови.

Существующие очаги инфекции

В большинстве случаев бактериемии в организме есть очаги инфекции. Бактерии из первичных очагов попадают в кровь. Если микроорганизм не чувствителен к бактерицидному действию крови или число бактерий слишком велико, они размножаются в крови, что приводит к септицемии. Наиболее часто очаги инфекции у пациентов с септицемией находятся в нижних отделах дыхательной системы и в мочевом тракте, но бактерии могут проникнуть в кровь из любого другого очага инфекции и, если условия подходящие, размножаться внутри кровеносного русла.

Вирулентность микроорганизма

Уязвимость бактерий разных видов различна: грамположительные бактерии в целом устойчивы к бактерицидному действию антител и комплемента, хотя и подвергаются фагоцитозу. Эта вариабельность означает, что инфицирование некоторыми видами бактерий приведет к септицемии с большей вероятностью, чем другими, менее вирулентными. Но если есть очаг инфекции, а защитные силы пациента истощены, любые виды бактерий, независимо от их вирулентности, могут вызвать сепсис. Действительно, хотя только некоторые виды бактерий вызывают септицемию в большинстве случаев, все виды патогенных бактерий и даже некоторые непатогенные могут стать возбудителями, если присутствуют в больших количествах и если иммунитет больного значительно снижен.

Больничные процедуры, которые облегчают попадание бактерий в кровь

Около 60% пациентов с септицемией приобретают ее, находясь в больнице [1]. Больные с наибольшим риском госпитальной септицемии — это те, кто подвергается хирургическим процедурам, внутривенной и мочевого катетеризации, цистоскопии и другим инвазивным вмешательствам. Инфицированный внутривенный катетер оказывается очагом инфекции у 20% больных, страдающих септицемией, приобретенной в больнице. Большинство больных, у которых очаг инфекции находится в мочевом тракте, подвергались катетеризации или цистоскопии. Операции на областях, которые в норме обильно загрязнены бактериями (ротовая полость, толстая кишка, область гениталий), несут высокий риск послеоперационной бактериемии.

Бактерии-возбудители

Обычно бактериемию вызывают бактерии одного вида, но примерно в 8% случаев в крови обнаруживают более одного вида бактерий [2]. Все патогенные бактерии и, реже, некоторые обычно непатогенные могут быть причиной септицемии, однако несколько видов встречаются в таких случаях чаще всего.

Два вида наиболее часто встречающихся возбудителей бактериемии — это грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и грамотрицательная *Escherichia coli* (*E. coli*) [1, 2]. Четверть всех случаев септицемии вызывает *E. coli*, а 12% *S. aureus*.

S. aureus (золотистый стафилококк) — грамположительный кокк, обычно присутствующий в носовой полости у 20–30% и на коже у 5–10% здоровых людей. Однако он может вызывать инфекционные заболевания кожи, такие как фурункулы и карбункулы. *S. aureus* часто служит причиной хирургической и раневой инфекций; он идентифицируется как возбудитель более чем в 80% случаев остеомиелита и септического артрита. Чаще всего бактериемия, вызванная *S. aureus*, начинается с инфицирования ран или внутривенных катетеров. Примерно в 10% случаев виновником становятся штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину и родственным ему антибиотикам [4] — MRSA.

Правительство Великобритании 10 лет назад инициировало мероприятия [3], направленные на снижение случаев госпитальной инфекции, вызванной *S. aureus*, устойчивым к метициллину. В результате этого заболеваемость снизилась с 7700 в 2003 г. до 1100 в 2011 г. [4]. Если принять количество случаев септицемии, вызванной *S. aureus*, за 100%, то за этот период доля инфекций, причиной которых были штаммы, устойчивые к метициллину, снизилась с 40% до 10%.

E. coli (кишечная палочка) — это компонент нормальной бактериальной флоры человека; многие случаи бактериемии, ассоциируемые с этим возбудителем, происходят в результате травмы или болезни абдоминальной области и поступления бактерий из желудочно-кишечного тракта в кровь. В частности, операции на органах пищеварения повышают риск развития бактериемии вследствие инвазии *E. coli*. Поскольку *E. coli* вызывает также многие заболевания мочеполового тракта, источником соответствующей бактериемии служат мочевые пути, особенно их верхние отделы. В последние годы количество случаев септицемии, вызванной *E. coli*, постоянно растет. Чтобы понять причины такого роста и успешно бороться с этой инфекцией, в 2011 г. была введена обязательная регистрация каждого случая. Обязательной регистрации подлежит также каждый случай септицемии, вызванной *S. aureus*. Она была введена примерно 10 лет назад.

Основная причина остальных 70% случаев бактериемии — более 150 видов бактерий. Большинство из них встречаются редко, но на перечисленные ниже, более распространенные виды приходится 30% случаев бактериемии. Это *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitides*, разные виды энтерококков, клебсиелл, протейса.

Streptococcus pneumonia

Это грамположительные кокки, которые могут колонизировать носовую и ротовую полости здоровых людей, но в то же время являются наиболее распространенными бактериальными возбудителями инфекции нижних дыхательных путей — пневмонии. В 2–5% случаев этот вид бактерий становится причиной развития бактериемии, чаще в результате их попадания в кровь из дыхательных путей у пациентов с пневмококковой пневмонией.

Staphylococcus epidermis

Это наиболее важный вид из группы стафилококковых бактерий, которых называют коагулазонегативными стафилококками. Как и все другие виды этой группы, *S. epidermis* в избытке присутствует на коже и в носовой полости здоровых людей, что и объясняет частую контаминацию крови этим микроорганизмом. Чаще всего этот стафилококк вызывает бактериемию у иммунокомпрометированных больных, которые подверглись инвазивным процедурам (например, внутривенной катетеризации). Эта разновидность бактериемии всегда носит нозокомиальный (госпитальный) характер.

Pseudomonas aeruginosa

Это грамотрицательная бацилла. Псевдомонады — обычный компонент окружающей среды, который быстро размножается на влажной поверхности и может загрязнять воздух, различные поверхности и оборудование больниц. В большинстве случаев бактериемия связана с инфицированием мочевых или венозных катетеров, так что это обычно нозокомиальная инфекция.

Энтерококки

Это грамположительные кокки, обычно населяющие желудочно-кишечный тракт. В клиническом отношении наиболее значимы виды *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, которые могут вызывать абдоминальные инфекции (например, перитонит) и инфекции мочевыделительного тракта. Попадание такой инфекции в кровь может происходить у очень истощенных пациентов.

Klebsiella spp. и *Proteus* spp.

Как правило, клебсиеллы и протеи — возбудители инфекций мочевых путей и значительно реже — нижних дыхательных путей (пневмонии). Бактериемия развивается обычно как результат инфицирования мочеполового тракта или ран.

Neisseria meningitidis

Это грамотрицательные диплококки, колонизирующие носоглотку без какого-либо вреда примерно у 20% популяции. Тем не менее это наиболее частый возбудитель бактериального менингита (инфекция ЦНС). В случае менингококкового менингита возбудитель попадает из носоглотки через кровь в мозговые оболочки и, следовательно, может быть изолирован из крови. Это инфекция организованных коллективов, особенно детских и молодежных.

Грибы-возбудители

Грибы оказываются возбудителями инфекций крови менее чем в 2% случаев [3]. Почти всегда у таких больных тяжелый иммунодефицит. Чаще всего причиной развития фунгемии становится *Candida albicans* (кандида), присутствующий в небольших количествах на коже здорового человека. Этот грибок вызывает также кандидозы кожи, ногтей и влагалища.

Последствия бактериемии

Симптоматические и потенциально жизнеугрожающие последствия бактериемии и фунгемии возникают по большей части не из-за инвазии как таковой, а благодаря дезоргани-

зации нормального физиологического ответа на инфекцию, который описан выше. Как это происходит, известно лишь в общих чертах и в последнее время интенсивно изучается [5, 6]. Клинически это проявляется сепсисом, который быстро прогрессирует до тяжелой стадии, септического шока и смерти. Для понимания клинического значения бактериемии необходимо ориентироваться в следующих понятиях:

- синдром системного воспалительного ответа (SIRS);
- сепсис;
- тяжелый сепсис;
- шок.

Синдром системного воспалительного ответа (SIRS)

Воспаление — нормальная защитная реакция на повреждение, которая обеспечивает ограничение и разрешение патологического процесса (излечение). У здорового человека воспалительный ответ ограничивается местом повреждения и тонко регулируется при помощи выработки противовоспалительных компонентов. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) — это патологический воспалительный ответ, который происходит в органах и тканях, удаленных от места повреждения. Таким образом, это неадекватное и пагубное для организма состояние. SIRS может быть вызван любым серьезным нарушением здоровья — тяжелой травмой или массивным хирургическим вмешательством; родами; такими болезнями, как острый панкреатит, которые ассоциируются с обширными повреждениями тканей; инфекциями. Диагноз SIRS ставят, если у пациента обнаруживают по крайней мере два из приведенных патологических симптомов системного воспаления:

- высокая или низкая температура > 38 °C или < 36 °C;
- тахикардия ЧСС > 90 уд. в 1 мин;
- гипервентиляция частота дыхания > 20 в 1 мин или PCO_2 > 4,2 кПА;
- повышенное или сниженное количество лейкоцитов в крови > $12 \times 10^9/л$ или < $4,0 \times 10^9/л$.

Сепсис

Сепсис определяют как инфекцию при SIRS. Таким образом, обнаружение бактериемии у больного с двумя или более признаками SIRS означает наличие сепсиса. Поскольку бактериемия — это системная инфекция, при которой кровь становится источником формирования системного воспалительного ответа, она обычно сопровождается сепсисом. Однако наличия бактериемии недостаточно для подтверждения диагноза сепсиса. Теперь уже ясно, что инфекция, откуда бы она ни исходила, может привести к развитию SIRS, так что диагноз может быть поставлен, даже если кровь стерильна, но где-то в организме развивается инфекция, ассоциирующаяся с системным воспалением. Термин «септицемия» (бактериальная инфекция крови) часто используется как синоним сепсиса, но так как сепсис может развиваться и в отсутствие инфекции крови, эти понятия нельзя считать синонимичными. Из-за этой путаницы эксперты не рекомендуют пользоваться термином «септицемия».

Тяжелый сепсис

Нарушенный ответ на инфицирование в виде сепсиса ассоциируется с высвобождением в организме-хозяине биологически активных химических веществ (цитокинов) в кровь из множества клеток, участвующих в иммунных реакциях. Неконтролируемые провоспалительные цитокины вызывают повреждение эндотелиальных клеток микрососудистого русла, вызывая просачивание жидкости из капилляров в интерстициальное пространство, гиповолемию и снижение артериального давления (гипотензию). Избыточное воспаление и повреждение эндотелия активируют каскад свертывания крови и тромбоциты и, соответственно, развитие прокоагулянтного состояния, при котором внутри капилляров начинают формироваться микротромбы (маленькие кровяные сгустки). Нарушенный свертывающий каскад наряду со сниженным артериальным давлением, микротромбозом и повреждением эндотелия сочетаются с замедлением кровотока в микрососудах. Это приводит к дефициту кислорода в тканях, который жизненно необходим клеткам, и к прогрессированию ишеми-

ческого повреждения тканей, вплоть до органной дисфункции. Именно органную дисфункцию называют тяжелым сепсисом.

Прогрессирование до состояния тяжелого сепсиса непредсказуемо и происходит примерно в 30% случаев сепсиса, но может быть предотвращено при раннем распознавании и незамедлительной антибиотикотерапии. Тяжелый сепсис — это сепсис с очевидной органной дисфункцией, гипотензией или ограниченной перфузией тканей. Повреждение микрососудов может распространяться на несколько или даже на все органы системы.

Септический шок

Наиболее тяжелое проявление сепсиса — это септический шок, характеризующийся острым нарушением циркуляции крови и персистирующей гипотензией (систолическое АД < 90 мм рт. ст.) несмотря на адекватное восполнение жидкости. Снижение перфузии тканей может приводить к развитию мультиорганной недостаточности и смерти.

Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок — это не отдельные состояния, а скорее ступени непрерывного утяжеления процесса, называемого патологическим системным ответом на бактериальную инфекцию. У пациентов с бактериемией или фунгемией может обнаруживаться любая из этих стадий. Тяжесть состояния находит отражение в показателе смертности: при сепсисе он составляет 25%, тяжелом сепсисе — 40, септическом шоке — 60% [7]. Сепсис остается наиболее частой причиной летального исхода в отделениях интенсивной терапии. В Великобритании от сепсиса умирают примерно 37 000 человек в год.

Благодаря совместным усилиям специалистов отделений интенсивной терапии всего мира в 2004 г. была начата кампания по борьбе с сепсисом. В ходе этой кампании были подготовлены специальные руководства, направленные на снижение смертности от сепсиса [8]. В них предложен оптимальный комплекс лечебных мероприятий (включающий посев крови и другие лабораторные анализы), который теперь выполняется медицинским персоналом отделений неотложной помощи и интенсивной терапии [9].

Сводка общих симптомов бактериемии

Инфекции, вызываемые бактериями разных видов, могут иметь разные проявления. Но существуют и общие симптомы:

- лихорадка (температура $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- дрожь (озноб);
- тахикардия (ЧСС > 95 уд. в 1 мин);
- увеличенная частота дыхания;
- измененное сознание (спутанность, помрачение);
- гипотензия (пониженное АД).

Объективные признаки и симптомы, ассоциирующиеся с органной дисфункцией:

- желтуха (вовлечение печени);
- склонность к кровотечениям — гемorragии (дефекты системы свертывания);
- снижение диуреза (вовлечение почек);
- цианоз — уменьшение PO_2 (вовлечение дыхательной системы).

ПРИНЦИПЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

Главная цель лаборатории — определить, содержит ли кровь пациента бактерии. Подтвердить или исключить бактериемию только просмотром пробы крови под микроскопом невозможно, так как в ней нет достаточного количества бактерий. Вместо этого можно размножить бактерии в жидкой питательной среде, которая содержит все компоненты, необходимые для их роста. Культуральная среда, в которую внесен образец крови, инкубируется при температуре $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$, оптимальной для роста микроорганизмов, до момента, когда рост становится видимым. Обычно это занимает 6–18 ч, но может длиться несколько дней в случае медленно растущих видов. На практике, если нет очевидного роста бактерий через три дня инкубации, считается маловероятным, что культура (а значит, и образец крови, добавленный в культуральную среду) содержит бактерии. Однако за культурой продолжают наблюдать, так как в ней могут присутствовать медленно растущие виды.

Как только обнаруживают видимый рост бактерий, культуру, обогащенную бактериями, окрашивают и исследуют под микроскопом. Это первый шаг в идентификации вида микроорганизмов, присутствующего в крови (грамположительные или грамотрицательные кокки, палочки и т. д.). Более точная идентификация требует посева жидкой культуры на плотную среду в чашке Петри. При этом можно видеть рост колоний бактерий, каждая из которых развивается в результате размножения одной бактериальной клетки. Образец из одной колонии затем проводится через химические тесты, которые позволяют окончательно определить вид микроорганизма.

Выделив и идентифицировав вид бактерий, присутствующих в культуре, необходимо определить их чувствительность к антибиотикам. Это нужно для того, чтобы выяснить, какой из них будет наиболее эффективным.

Бактериemia и фунгемиа — потенциально угрожающие жизни состояния, которые требуют немедленной антибиотикотерапии. Поэтому лечение начинают, не дожидаясь ответа из лаборатории, учитывая клиническую картину заболевания. Однако когда лабораторное заключение получено, особенно результаты проверки чувствительности (обычно через 3 дня), антибиотик может быть заменен, если это необходимо.

Взятие образца крови

Цель

Поместить образец крови пациента в бутылку с культуральной средой так, чтобы избежать *любого* бактериального загрязнения (из окружающей среды, с рук персонала или с кожи больного).

Время взятия пробы

Кровь для посева нужно взять до начала лечения антибиотиками, так как они могут отсрочить или предотвратить рост бактерий, что вызовет ложноотрицательный результат. У больных с перемежающейся лихорадкой кровь следует брать, когда температура повышается или сразу после прохождения

пика температуры, если это возможно. В это время количество бактерий в крови максимально. Многие лаборатории рекомендуют брать второй образец крови не позднее чем через 1 ч после первого, чтобы повысить шансы обнаружения бактерий и различить истинную бактериемию (бактерии будут присутствовать в обоих образцах) от бактериального загрязнения.

Посуда для культивирования крови

Кровь следует собирать в специальные бутылки с культуральной средой. Выпускается несколько их разновидностей. Все они содержат жидкую смесь питательных веществ, необходимых для роста бактерий. Большинство лабораторий предоставляет два вида бутылок с культуральными средами для посева крови. Первая содержит кислород над жидкой средой, что необходимо для роста аэробных бактерий (которым требуется кислород). Вторая содержит смесь газов без кислорода для культивирования анаэробных бактерий (которые растут только при отсутствии кислорода). Образец крови следует внести в обе бутылки.

Необходимый объем крови

У пациента с бактериемией может быть всего одна микробная клетка в 1 мл крови, поэтому при недостаточном количестве крови, внесенной в бутылку с культуральной средой, можно получить ложноотрицательный результат. Парадоксально, но ложноотрицательный результат может быть получен и тогда, когда в культуральную среду внесено слишком много крови. Это происходит из-за того, что кровь продолжает оказывать бактерицидное действие в культуре, если не разводится в достаточной степени культуральной средой. Нужно искать компромисс между слишком малым объемом крови, где недостаточно бактерий, и слишком большим объемом, который может снизить эффект разведения крови культуральной средой. В среднем оптимально разведение крови культуральной средой в соотношении 1 : 10, но требуемый объем (обычно 5–10 мл) зависит от того, какая культуральная среда используется. Очень важно, чтобы в каждую бутылку было внесено не меньше крови, чем требует местная бактериологическая лаборатория.

Техника

Необходимо придерживаться асептической техники, чтобы исключить бактериальное загрязнение культуры. Если образец взят правильно, в бутылку с культуральной средой попадет только тот микроорганизм, который находится в крови пациента.

- Кровь следует брать из периферической вены, но никогда не использовать для этого постоянный катетер, который может быть загрязнен бактериями.
- Процедуру нужно проводить в стерильных перчатках или чисто вымытыми руками. Место венопункции необходимо смазать 2% -м раствором йода или другим подходящим антисептиком. Через 1–2 мин йод следует удалить 70% -м спиртом и убедиться, что кожа сухая. Крышка бутылки с культуральной средой, куда вносят образец крови, тоже должна быть дезинфицирована.
- Кровь берут стерильным шприцем и иглой, стараясь не прикасаться руками к месту пункции.
- Кровь вносят в бутылку с культуральной средой через закрывающую ее резиновую пробку. Никогда не снимайте пробку с бутылки! Это может привести к ее загрязнению бактериями из окружающей среды.
- Если кровь берут сразу для выполнения нескольких анализов, то сначала заполняют бутылку с культуральной средой, чтобы предотвратить попадание посторонних бактерий с другой лабораторной посуды.
- Культура крови должна быть снабжена этикеткой с данными о пациенте и вместе с сопроводительной карточкой без задержки послана в лабораторию. Если кровь берут, когда работа лаборатории закончена, бутылки следует поместить в термостат при температуре +37 °С, чтобы мог начаться рост бактерий. Важно привести в сопроводительной карточке основные клинические данные и сведения о терапии антибиотиками, если она проводилась до взятия крови.

Лабораторное заключение о результатах посева крови

Промежуточные заключения при наблюдении за культурой крови обычно выдаются ежедневно. Окончательный ответ включает идентификацию вида бактерий, выделенных из культуры, наряду со сведениями о чувствительности или устойчивости этого вида к антибиотикам.

Результаты посева крови распределяются на следующие группы:

- нет роста бактерий;
- чистый рост;
- смешанный рост.

Отсутствие роста бактерий

Это нормальный результат, который получают, если кровь пациента стерильна. Прежде чем интерпретировать результат таким образом, важно учесть возможность, что он ложноотрицательный, т. е. у пациента есть бактериемия, но ее не удалось выявить с помощью этого теста. Причины ложноотрицательного результата могут быть следующие:

- недостаточно крови добавлено в культуральную среду;
- лечение антибиотиками было начато до взятия крови;
- инкубационный период недостаточен для роста редких медленно растущих видов.

Чистый рост бактерий

Это значит, что наблюдается рост единственного вида бактерий (*E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и т. п.), которые были выделены из культуры. Такой результат следует ожидать, если у пациента сепсис. Однако примерно в 10–20% случаев выделенные бактерии происходят не из крови пациента, а попадают в культуральную среду вследствие нарушения правил асептики при взятии образца крови. Так как все виды бакте-

рий могут быть возбудителями септицемии, иногда трудно решить, является чистый рост результатом бактериального загрязнения (ложноположительный результат) или отражает наличие септицемии (положительный результат).

Чтобы проиллюстрировать это, предположим, что при посеве крови выделен *S. epidermis*. Этот микроорганизм, в норме присутствующий на коже каждого из нас, легко мог попасть в культуральную среду с кожи пациента или с рук персонала в процессе взятия крови. Действительно, *S. epidermis* наиболее часто загрязняет культуру крови. В то же время он служит распространенной причиной септицемии у пациентов с инфицированным внутривенным катетером. Он также вызывает эндокардит у больных, перенесших операции на сердце. Его обнаружение может означать загрязнение, но в некоторых случаях может иметь клиническое значение.

Именно такие бактерии, как *S. epidermis*, которые входят в состав нормальной микрофлоры человека, чаще всего загрязняют культуру крови. Чистый рост любого микроорганизма в культуре крови более вероятно отражает наличие септицемии, чем бактериальное загрязнение, если тот же микроорганизм был выделен:

- у пациента и из какого-либо другого очага инфекции;
- при повторном взятии образца крови.

Смешанный рост

Этот результат указывает, что из культуры крови было выделено более одного вида бактерий. Инфицирование крови более чем одним видом бактерий случается редко. Смешанный рост бактерий, как правило, подтверждает загрязнения культуральной среды, особенно если изолированные виды бактерий относятся к обычным контаминантам. Интерпретация результатов может оказаться затруднительной, и часто требуется помощь эксперта-микробиолога.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 29

До вечера накануне поступления в больницу 18-летний Кевин Томас был здоровым спортивным студентом. В тот вечер он рано лег спать, жалуясь на головную боль и озноб. На следующее утро его мать (медсестра) зашла проведать сына. Было ясно, что у него очень высокая температура, и он серьезно болен. Ночью у него была рвота. Миссис Томас была так встревожена, что привезла его прямо в больницу, где она работала, полагая, что у сына может быть менингит. При приеме в больницу температура Кевина была 40 °С, частота сердечных сокращений 126 в минуту, он становился все более сонливым. На ногах была замечена сыпь. Для проведения различных анализов, в том числе и для посева, была взята кровь. Из-за быстро ухудшающегося состояния больного были назначены внутривенно антибиотики широкого спектра действия, его поместили в палату интенсивной терапии. На следующий день было получено лабораторное заключение о выделении из культуры крови грамотрицательных бактерий, которые были идентифицированы как *N. meningitidis*.

ВОПРОСЫ

1. Какой был установлен диагноз?
2. Какие другие заболевания вызывает микроорганизм, выделенный из крови Кевина?
3. Возможно ли обнаружение этого микроорганизма у здоровых людей?

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 29

1. Кевин болен менингококкемией, опасной для жизни инфекционной болезнью, которую вызывает *N. meningitidis*. Диагноз сепсиса ставится на основании присутствия двух элементов — инфекции и системного воспаления. В пользу системного воспаления свидетельствуют повышенная температура тела и увеличенная частота сердечных сокращений, а в пользу инфекции — положительные результаты посева крови (бактериemia).
2. Этот же микроорганизм — один из трех возбудителей, вызывающих бактериальный менингит (два другие микроорганизма — *H. influenzae* и *S. pneumoniae*). Если возбудитель *N. meningitidis*, состояние называется менингококковым менингитом. Как правило, менингококковый менингит

Окончание см. на след. стр.

Окончание

и менингококковая инфекция крови одновременно присутствуют у одного и того же больного, но в последние годы отмечено увеличение количества больных, у которых инфекция ограничена кровью и которые, как Кевин, не имеют менингита.

3. Да. *N. meningitidis* находится в полости носа и глотки примерно у 10–20% населения.

Цитируемая литература

1. Luzzaro, F., Ortisi, G., Larosa, M. et al. (2011) Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing blood stream infections: results of the OASIS multicenter study, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **69**: 363–9.
2. Health Protection Agency (2012) Polymicrobial bacteraemias and fungaemias in England, Wales and Northern Ireland: 2010, доступно по ссылке: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317132423063
3. Department of Health (2010) The Health and Social Care Act 2008 Code of Practice on the prevention and control of infections and related guidance, Dept of Health, доступно по ссылке: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_123923.pdf
4. Health Protection Agency (2012) Quarterly Analysis: Mandatory MRSA, MSSA and *E. coli* bacteraemia and CDI in England (up to October–December 2011), Health Protection Agency, доступно по ссылке: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/13171331482973
5. Fry, D. (2012) Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues, *The American Surgeon*, **78**: 1–8.
6. Vincent, J., Martinez, E. and Silva, E. (2009) Evolving concepts in sepsis, *Crit. Care Clin.*, **25**: 665–75.
7. Alberti, C., Brun-Buisson, C., Sergey, V. et al. (2003) Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically infected patients, *Am. J. Crit. Care Med.*, **168**: 77–84.
8. Dellinger, R., Levy, M., Carlet, J. et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Crit. Care Med.*, **36**: 296–327.
9. Aitken, L., Williams, G., Harvey, M. et al. (2011) Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines, *Crit. Care Med.*, **39**: 1800–18.

Дополнительная литература

- Gould, D. and Brooker, C. (2008) *Infection Prevention and Control Applied Microbiology for Healthcare* (2nd edn), Palgrave Macmillan.
- Nelson, D., LeMaster, T., Plost, G. et al. (2009) Recognizing sepsis in the adult patient, *Am. J. Nursing*, **109**: 40–45.
- Oakley, C. and Chowdhury, C. (2010) Benefits of a network approach to managing neutropaenic sepsis, *Cancer Nursing Practice*, **9**: 17–21.
- Pomeroy, M. (2009) A patient with sepsis: an evaluation of care, *Emergency Nurse*, **17**: 12–17.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2012) Bacterial sepsis in pregnancy (Green-top guideline No. 64a), RCOG, доступно по ссылке: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/25.4.12GTG64a.pdf>
- Sriskandan, S. (2011) Severe peripartum sepsis, *J. R. Coll. Physicians. Edin.*, **41**: 339–46.
- Steen, C. (2009) Developments in the management of patients with sepsis, *Nursing Standard*, **23**: 48–55.
- Williams E. (2006) Taking blood for culture. *Br. J. Hosp. Med.* **67**(2): M22–23.
- Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / Под ред. проф. Карпищенко А. И. — СПб.: Интермедика, 2001. — 544 с.

Глава 23. Скрининг заболеваний у новорожденных

Основные вопросы

- Скрининг заболеваний. Общие положения
- Цели и организация программы скрининга наследственных заболеваний у новорожденных методом «капли крови»
- Получение капельных образцов крови
- Роль лаборатории в программе скрининга наследственных заболеваний у новорожденных методом «капли крови»

Эта глава посвящена анализам крови, которые в Великобритании делают всем новорожденным детям с согласия их родителей. Таким образом, из всех лабораторных тестов они проводятся чаще всего. Для этих тестов, объединенных названием «скрининг капельных образцов крови новорожденных» (прежнее название «тест Гатри»), требуется однократный забор крови из пятки ребенка в возрасте 5–8 дней. Забор крови осуществляет акушерка или патронажная сестра, нанося капли крови на специальную фильтровальную бумагу, которая входит в так называемую «капельную» карту новорожденного. Эта карта отсылается в одну из 20 специализированных лабораторий, расположенных в различных районах Великобритании. Основная задача этих лабораторий — выявление детей, подверженных высокому риску или страдающих одной из пяти редких, но весьма серьезных наследственных болезней. Это фенилкетонурия (ФКУ), врожденный гипотиреоз

(ВГ), кистозный фиброз (КФ), дефицит ацилКоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи (ДЖАСД) и серповидноклеточная болезнь (СКБ). Ранняя диагностика и лечение облегчают течение этих заболеваний и иногда спасают жизнь новорожденным.

В этой главе мы по очереди рассмотрим все эти заболевания, а также лабораторные тесты, которые помогают их обнаружить, но вначале необходимо обсудить общие вопросы скрининга и национальные скрининговые программы.

СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ СКРИНИНГОВЫЕ ПРОГРАММЫ

Скрининговые тесты предназначены для того, чтобы выявить среди здоровых людей тех, кто подвержен высокому риску какого-либо заболевания. Такие тесты не направлены на то, чтобы обнаружить определенное заболевание; это предмет диагностического процесса, который обычно требует больших затрат и не всегда может быть применен к большому количеству людей. Ценность любого эффективного скринингового теста состоит в том, что он относительно прост, дешев и помогает исключить подавляющее большинство лиц, не подверженных высокому риску того заболевания, на выявление которого он направлен. Таким образом, лишь небольшое число людей, прошедших скрининг, будут нуждаться в более дорогостоящей комплексной лабораторной и клинической диагностике, которая подтвердит или исключит соответствующее заболевание.

Проводить скрининг заболевания целесообразно лишь в том случае, если его раннее выявление приводит к более благоприятному исходу. Если эффективное лечение отсутствует или раннее начало лечения не принесет пользы, ценность информации о наличии болезни будет весьма сомнительной и может даже повредить.

Проведение скрининга имеет еще и этический аспект, так как люди, не страдающие определенным заболеванием (подавляющее большинство), подвергаются процедуре, которая непосредственно не влияет на улучшение их здоровья. Напротив, те лица, у которых скрининговый тест положителен, должны пройти дополнительные обследования, а информа-

Таблица 23.1. Скрининговые программы NHS (Национальной службы здравоохранения) Великобритании

Скрининговая программа	Кто подлежит скринингу (частота)	Заболевание, подлежащее скринингу	Метод скрининга
По выявлению наследственных нарушений у новорожденных методом «капли крови»	Все новорожденные в возрасте 5–8 дней (один раз)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Фенилкетонурия (ФКУ), врожденный гипотиреоз (ВГ), кистозный фиброз (КФ) ■ Дефицит ацилКоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи (ДКАСД) и серповидноклеточная болезнь (СКБ) 	Анализ крови
По оценке слуха у новорожденных	Все новорожденные в возрасте до двух недель (один раз)	Нарушения слуха	Регистрация отоакустической эмиссии
По физикальному обследованию новорожденных	Все новорожденные в течение 72 ч после рождения и повторно в возрасте 6–8 недель	<ul style="list-style-type: none"> ■ Врожденные болезни сердца ■ Дисплазия тазобедренных суставов ■ Катаракта ■ Крипторхизм 	Тщательный врачебный осмотр от макушки до пяток
По выявлению болезни Дауна и аномалий плода	Все беременные в 1–2 триместре	<ul style="list-style-type: none"> ■ Синдром Дауна ■ Аномалии плода 	Анализ крови и УЗИ

Продолжение табл. 23.1 см. на след. стр.

Продолжение табл. 23.1

Скрининговая программа	Кто подлежит скринингу (частота)	Заболевание, подлежащее скринингу	Метод скрининга
По выявлению инфекций у беременных	Все беременные при первом посещении акушера-гинеколога (один раз)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гепатит В ■ ВИЧ ■ Сифилис ■ Иммунный статус по краснухе 	Анализ крови
По антенатальному выявлению серповидноклеточной болезни и талассемии	Все беременные к 10 неделе и, если необходимо, их мужа	<ul style="list-style-type: none"> ■ Серповидные клетки ■ Признаки талассемии 	Анализ крови и УЗИ
По выявлению диабетической ретинопатии	Все больные диабетом в возрасте 12 лет и старше (каждый год)	Диабетическая ретинопатия	Исследование глазного дна с помощью цифровой медицинской видеокамеры
По выявлению аневризм брюшной аорты	Все мужчины старше 65 лет (один раз)	Аневризма брюшной аорты	УЗИ брюшной полости
По раннему выявлению рака молочной железы	Все женщины в возрасте 50–70 лет (каждые 3 года)	Рак молочных желез	Цифровая маммография (рентгенография с низкой дозой облучения)

Окончание табл. 23.1 см. на след. стр.

Окончание табл. 23.1

Скрининговая программа	Кто подлежит скринингу (частота)	Заболевание, подлежащее скринингу	Метод скрининга
По выявлению рака кишечника	Все в возрасте 60–69 лет (каждые 2 года)	Рак толстой и прямой кишки	Определение крови в фекалиях (скрытая кровь)
По раннему выявлению рака шейки матки	Все женщины в возрасте 25–49 лет каждые 3 года; в возрасте 50–65 лет каждые 5 лет	Рак шейки матки	Анализ мазков из шейки матки (гл. 24)

ция о том, что они, возможно, больны, может стать причиной сильного беспокойства. Однако при любом скрининге польза для тех, кто болен, перевешивает потенциальный ущерб, приносимый тем, кто здоров.

Ни одна скрининговая процедура не является абсолютно надежной. В силу многих причин, которых иногда можно избежать, а иногда нельзя, результаты скринингового теста могут быть отрицательными у больных и положительными у здоровых лиц. Оба варианта могут иметь плохие последствия, поэтому национальные скрининговые программы постоянно обновляются на основе новейших исследований, которые позволяют свести к минимуму число ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Значительная стоимость национальных скрининговых программ и другие причины ограничивают их применение. В настоящее время проводится скрининг лишь небольшого числа заболеваний, хотя за последние годы их список увеличился и дальнейшее его расширение служит предметом постоянного внимания. В табл. 23.1 приведен перечень национальных скрининговых программ, работающих в Великобритании.

Лабораторные тесты необязательно участвуют в процессе скрининга, однако клинические лаборатории играют важную роль в 6 из 11 программ, включая две, которые обсуждаются в этой книге, — скрининг рака шейки матки (гл. 24) и скрининг наследственных заболеваний новорожденных.

Скрининговая программа по выявлению наследственных заболеваний у новорожденных методом «капли крови». Получение образцов крови

Эффективность этой программы, как и других национальных скрининговых программ, зависит от совместных усилий работников здравоохранения, которые определяют стандарты качества и время, необходимое для каждого этапа этого сложного процесса. Стандарты этой программы требуют, чтобы лаборатории выполняли все скрининговые тесты, в том числе повторные, если это необходимо, в течение 4 дней после получения образца крови. При получении положительного результата скринингового теста сотрудник лаборатории обязан в тот же день информировать координационную группу местного

лечебного учреждения по телефону. Координационная группа обязана организовать срочное (в идеале — на следующий день) посещение лечебного учреждения семьей больного ребенка для проведения диагностических процедур и консультирования. Диагноз должен быть подтвержден в течение нескольких дней в соответствии с определенным протоколом. При соблюдении этих стандартов ребенка, у которого выявили то или иное заболевание, начинают лечить в возрасте от 2 до 4 недель. Из-за задержки начала лечения у детей могут развиваться необратимые изменения, приводящие к инвалидности.

Первый шаг в процессе скрининга — взятие образца крови, которое проводит акушерка или патронажная сестра после получения информированного согласия родителей. Стандартные действия описаны в специальных инструкциях [1], выдержки из которых приводятся ниже.

- Забор крови осуществляется на 5 день, в исключительных случаях между 5 и 8 днями жизни (нулевым днем считают день рождения).
- Во время забора крови в специальную карту должна быть внесена детальная информация о ребенке (рис. 23.1). Особенно важно вписать идентификационный номер ребенка (NHS). Лаборатория не может принять образец крови, если этот номер или другая важная информация отсутствует.
- Пятка ребенка, из которой берут кровь, должна быть абсолютно чистой и сухой, так как фекалии содержат большое количество трипсина — вещества, которое определяют в крови при скрининге кистозного фиброза. Поэтому загрязнение крови фекалиями может привести к получению ложноположительного результата.
- Для взятия образца крови следует использовать автоматический пенетратор, который проникает на глубину не более 2 мм. Укол делают в нижнюю (подошвенную) поверхность пятки, а не в заднюю, где можно задеть пяточную кость.
- Необходимо правильно нанести на каждый кружок на карте по одной капле крови. Для этого нужно, чтобы кровь вытекала свободно, без давления. Карту не следует прижимать к коже, кровь должна капать на бумагу, полностью пропитывая каждый кружок. Недостаточное количество крови в виде нескольких мелких капель в пределах каж-

СКРИНИНГОВЫЙ ТЕСТ КРОВИ НОВОРОЖДЕННОГО

Идентификационный номер ребенка (NHS)

Фамилия			
Имя			
Почтовый адрес			
Почтовый индекс		Пол	М Ж
Фамилия семейного врача	Полное имя матери		
Адрес семейного врача	Дата рождения матери		
Номер семейного врача	Идентификационный номер матери		
РСТ	Телефоны родителей		
Роддом	Девичья фамилия		
	Тел. проводящего забор крови		

NHS

Дата забора крови

Д	Д	М	М	Г	Г
---	---	---	---	---	---

Повторный

Проводилось ли переливание крови

Если да, дата последней процедуры

Д	Д	М	М	Г	Г
---	---	---	---	---	---

Находится ли в стационаре

Да нет

Если да, название больницы и номер палаты

Да нет

SN 0900394801

SN 0900394801

Годен до 12-2012

1 2 3 4

Каплю крови сюда

Подпись (фамилия) _____

Рис. 23.1. «Каплевая» карта новорожденного

дого кружка может стать причиной отказа лаборатории принять такой образец в работу. Избыточное количество крови, когда капли перекрывают друг друга, может стать причиной ошибочного результата.

- Прежде чем поместить образец в пластиковый пакет, нужно убедиться, что кровь полностью высохла. Затем карту и образец помещают в почтовый конверт и в тот же день отсылают в лабораторию. Стандарты требуют, чтобы образец попал в лабораторию не позднее трех дней с момента взятия крови.
- Переливание крови, проведенное до взятия образца для анализа, может повлиять на результаты скринингового теста на СКБ. Разумеется, это касается только новорожденных, которые были помещены в палаты интенсивной терапии вследствие заболеваний, и недоношенных детей. У этих детей забор крови для скрининга следует проводить при поступлении в палаты интенсивной терапии, имея в виду, что им может понадобиться переливание крови до достижения ими возраста 5 дней. Такие образцы помечаются как «предтрансфузионные» и отсылаются в лабораторию вместе с образцами, полученным в определенное стандартами время, если было проведено переливание крови. Если переливание крови не проводилось, «предтрансфузионные» образцы в лабораторию не посылают. Важно указывать в карте все случаи гемотрансфузий.

Заболевания, выявляемые методом «капли крови»

Фенилкетонурия (ФКУ)

Это наследственное нарушение обмена аминокислот, в частности фенилаланина (ФА) [2]. Оно встречается примерно у одного из 10 000 младенцев, а так как в Великобритании количество новорожденных в год составляет 800 000, ежегодно рождается 80 детей с этим нарушением.

Аминокислоты (их всего 23) служат строительным материалом для белков. Некоторые аминокислоты, в том числе фенилаланин, не синтезируются в организме и должны поступать с пищей. Они называются незаменимыми аминокислотами. Мы получаем фенилаланин только с пищей, содержащей белки. Тирозин — это аминокислота, которая может синтези-

роваться в организме; она заменимая. В организме тирозин образуется из фенилаланина. Эти аминокислоты сходны по химической структуре.

Превращение фенилаланина в тирозин происходит в клетках печени. Эта биохимическая реакция зависит от фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ). У больных ФКУ есть один из множества возможных наследственных дефектов (мутаций) гена, кодирующего синтез ФАГ. Это проявляется отсутствием или снижением активности ФАГ (в зависимости от конкретной мутации), а следовательно, отсутствием превращения фенилаланина в тирозин или нарушениями интенсивности этого процесса.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что ребенок должен унаследовать две копии мутантного гена ФАГ — по одному от каждого родителя. Тот, кто унаследовал одну копию мутантного гена, будет здоровым носителем заболевания. Если оба родителя носители такого гена, существует один шанс из четырех, что их ребенок родится больным ФКУ.

Вследствие такого генетического дефекта фенилаланин накапливается в крови и тканях. Некоторое его количество превращается в вещества с общим названием фенилкетоны, которые выводятся с мочой. Присутствие фенилкетонов в моче называется фенилкетонурией, что дало название этому заболеванию и служит его диагностическим признаком. Однако наиболее значительные клинические последствия ФКУ связаны с накоплением фенилаланина в головном мозге. Без лечения, начатого вскоре после рождения, ФКУ приводит к стойкому нарушению функций мозга, в том числе к снижению интеллекта, возникновению судорог и к аутизму. В детстве и подростковом возрасте могут возникнуть нарушения поведения и психиатрические проблемы.

Так как весь фенилаланин поступает в организм с пищей, лечение ФКУ основано на исключении этой аминокислоты из рациона больного ребенка. Введение такой диеты в раннем возрасте предотвращает повреждение ткани мозга и предупреждает развитие почти всех нейрофизиологических проблем, связанных с ФКУ. Такой диеты, бедной белками и почти свободной от фенилаланина, следует строго придерживаться до подросткового возраста, а в идеале — в течение всей

жизни. Ее эффективность необходимо отслеживать с помощью регулярного определения уровня фенилаланина в крови.

Скрининговый тест на ФКУ

Концентрацию фенилаланина (и, если необходимо, тирозина) в крови измеряют с помощью тандемной масс-спектрометрии. Метод позволяет в течение нескольких минут определить содержание этих аминокислот в капельном образце крови. Количество образцов составляет до 600 в день. Такой метод можно использовать и для одновременного определения в образце крови всех аминокислот и многих промежуточных метаболитов, поэтому он является потенциальным инструментом для скрининга других врожденных нарушений обмена веществ, в том числе ДКАСД (см. ниже).

В крови здорового новорожденного ребенка концентрация фенилаланина составляет 50–110 мкмоль/л. При тяжелой «классической» ФКУ концентрация ФА превышает 1000 мкмоль/л, при менее тяжелых формах болезни этот показатель ниже.

Результат скринингового теста считают отрицательным, если при первичном анализе концентрация ФА ниже 200 мкмоль/л. Такая концентрация ФА определяется в подавляющем большинстве образцов, поэтому их исключают из дальнейших исследований. Если концентрация ФА превышает 200 мкмоль/л, образцы подвергаются повторному исследованию, но теперь в них определяют концентрации и ФА, и тирозина. При повторном анализе результат считают отрицательным, если концентрация ФА ниже 240 мкмоль/л независимо от полученных значений концентрации тирозина. Положительным результат считают, если концентрация ФА выше 240 мкмоль/л, а концентрация тирозина ниже 240 мкмоль/л (т. е. она не увеличена). В этом случае у ребенка следует заподозрить наличие фенилкетонурии. Если повышены концентрации и ФА, и тирозина, результат считают отрицательным.

Кистозный фиброз (КФ)

Кистозный фиброз (муковисцидоз) — одно из наиболее серьезных наследственных заболеваний, поражающее одного из 2500 новорожденных. С учетом показателя рождаемости

(800 000 в год) можно сказать, что в Великобритании ежегодно появляется на свет около 300 детей, больных КФ. Наследственный дефект — одна из многих возможных мутаций гена, кодирующего синтез белка, который называется муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (МТРП). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что ребенок должен унаследовать две копии мутантного гена КФ — по одному от каждого родителя. Тот, кто унаследовал одну копию мутантного гена, будет здоровым носителем заболевания. Если оба родителя носители такого гена, существует один шанс из четырех, что их ребенок родится больным КФ. В Великобритании среди представителей европеоидной расы частота носительства мутантного гена МТРП составляет 1 : 25. У представителей других рас этот генетический дефект встречается значительно реже.

Мутации гена МТРП приводят к тому, что белок МТРП либо отсутствует, либо функционирует неполноценно. Этот белок находится на мембране секреторных эпителиальных клеток, образующих железы нашего организма. Его задача — регуляция транспорта ионов (натрия, хлоридов и т. д.) и воды через клеточную мембрану. Эта функция обеспечивает нормальную секреторную активность желез. Так, объем и вязкость слизистого секрета, который выстилает дыхательные пути, зависит от того, как функционирует белок МТРП. При КФ вязкость слизистого секрета повышена, именно по этой причине страдают кишечник, легкие и поджелудочная железа.

Единственный ранний симптом КФ — мекониевая непроходимость, которую обнаруживают лишь у 10–20% новорожденных, больных КФ. Меконий (первородный кал) — это полужидкая субстанция темно-зеленого цвета, которая выделяется из кишечника новорожденного в первые часы жизни. У детей, больных КФ, меконий очень плотный и может закупоривать дистальную часть тонкой кишки. Такая кишечная непроходимость проявляется рвотой и может потребовать хирургического вмешательства.

Дети, больные КФ, отстают в физическом развитии и росте в течение первых месяцев и лет жизни. Это обусловлено тем, что ферменты поджелудочной железы не поступают в достаточном количестве в кишечник из-за вязкости панкреа-

атического сока и закупорки им протоков железы. Вследствие этого в тонкой кишке всасывается недостаточно питательных веществ.

Избыточная вязкость бронхиального секрета не позволяет эпителию эффективно удалять из дыхательных путей бактерии, которые попадают туда с атмосферным воздухом. Это предпосылка для повторных респираторных инфекций и прогрессирующего необратимого поражения легких. Нарушение функции легких служит причиной преждевременной смерти среди взрослых, страдающих КФ.

Пот новорожденных, больных КФ, очень концентрированный (соленый). Хотя этот факт не имеет большого клинического значения, он позволяет подтвердить диагноз КФ, так как в поте можно определить повышенную концентрацию натрия или хлорида.

Хотя КФ остается неизлечимым, лучшее понимание природы этой болезни и более эффективное лечение значительно улучшили качество и продолжительность жизни больных. Когда это заболевание было впервые описано (в 1938 г.), большинство детей, страдающих КФ, умирали в первый год жизни. К середине 1990-х гг. средняя продолжительность жизни больных составила 31 год, а дети, родившиеся в наше время, могут дожить до 50 лет. Немалую роль в этом играют ранняя диагностика и лечение, начатое в первые недели жизни.

Скрининговый тест на КФ

В образцах крови определяют концентрацию трипсина и, если необходимо, проводят анализ ДНК. Трипсин — это пищеварительный фермент, образующийся из трипсиногена поджелудочной железы. Поражением поджелудочной железы обусловлено временное повышение концентрации трипсина в крови новорожденных с КФ. (Так как заболевание прогрессирует, у детей более старшего возраста уровень трипсина падает ниже нормы.) Тест называется «иммунореактивный трипсин» (ИРТ), поскольку трипсин выявляют с помощью иммунологической реакции, в которой используют антитела, реагирующие только с этим веществом.

Нормальное значение ИРТ у здоровых новорожденных — примерно 20 нг/мл, тогда как у больных КФ оно обычно превышает 100 нг/мл. Повышение уровня ИРТ встречается не

только при КФ, поэтому необходимый этап процесса скрининга КФ — анализ ДНК для выявления соответствующих мутаций.

Вначале образцы крови подвергают иммунологическому анализу. Отрицательным считают результат, если ИРТ не превышает 60 нг/мл. Такой уровень трипсина определяется у подавляющего большинства новорожденных, что позволяет исключить их из дальнейшего скрининга. Образцы крови, уровень ИРТ в которых выше 60 нг/мл, подвергают повторному иммунологическому анализу. В этом случае результат считают отрицательным, если оба показателя не превышают 70 нг/мл. Образцы крови с концентрацией ИРТ выше 70 нг/мл подлежат анализу на ДНК. Этот анализ включает определение 30 наиболее часто встречающихся мутаций гена МТРП, которые в совокупности составляют 90–95% всех случаев КФ. Всего этих мутаций более 1600, определять их все нецелесообразно. Результат считают положительным, если выявлено две мутации (по одной от каждого родителя). Если выявлена только одна мутация, это скорее всего указывает на здоровое носительство. Иногда это может означать, что ребенок все же болен КФ, если вторая мутация относится к числу более редких — тех, на которые не проводилось тестирование. Для получения окончательного результата вновь проводят определение концентрации ИРТ. Если ИРТ меньше 120 нг/мл, считают, что «вероятно носительство». Если ИРТ больше 120 нг/мл, считают, что «вероятно наличие КФ». Если анализ ДНК не выявил никаких мутаций, это может означать либо наличие двух редких мутаций (и, значит, заболевание), либо полное отсутствие мутаций (и, значит, отсутствие КФ). В этом случае также измеряют концентрацию ИРТ, к которой применяют описанные выше критерии.

Врожденный гипотиреоз (ВГ)

(Щитовидная железа, ее гормоны, а также гипотиреоз у взрослых описаны в гл. 10.)

ВГ — это состояние, которое встречается у одного из 3500 новорожденных и представляет собой дефицит тиреоидных гормонов [3]. В Великобритании ежегодно рождаются примерно 230 таких детей.

Существует две причины ВГ: нарушение развития щитовидной железы (примерно 80–85% случаев) и наследственный генетический дефект, который проявляется снижением синтеза тиреоидных гормонов (10–15% случаев). Аномалии развития могут быть следующими: полное отсутствие (агенезия) щитовидной железы, уменьшение ее размеров (гипоплазия щитовидной железы) или локализация уменьшенной в размерах железы в необычном месте (эктопия щитовидной железы). Это не наследственные аномалии, они возникают спорадически во время эмбрионального развития по неизвестным еще причинам.

Уменьшение синтеза тиреоидных гормонов происходит в результате нескольких наследственных генетических дефектов. Чаще всего мутации происходят в гене, кодирующем фермент тиреоидную пероксидазу (ТПО), которая необходима для первого этапа синтеза гормонов щитовидной железы, присоединения йода к тирозину (см. гл. 10, рис. 10.2). Вследствие генетического дефекта активность фермента снижается, а следовательно, уменьшается синтез тиреоидных гормонов.

Очень редко ВГ обусловлен не аномалиями развития щитовидной железы и не нарушением синтеза тиреоидных гормонов в нормально развитой железе, а дефектом гипофиза, вследствие чего снижается синтез тиреотропного гормона (ТТГ). Этот гормон необходим для нормального образования гормонов в щитовидной железе. В силу причин, которые скоро станут понятными, скрининговый тест не выявляет детей с этими редкими нарушениями.

Все аномалии, вызывающие ВГ, перманентны и требуют пожизненного лечения. Иногда ВГ бывает временным (транзиторным) и проходит в течение первых месяцев или лет жизни. Транзиторный ВГ может быть следствием недоношенности. Скрининг выявляет транзиторный ВГ, точно так же как перманентный.

Гормоны щитовидной железы необходимы для роста ребенка и развития его мозга как во внутриутробном периоде, так и после рождения. Во время беременности этот дефицит восполняется путем проникновения тиреоидных гормонов матери через плаценту, но после рождения рост ребенка и развитие его мозга зависят от того, способна ли его щитовидная железа продуцировать эти гормоны в достаточном количестве.

Независимо от причины ВГ приводит к стойкой физической и ментальной инвалидности. Чем позднее начато лечение, тем тяжелее эти нарушения.

Обычно ранние симптомы ВГ отсутствуют. У новорожденных с тяжелым ВГ имеются такие неспецифические симптомы, как увеличение длительности физиологической желтухи, затруднение сосания, летаргия и судороги.

Заместительная терапия тиреоидными гормонами, начатая в первые 2–3 недели жизни, обеспечивает нормальный рост и интеллектуальное развитие ребенка. Из-за неспецифичности симптомов ВГ нельзя диагностировать без помощи скринингового теста, проведенного в течение первой недели жизни. Так как адекватное количество тиреоидных гормонов необходимо для поддержания здоровья в течение всей жизни, заместительная терапия проводится пожизненно.

Скрининговый тест на ВГ

В образцах крови определяют концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ — это гормон гипофиза, который необходим для регулирования продукции тиреоидных гормонов (см. гл. 10, рис. 10.3), поэтому первичный гипотиреоз всегда сопровождается повышением уровня ТТГ.

Хотя во время родов уровень ТТГ в крови резко возрастает, в первые дни жизни его концентрация падает, и к 5–8 дню достигает уровня менее 5 мЕд/л. Обычно при ВГ уровень ТТГ превышает 20 мЕд/л, хотя в менее тяжелых случаях может составлять 10–20 мЕд/л. Результат теста считают отрицательным, если концентрация ТТГ в образце крови меньше 8 мЕд/л. Такой уровень ТТГ определяется у подавляющего большинства новорожденных, что позволяет исключить их из дальнейшего скрининга. Образцы крови, уровень ТТГ в которых выше 8 мЕд/л, подвергают повторному анализу дважды. Теперь результат считают отрицательным, если во всех трех случаях концентрация ТТГ не превышает 10 мЕд/л. Положительным результат скринингового теста считают, если во всех трех случаях концентрация ТТГ выше 20 мЕд/л. При получении противоречивых результатов, когда концентрация ТТГ составляет 10–20 мЕд/л, состояние считается пограничным. У детей с пограничным уровнем ТТГ необходимо взять кровь для повторного анализа в тече-

ние следующих 7 дней. Если при этом концентрация ТТГ не превышает 10 мЕд/л, результат скринингового теста считают отрицательным. При концентрации ТТГ выше 10 результат считают положительным.

У недоношенных детей (родившихся раньше 32 недели беременности) для скрининга ВГ проводят повторное взятие крови либо на 28 день жизни, либо, если ребенок выписывается из стационара раньше, в день выписки. Результат теста считают отрицательным, если концентрация ТТГ меньше 10 мЕд/л, и положительным, если она превышает это значение.

Дефицит ацилКоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи (ДКАСД)

Заболеваемость ДКАСД составляет один на 10 000 новорожденных [4], поэтому в Великобритании ежегодно рождается 80 больных детей. Это нарушение окисления жирных кислот — процесса, который позволяет организму извлекать энергию из жировых депо во время голодания и стресса. АцилКоА-дегидрогеназа со средней длиной цепи — один из нескольких ферментов, которые необходимы для осуществления этого метаболического процесса. У больных ДКАСД наследственный дефект (мутация) гена, кодирующего синтез этого ключевого фермента. Отсутствие фермента приводит к аномальной аккумуляции жирных кислот и их метаболитов. Такая аккумуляция может закончиться летальным исходом в результате острого метаболического нарушения.

ДКАСД, как КФ и ВГ, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому для того чтобы развилось заболевание, ребенок должен унаследовать аномальный ген от обоих родителей. Наследование одного нормального и одного мутантного гена обуславливает здоровое носительство. Если оба родителя носители, существует один шанс из 4, что их ребенок родится с таким метаболическим нарушением.

Так как ацилКоА-дегидрогеназа работает только в условиях голодания и стресса, не у всех детей с ДКАСД есть клинические проявления этого нарушения. Однако в условиях затрудненного вскармливания и стресса, вызванного, например, инфекционным заболеванием, ДКАСД может манифестировать как серьезное острое заболевание. Его отличительной чертой

служит аномально низкое содержание кетонов (продуктов окисления жирных кислот) и глюкозы (гипогликемия). Такое аномальное состояние метаболизма, которое называется гипокетотической гипогликемией, может сопровождаться метаболическим ацидозом и накоплением аммиака. Могут возникнуть судороги, повреждение головного мозга и кома. Это метаболическое нарушение в 25% случаев быстро приводит к летальному исходу, а у остальных детей может закончиться формированием стойких неврологических дефектов.

Основу лечения ДКАСД представляет диета. Очень важно, чтобы дети с этим нарушением не оставались без пищи слишком долго, и чтобы они в достаточном количестве получали углеводы, когда нездоровы. Может потребоваться госпитализация для осуществления внутривенного питания. Следует избегать пищевых продуктов, которые содержат триглицериды (жиры) со средней длиной цепи.

До введения в практику скринингового теста диагноз ДКАСД обычно ставили только тогда, когда возникали описанные выше серьезные нарушения. Скрининг вкупе с диетой могут предупредить такие потенциально опасные кризы.

Скрининговый тест на ДКАСД

В образцах крови определяют концентрацию двух метаболитов жирных кислот — октоилкарнитина и деканоилкарнитина — методом тандемной масс-спектрометрии.

Октоилкарнитин образуется из восьмиатомной октановой, а деканоилкарнитин — из десятиатомной декановой жирных кислот, поэтому метаболиты называются C8 и C10.

Результат скринингового теста считают отрицательным, если концентрация C8 $< 0,4$ мкмоль/л. Такой уровень C8 определяется у подавляющего большинства новорожденных, что позволяет исключить их из дальнейшего скрининга. Образцы крови, уровень C8 в которых $\geq 0,4$ мкмоль/л, дважды подвергают повторному анализу, определяя теперь оба метаболита — C8 и C10. Результат теста считают отрицательным, если концентрация C8 при трех измерениях $< 0,5$ мкмоль/л. Если концентрация C8 $\geq 0,5$ мкмоль/л, рассчитывают отношение C8 : C10. Если это отношение < 1 , результат скринингового теста считают отрицательным, а если это соотношение > 1 , результат считают положительным.

Серповидноклеточная болезнь (СКБ)

СКБ [5] — это наиболее часто встречающееся заболевание из группы наследственных болезней, объединенных общим названием гемоглинопатий. Они характеризуются либо дефектами структуры, либо нарушением синтеза гемоглобина. Гемоглобин — это белок, который находится в эритроцитах и предназначен для транспорта кислорода. Примерно 1 из 2000 новорожденных страдает СКБ; таким образом, в Великобритании рождается 400 больных детей в год. СКБ встречается преимущественно у потомков выходцев из стран Африки, Азии и Средиземноморья, среди потомков жителей Северной Европы это нарушение встречается редко.

Чтобы понять природу СКБ, нужно иметь некоторое представление о нормальной структуре гемоглобина. Она описана в гл. 15, но мы повторим необходимую информацию.

Молекула гемоглобина состоит из четырех складчатых цепей аминокислот. Они формируют белковую часть молекулы гемоглобина — глобин. К каждой цепи аминокислот присоединена небольшая группа — гем. В центре каждой группы гема находится атом железа в виде Fe^{2+} . Структура гема постоянна, а последовательность аминокислот в глобиновых цепях варьирует с образованием α -, β -, γ - и δ -субъединиц. Примерно 97% гемоглобина представляет собой гемоглобин А, который содержит по 2 α - и 2 β -субъединицы. Остальные 3% представляют собой гемоглобин А2 (по 2 альфа- и 2 дельта-субъединицы). У плода и у ребенка первых месяцев жизни образуется преимущественно фетальный гемоглобин (ФГ), который состоит из 2 α - и 2 γ -субъединиц. После рождения количество ФГ постепенно снижается, а синтез гемоглобина А возрастает, поэтому к концу 3–6 мес. ФГ составляет < 0,5% всего количества гемоглобина. На 5–8 день жизни, когда проводится скрининговый тест, 75% гемоглобина составляет ФГ, а 25% — гемоглобин А.

Синтез глобиновых цепей α , β , γ и δ кодируется разными генами, а наследственные дефекты этих генов приводят к возникновению таких нарушений, как СКБ.

СКБ — это наследственный дефект гена, который кодирует глобиновую β -цепь. Как и другие белки, глобин β состоит из различных аминокислот, соединенных в определенной последовательности. Шестая аминокислота в этой молекуле —

валин. СКБ возникает, когда валин в шестой позиции заменяется глутамином. Такая замена приводит к образованию аномального гемоглобина S (SГ), который состоит из 2 нормальных α -субъединиц и 2 аномальных β -субъединиц. Если аномальный ген СКБ наследуется от одного родителя, половина гемоглобина ребенка будет нормальным гемоглобином А, а другая половина — аномальным гемоглобином S. Это доброкачественное гетерозиготное состояние, которое называется носительством СКБ. Примерно один из 7 чернокожих африканцев и 1 из 8 чернокожих жителей Карибского бассейна — носители СКБ. Среди жителей Северной Европы частота носительства составляет 1 : 500. Все женщины в первом триместре беременности проходят скрининговый тест на носительство СКБ. Если результат положителен, тест предлагают пройти и их партнерам.

Если копия аномального гена наследуется от обоих родителей, весь гемоглобин ребенка представляет собой аномальный гемоглобин S. Это состояние называется серповидноклеточной анемией, которая составляет 80% всех случаев СКБ в Великобритании. Другие формы СКБ обусловлены наследованием от одного родителя гена СКБ, а от другого родителя более редкой аномалии гена, также обуславливающей дефект молекулы β -глобина. У таких детей синтезируются две разновидности аномального гемоглобина, а гемоглобин А отсутствует.

В состоянии дезоксигенации гемоглобин S полимеризуется, вызывая структурные изменения мембраны эритроцитов, при этом она становится ригидной. Эритроциты приобретают характерную серповидную форму, из-за которой заболевание получило свое название. Деформированные эритроциты легко подвергаются гемолизу (разрушаются). Нормальные эритроциты живут 120 дней, а содержащие гемоглобин S — только 15 дней. В результате возникает гемолитическая анемия.

СКБ манифестирует только после того, как прекращается синтез фетального гемоглобина (который не содержит β -глобина), а именно в возрасте 3–6 мес. Проявления болезни переменны. Иногда они выражены умеренно, но у большинства больных периоды относительно хорошего самочувствия, характеризующиеся только хронической анемией, сменяются крайне болезненными серповидноклеточными кризами.

Эти кризы провоцируются инфекциями, избыточной физической нагрузкой, эмоциональным стрессом, переохлаждением, обезвоживанием и т. д. Серповидноклеточный криз сопровождается усиленным гемолизом и секвестрацией эритроцитов в капиллярах внутренних органов (селезенки, костей, легких, мозга). Именно секвестрация вызывает многие серьезные осложнения СКБ. Микроциркуляторное русло блокируется серповидными клетками и препятствует нормальному притоку крови к тканевым клеткам. Серповидные клетки, освободившиеся от кислорода, необратимо повреждаются. Если это происходит в микроциркуляторном русле головного мозга, у пациента может возникнуть ишемия мозга и инсульт. Закупорка сосудов глаза вызывает нарушения зрения. В результате инфарктов растущей костной ткани у детей раннего возраста один палец руки или ноги может остаться короче других.

СКБ сопровождается повышенным риском инфекций отчасти из-за поражения селезенки. До введения в практику пенициллиновой профилактики и вакцинации генерализованный пневмококковый сепсис был частой причиной смерти больных СКБ в раннем возрасте.

Показано, что ранняя диагностика СКБ, мониторинг и профилактическое лечение снижают количество осложнений и смертность при этом заболевании.

Скрининговый тест на СКБ

Скрининговый тест проводится одним из двух методов, которые позволяют разделить и идентифицировать различные виды гемоглобина, присутствующие в образце крови. Это жидкостная хроматография и изоэлектрическое фокусирование, с помощью которых можно определить небольшие различия в структуре гемоглобинов А, А₂, фетального гемоглобина и гемоглобина S. Скрининг с применением этих методов позволяет различить носительство СКБ и серповидноклеточную анемию, так как в первом случае эритроциты содержат преимущественно фетальный гемоглобин и равные количества гемоглобинов А и S, а во втором случае они содержат только фетальный гемоглобин и гемоглобин S.

- Обнаружение гемоглобина А указывает на отсутствие СКБ.
- Обнаружение гемоглобина А, фетального гемоглобина и гемоглобина S указывает на носительство.
- Обнаружение фетального гемоглобина и гемоглобина S указывает на СКБ (серповидноклеточную анемию).

Эти скрининговые методы позволяют определить и другие аномальные гемоглобины (С, Е, D punjab, O arab), которые встречаются при СКБ, обуславливая состояния, отличные от серповидноклеточной анемии. Протокол скрининга требует, чтобы обнаруженная аномалия была подтверждена еще одним методом. (Если результат был получен методом жидкостной хроматографии, повторное исследование должно проводиться методом изоэлектрического фокусирования.)

Цитируемая литература

1. UK Newborn Screening Programme (2012) *Guidelines for Newborn Blood Spot Sampling*, UK National Screening committee, можно скачать по ссылке: <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/bloodspotsampling>
2. Blau, N., van Spronsen, F. and Levy, H. (2010) Phenylketonuria, *Lancet*, **376**: 1417–27.
3. Rastogi, M. and LaFranchi, S. (2010) Congenital hypothyroidism, *Orphanet J. of Rare Diseases*, **5**: 17.
4. Oerton, J., Khalid, J., Dalton, R. et al. (2011) Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies, *J. Med. Screen.*, **18**: 173–81.
5. McCavit, T. (2012) Sickle cell disease, *Paediatrics in Review*, **33**: 195–204.

Дополнительная литература

<http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk> — Сайт посвящен программе NHS по выявлению наследственных нарушений у новорожденных методом «капли крови». Содержатся ценная и доступная информация об условиях проведения скрининга, об организации и стандартах программы, включая методологию лабораторного анализа.

Глава 24. Цитологический анализ шеечных мазков

Основные вопросы

- Анатомия и гистология шейки матки
- Рак шейки матки
- Инфекция вирусом папилломы человека (HPV) и рак шейки матки (РШМ)
- История и организация скрининга рака шейки матки
- Что такое дисплазия плоского эпителия
- Что такое дискариоз
- Получение шеечных мазков
- Кольпоскопия

Цель большинства клинических лабораторных анализов — помощь в постановке диагноза и в наблюдении за развитием болезни или эффективностью терапии. Однако цель анализа, которому посвящена эта глава, — предупреждение заболевания. Цитологический анализ шеечных (цервикальных) мазков представляет собой микроскопическое исследование клеток, полученных с поверхности шейки матки. Изменения морфологии этих клеток происходит иногда за 10–15 лет до развития рака шейки матки. Раннее лечение этих изменений позволяет предупредить развитие рака. Всем женщинам следует регулярно проходить такое исследование. В лабораториях Великобритании каждый год исследуется 4,5 млн мазков [1–3]. Эта работа составляет значительную часть нагрузки отделений цитопатологии.

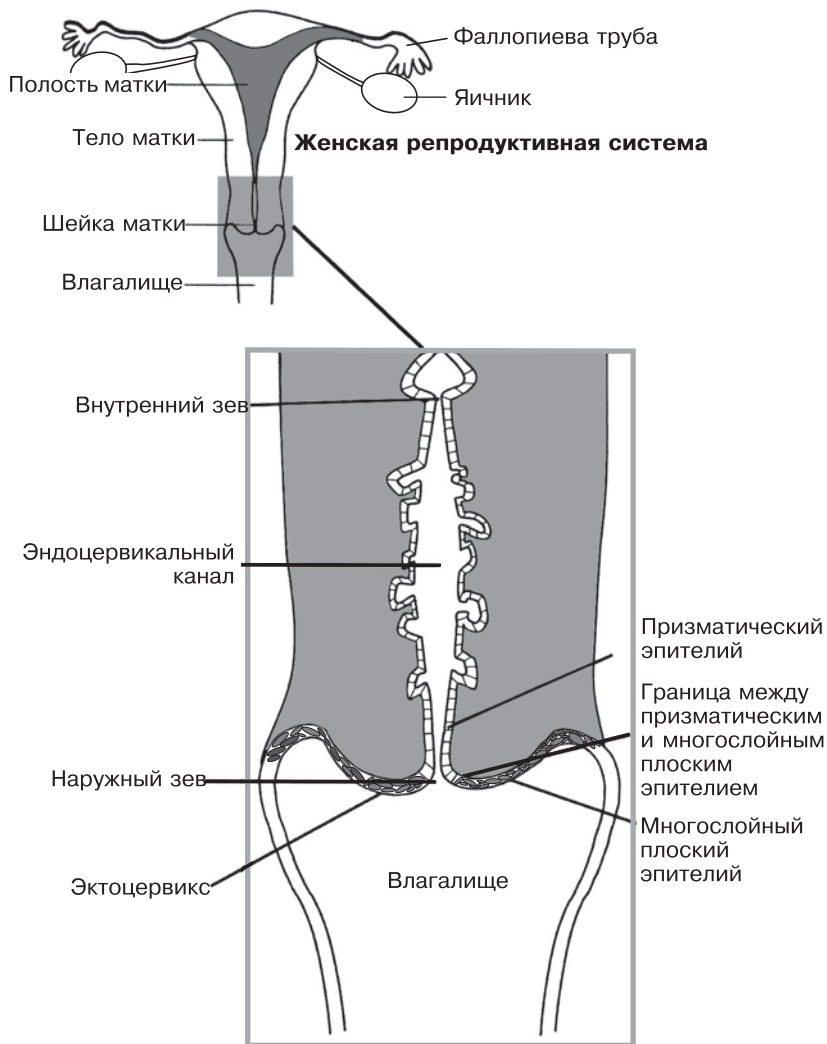


Рис. 23.1. Шейка матки

ШЕЙКА МАТКИ

Анатомия

Цервикс, или шейка матки (от греч. *cervix* — шея), входит в состав женского полового тракта. Она имеет форму трубки длиной примерно 4 см и формирует нижнюю часть матки, соединяющую матку и влагалище. Шейку матки составляют четыре главных анатомических образования (рис. 24.1). Эктоцервикс — это нижняя часть шейки, которая выступает во влагалище. В центре эктоцервикса находится наружный зев — маленькое отверстие, ведущее в эндоцервикальный канал. Эндоцервикальный канал — это трубка, которая открывается внутренним зевом в полость матки.

Как связующее звено между маткой и влагалищем, эндоцервикальный канал является первой частью родовых путей. В поздние сроки беременности обычно жесткая шейка матки размягчается, что позволяет ей расшириться в несколько раз для прохождения плода из матки во влагалище в процессе родов.

Эпителий шейки матки

Поверхность шейки матки покрыта слоем эпителия. Эпителиальные клетки, которые формируют этот защитный слой, обнаруживаются в мазках. Здесь встречается два типа эпителия: многослойный плоский покрывает эктоцервикс, призматический эпителий выстилает эндоцервикальный канал. В многослойном плоском эпителии можно различить четыре слоя. Самый глубокий из них — базальный слой, который состоит из одного ряда незрелых (базальных) клеток. Над ним расположен парабазальный слой — два ряда незрелых (парабазальных) клеток, которые постоянно делятся, чтобы поддерживать целостность эпителия. Промежуточный слой состоит из 4–6 рядов более зрелых клеток, а самые зрелые клетки плоского эпителия образуют 5–8 рядов поверхностного слоя. Клетки в поверхностном слое постепенно утрачивают связь друг с другом и слущиваются с поверхности эктоцервикса. Этот процесс называется десквамацией, или эксфолиацией.

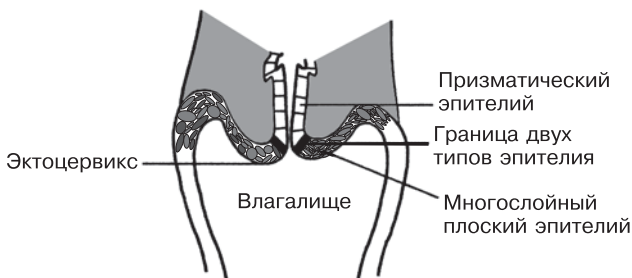
Постоянное обновление клеток базальных слоев многослойного плоского эпителия обеспечивает замещение клеток, слущенных с поверхности эктоцервикса. Большинство клеток,

обнаруживаемых в мазках, происходит из промежуточного и поверхностного слоев. Клетки парабазального слоя составляют только 5% всех эпителиальных клеток нормального мазка молодой женщины. В мазках пожилых женщин содержится больше парабазальных клеток, а заболевания шейки матки связаны со значительным повышением числа парабазальных клеток в мазках. Базальные клетки, в силу того что расположены в глубине эпителия, редко обнаруживаются в мазках.

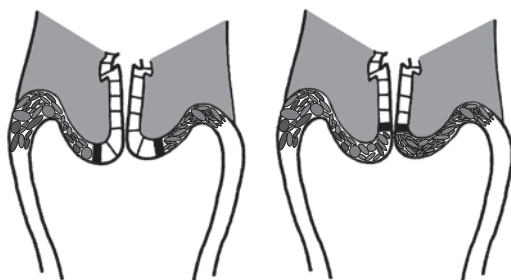
Секретирующий слизь призматический эпителий эндоцервикального канала состоит из одного ряда призматических клеток. Часть из них секретирует слизь, другие несут на своей поверхности реснички. Полагают, что слизь и реснички облегчают продвижение спермиев через эндоцервикальный канал. Когда в мазках обнаруживают призматические клетки, их относят к эндоцервикальному эпителию.

Граница (стык) между призматическим и многослойным плоским эпителием и зона трансформации

Место, где многослойный плоский эпителий встречается с призматическим эпителием эндоцервикального канала, называется границей (стыком) между ними (рис. 24.2). Она играет заметную роль в патологических процессах, так как большинство случаев рака шейки матки возникает именно здесь. До пубертатного периода граница лежит у наружного зева (рис. 24.2), но в ответ на нормальные гормональные изменения, которые происходят в период полового созревания, нижний край эндоцервикса несколько выворачивается наружу, так что граница передвигается от наружного зева к эктоцервиксу. Второе важное физиологическое изменение происходит в результате выворачивания эндоцервикса. Призматический эпителий, который покрывает вывернутую часть эндоцервикса, теперь контактирует с кислым содержимым влагалища, и в сочетании с другими факторами это способствует его превращению в многослойный плоский эпителий — процессу, называемому метаплазией. Участок эктоцервикса, где происходит трансформация призматического эпителия в плоский, называется зоной трансформации. Трансформированные эпителиальные клетки называются метапластическими. Когда



До периода полового созревания
граница проходит по наружному зеву



В репродуктивном периоде
граница сдвигается
на эктоцервикс
с формированием зоны
трансформации

В менопаузе граница
смещается
в эндоцервикальный
канал

Рис. 24.2. Положение границы между плоским и призматическим эпителием у женщин разного возраста

происходит трансформация (в течение всего репродуктивного периода), граница между плоским и призматическим эпителием движется назад, к наружному зеву. После менопаузы граница обычно отступает в эндоцервикальный канал.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Почти во всех случаях (85–90%) рак шейки матки развивается из многослойного плоского эпителия в зоне трансформации эктоцервикса. Это плоскоклеточный рак шейки матки. В остальных случаях он происходит из призматического эпителия эндоцервикса; это аденокарцинома. Обычно считается,

что второй из рассматриваемых типов рака имеет особенно неблагоприятный прогноз.

При ежегодном выявлении около 2900 новых случаев рак шейки матки занимает 12-е место среди других разновидностей злокачественных заболеваний, поражающих женщин в Великобритании [4]. Он может обнаруживаться у женщин любого возраста, но чаще всего — в период от 25 до 50 лет. Молодые женщины, вступившие в репродуктивный возраст, также подвержены риску заболеть: примерно 2% случаев приходится на женщин моложе 25 лет [5]. Часто на ранних стадиях не выявляется никаких симптомов заболевания. Первые сигналы болезни — аномальные вагинальные кровотечения и дискомфорт во время сексуальных контактов. Довольно часто встречаются и посткоитальные кровотечения.

Прогноз для женщины с инвазивным раком шейки матки зависит, как и при раке других локализаций, от степени распространения опухоли на момент ее выявления. Пока рак ограничен пределами шейки матки, прогноз благоприятный, лечение эффективно. Нелеченый инвазивный рак распространяется с шейки матки вначале на верхнюю часть влагалища, затем на матку и нижнюю часть влагалища. В большинстве запущенных случаев при диагностике может определяться инвазия стенки мочевого пузыря и прямой кишки. При этом предполагается плохой прогноз: только 10% пациенток выживают через 5 лет и более. В Великобритании ежегодная смертность от этого заболевания приближается к 950 [4] случаям. Теперь считается, что в подавляющем большинстве случаев причина развития рака шейки матки — инфицирование вирусом папилломы человека (HPV).

HPV и рак шейки матки

Уже давно в эпидемиологических исследованиях было показано, что в возникновении рака шейки матки определенную роль может играть возбудитель, передаваемый половым путем.

С конца 1970-х гг. считается, что наиболее вероятный возбудитель, участвующий в передаче болезни половым путем, — вирус папилломы человека (HPV). Позднее было показано, что у всех больных раком шейки матки присутствует HPV и инфицирование вирусом предшествует развитию заболевания. Эти наблюдения легли в основу широко распространен-

ного сейчас мнения: инфекция HPV — необходимое, но недостаточное условие возникновения рака шейки матки [6]. Таким образом, только инфицированные HPV женщины могут заболеть раком шейки матки. После того как была установлена связь между HPV и РШМ, стало очевидно, что причиной некоторых других злокачественных новообразований тоже служит инфекция вирусом папилломы человека. Среди них рак прямой кишки, влагалища, вульвы, пениса, а также полости рта и глотки.

Существует порядка 100 типов HPV, которые делятся на две большие группы: вызывающие инфекции кожи (кожные разновидности) и вызывающие инфекции слизистых оболочек ротовой полости и генитального тракта (мукозотропные разновидности). Кожные HPV — возбудители довольно часто встречающихся бородавок, поражающих ладони и ступни. Мукозотропная группа включает 40 видов HPV, передающихся при половом контакте и инфицирующих генитальный тракт. Эти вирусы в свою очередь разделяются на виды низкого риска, которые могут вызывать появление доброкачественных генитальных бородавок, и высокого риска, которые после многих клинически латентных лет могут проявляться в виде рака шейки матки. Идентифицировано 17 видов HPV высокого риска, из них наиболее опасны шесть — HPV 16, 18, 31, 33, 45 и 46. Именно на них в сумме приходится 95% случаев рака. Чаще всего рак вызывают HPV 16 и 18 (в совокупности 70–75% случаев рака). Остается неясным, почему только у небольшого процента женщин, инфицированных одним из HPV группы высокого риска, вирус не уничтожается, а персистирует в течение многих лет, вызывая в конце концов рак шейки матки. Было выявлено несколько факторов, увеличивающих риск развития этого злокачественного заболевания, — курение, использование оральных контрацептивов и иммуносупрессия (например, ВИЧ-носительство).

Рак шейки матки не является неизбежным последствием HPV-инфекции. До 75% сексуально активных женщин инфицируются HPV несколько раз на протяжении жизни [7]. Подавляющее большинство инфицированных даже не подозревают об этом и в последующем не имеют никаких осложнений. Только у небольшого числа инфицированных женщин развивается опухоль шейки матки.

Представление о том, что профилактика инфекции HPV предупреждает развитие РШМ, легло в основу вакцинации против папилломавирусной инфекции. Ее проводят девочкам до достижения ими возраста сексуальной активности.

В 2008 г. в Великобритании начала работать национальная программа вакцинации против папилломавирусной инфекции. Всем девочкам в возрасте 12–13 лет предлагают сделать такую прививку. Первой вакциной, которую стали применять для прививок, была Cervarix. Она обеспечивала защиту от вирусов 16 и 18 типов. С 2012 г. стали применять другую вакцину, Gardasil, которая обеспечивает защиту от вирусов не только 16 и 18 типов, но и от вирусов 6 и 11 типов — основной причины почти всех генитальных папиллом. Ожидается, что к 2025 г. заболеваемость РШМ снизится на 63% при условии, что привиты будут 80% девочек. По последним оценкам, вакцинацию проходят 83% [8]. Так как вакцинация обеспечивает защиту только от 16 и 18 типов вируса папилломы человека, а причиной РШМ могут быть и другие его типы, важно, чтобы привитые женщины продолжали проходить скрининговые обследования.

Злокачественный потенциал HPV зависит от встраивания ДНК вируса в ДНК нормальных эпителиальных клеток. Все предраковые и раковые клетки эпителия шейки матки содержат ДНК HPV. Представление о том, что определение ДНК вируса в шеечных мазках будет полезным для скрининга РШМ, стало основой для разработки такого теста. Он был введен в практику скрининга в 2011 г.

Развитие рака шейки матки

Важность исследования шеечных мазков основана на знании того факта, что рак шейки матки обычно имеет длительный латентный период. Определенные предраковые изменения происходят за 10–15 лет до развития инвазивного рака. Если они выявлены и скорректированы, рак шейки матки можно предупредить. Задолго до развития рака на границе двух типов эпителия наблюдаются микроскопические изменения плоского эпителия, известные как дисплазии. Дисплазия — потенциально прогрессирующее состояние, обычно связанное с HPV-инфекцией. Если больную не начали лечить, дисплазия может

привести к развитию рака шейки матки. Установлено три степени тяжести дисплазии. Если клеточные изменения, которые характеризуют дисплазию, ограничены нижней третью эпителия, ставят диагноз дисплазии I степени. При дисплазии II степени такие изменения затрагивают 70% слоев. Наиболее тяжелая форма — дисплазия III степени — диагностируется, если измененные клетки видны по всей толщине эпителиального пласта. Это состояние также называется *carcinoma in situ*. Степень дисплазии определяет риск развития инвазивного рака. Например, пациенты с дисплазией I степени подвержены относительно низкому риску. Примерно в 50% случаев атипия разрешается самостоятельно. Однако дисплазия I степени может персистировать без каких-либо проявлений, а у непредсказуемо малого числа пациенток она может прогрессировать через дисплазию II к дисплазии III степени. Примерно 30% пациенток с дисплазией III степени при отсутствии лечения заболевают инвазивным раком в течение 10 лет. В настоящее время нет способа предсказать с определенностью, какие пациентки с дисплазией заболеют инвазивным раком и как быстро это произойдет. Можно лишь сказать, что у женщин с дисплазией повышен риск развития рака шейки матки и что этот риск наивысший при дисплазии III степени.

Лечение дисплазии предупреждает развитие рака почти во всех случаях. Окончательный диагноз дисплазии устанавливают при микроскопическом исследовании кусочка ткани, взятого из шейки матки. Тем не менее микроскопические признаки клеток, взятых с поверхности шейки матки, также отражают отклонение от нормы, присущее дисплазии. Поэтому метод шеечных мазков рационально использовать для скринингового обследования женщин в целях предупреждения рака шейки матки.

ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

История

Исследование шеечных мазков часто обозначают как Пап-тест — в честь Дж. Папаниколау; греческий врач, работавший в США, в 1920-е гг. обнаружил, что раковые клетки с поверхности шейки матки могут быть найдены во влагалищ-

ных мазках. Чтобы улучшить выявляемость этих клеток, он предложил технику окрашивания шеечных мазков, используя краску Папаниколау, которая применяется и по сей день. В конце 1940-х гг. Эйр показал, что соскоб с поверхности шейки матки — более надежный способ обнаружения раковых клеток. Для этой цели он предложил шпатель Эйра. Примерно в это же время была предложена концепция предраковых заболеваний шейки матки, обосновавшая применение метода шеечных мазков для раннего выявления рака.

Скрининговая программа, использовавшая этот метод, была введена в Великобритании в 1964 г. Однако схема не была скоординирована в национальном масштабе. В результате она дала меньшее снижение заболеваемости раком шейки матки, чем рассчитывали. Опыт скрининговых обследований в других европейских странах (Дании, Исландии, Швеции и Финляндии) показал, что хорошо организованная схема, по которой у всех женщин, подверженных риску заболевания, регулярно проводят исследование шеечных мазков, может быть успешной. В этих странах произошло резкое снижение заболеваемости раком шейки матки со времени введения скрининговых обследований в 1960-е гг. Признав относительную безуспешность скрининговой программы, в Великобритании в 1988 г. ввели другую программу, скоординированную в национальном масштабе. Вероятно, наиболее значительным изменением в этой схеме стал переход на жидкостную цитологию, который постепенно осуществлялся с 2005 по 2008 г. По этой методике вместо нанесения материала, полученного из шейки матки, на предметное стекло его помещают в емкость с фиксирующей жидкостью, которую отправляют в лабораторию. Это простое изменение сделало скрининг более эффективным, главным образом потому, что снизилось количество сомнительных образцов, требующих повторного взятия материала из шейки матки. До введения жидкостной цитологии количество сомнительных мазков составляло 10%, теперь оно составляет 2,5%.

Жидкостная цитология позволяет быстрее получить результаты анализа. По последним данным, результаты скрининговых тестов становятся доступными через 1–2 недели после взятия материала [10]. Раньше женщинам приходилось ждать результатов анализа 4–12 недель. Кроме того, жидкостная цитология позволяет проводить не только цитологи-

ческий анализ материала, но и определение в нем вирусной ДНК. Введение в практику селективного определения вирусной ДНК в 2011–2012 гг., у стало еще одним шагом по улучшению процесса скрининга РШМ.

Организация и успехи цервикального скрининга

Цель британской программы — уменьшить заболеваемость раком шейки матки путем цитологического исследования шеечных мазков каждой женщины в возрасте 25–65 лет по крайней мере раз в пять лет. В соответствии с современными национальными стандартами [8] все женщины от 25 до 49 лет должны проходить скрининг раз в 3 года, а женщины в возрасте 50–65 лет — каждые 5 лет. Пациенткам старше 65 лет назначают обследование, если они не проходили тестирование с 50 лет или если результаты предыдущего анализа у них отличались от нормы. В Шотландии и Уэльсе всех женщин в возрасте от 20 до 65 (в Шотландии — до 60) лет подвергают скринингу каждые 3 года. В настоящее время проходят консультации, цель которых — изменить эту практику и привести ее в соответствие с той, которая принята в Англии и Северной Ирландии.

Ответственность за профилактические обследования ложится на первичное звено здравоохранения. Компьютерная система вызова и повторного вызова, организованная работниками первичного звена здравоохранения (врачами общей практики, участковыми медсестрами), гарантирует, что всем женщинам из обслуживаемого данным врачом общей практики контингента будет предложено сделать исследование шеечных мазков. Врачи общей практики получают полную оплату этой работы, если обследовано более 80% женского населения.

До 1987 г. обследовались около 40% женщин в возрасте от 20 до 65 лет. С введением национальной скрининговой программы в 1988 г. охват женщин резко возрос. К 1994 г. обследовались уже 85% женского населения. Хотя в последнее время доля женщин (особенно молодых), прошедших скрининговое обследование, снизилось, в 2010 г. она составила 78,6% [10]. Теперь есть доказательства, что высокий уровень тестирования оказал влияние на снижение заболеваемости раком шейки матки [9]. В Англии между 1971 и 1987 гг. ежегодная

заболеваемость инвазивным раком оставалась практически постоянной, колеблясь между 14 и 16 на 100 000 женщин (в среднем 3900 случаев в год). Между 1990 и 2003 гг. заболеваемость устойчиво снижалась. К 1995 г. заболеваемость составила 10 на 100 000 женщин (2900 новых случаев), а в 2003 г. — уже 2312 новых случаев. С 2003 г. заболеваемость остается стабильной, на уровне новых 2300 случаев в год.

Скрининговая программа 1987 г. оказала влияние и на смертность, вызванную раком шейки матки. С 1980 по 1987 г. смертность снижалась постоянно со скоростью 1,5% в год. С 1987 г. эта скорость снижения утроилась. В 1987 г. 1800 смертей в Англии было вызвано раком шейки матки, а в 2003 г. их число снизилось до 888. Недавно выполненный анализ тенденций смертности от рака шейки матки показал, что введение скрининга позволило предотвращать смерть 5000 британских женщин ежегодно [11]. В 1997 г. их число сократилось до 1150*.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ШЕЕЧНЫХ МАЗКОВ (РАР-ТЕСТ)

Примерно 80% шеечных мазков берут в первичных учреждениях здравоохранения; наиболее часто это выполняют практикующие медсестры**.

Подготовка пациентки

Наилучшее время для взятия шеечных мазков — середина менструального цикла, чтобы избежать их загрязнения менструальной кровью. После родов лучше отложить взятие мазков на несколько месяцев. Пациентке нужно посоветовать избегать использования вагинальных кремов и воздержаться от сексуальных контактов в течение 24 ч перед обследо-

* Представленные данные — яркое доказательство медицинской и социальной значимости диспансеризации населения, часть которой предполагает «цервикальный скрининг». Диспансеризация, декларированная впервые в СССР и активно проводимая в рамках советского здравоохранения, должна быть восстановлена как основная задача охраны здоровья населения страны. — В. Э.

** В России активно внедряется организация первичного звена системы здравоохранения в формате «врач общей практики», в задачи которого входит проведение указанных мероприятий. — В. Э.

Таблица 24.1. Вопросы, которые следует обсудить с пациенткой до выполнения шеечного мазка

Зачем нужен этот анализ?

- Это исследование рекомендовано проводить всем женщинам 25–65 лет
- Этот тест выполняется не для диагностики рака шейки матки, а для того, чтобы удостовериться, что шейка (нижняя часть матки) в норме
- В 90% случаев тест подтверждает, что пациентка здорова
- У 10% женщин выявляются изменения шейки матки, которые в подавляющем большинстве случаев через какое-то время не обнаруживаются. Лишь у очень немногих женщин из этих 10% выявленные изменения со временем могут привести к развитию рака
- Простая амбулаторная терапия этих предраковых изменений предотвращает развитие рака

Как выполняется процедура взятия мазка?

- Вас попросят раздеться снизу до пояса. Если вы носите длинную и широкую юбку, придется ее снять
- Анализ выполняют, когда пациента лежит на кресле. Врач осторожно водит во влагалище женщины небольшой инструмент, называемый зеркалом (вагинальный расширитель), так, чтобы была видна шейка матки
- С помощью маленького шпателя с поверхности шейки соскабливают некоторое количество клеток
- Клетки помещают на предметное стекло или в небольшой контейнер с жидкостью и отправляют в лабораторию для гистологического исследования
- Процедура длится всего несколько минут, но пациентка может испытывать некоторый дискомфорт. Сделайте глубокий вдох, чтобы расслабиться, так как напряжение усиливает болезненные ощущения. Если вам больно, обязательно сообщите об этом сестре или врачу

После процедуры

- Врач или сестра объяснит вам, когда и где вы сможете получить результаты анализа
- Нет причин волноваться, если вас попросили повторить анализ. 1 из 50 тестов обычно приходится переделывать по техническим причинам: из-за недостаточного количества взятых на анализ клеток или загрязнения мазка кровью либо слизью

нием. Многие женщины будут встревожены, особенно если мазки берутся впервые, поэтому очень важно спокойное поведение персонала. Краткое объяснение целей исследования (табл. 24.1) поможет избежать страхов. Любые усилия персонала с целью уменьшить напряжение или тревогу, которые женщина может испытывать во время взятия мазка, увеличивают шанс получения пригодного образца. Более того, можно предположить, что женщина, которая имеет дело с сочувственным поведением персонала, вероятно, повторит в будущем обследование или дальнейшие диагностические процедуры, если будут обнаружены отклонения от нормы.

Техника взятия мазка

Детали взятия шеечного мазка выходят за пределы темы главы, но, безусловно, для выполнения этой процедуры необходимы определенные навыки. Значительное число мазков (по некоторым сообщениям, до 20%) выполняется неправильно и подлежит повторению. Специальная техника приобретается путем тренировки и опыта, она предупреждает появление неадекватных мазков.

Прежде всего необходимо визуализировать шейку путем введения вагинального зеркала при хорошем освещении. Клетки берут с места, где проходит граница между двумя типами эпителия, чтобы мазок содержал клетки плоского и эндоцервикального эпителия. Так как положение границы изменяется с возрастом, при взятии мазка этот фактор должен учитываться. Для взятия материала из шейки матки применяют специальный инструмент (Cervex-brush), на рабочем конце которого находится мягкая пластиковая щетка. Форма щетки с длинными щетинками в центре соответствует контурам эктоцервикса и эндоцервикса, что позволяет получать клеточный материал из всех участков зоны трансформации, включая область стыка двух видов эпителия. Для получения адекватного образца щетку с легким нажимом необходимо повернуть на 360° несколько раз.

Для получения клеточного материала у женщин в менопаузе (когда зона трансформации смещается вверх) необходима щетка другой конструкции, которая позволяет проникнуть в цервикальный канал.

Щетку сразу помещают в сосуд с фиксирующей жидкостью и делают несколько вращательных движений, чтобы смыть налипшие на нее клетки. По другой методике от щетки отделяют головку, помещают ее в жидкость и энергично встряхивают контейнер.

В лаборатории клетки отделяют от жидкости и помещают на предметное стекло, которое окрашивают и просматривают под микроскопом.

Результаты цитологического анализа шеечных мазков

Около 93–94% адекватно взятых мазков при микроскопическом исследовании оказываются нормальными, не требующими дальнейших диагностических мероприятий. Повторный вызов пациентки для взятия мазка в этих случаях необходим через 3–5 лет (в зависимости от местных норм). Оставшиеся 6–7% мазков имеют некоторую степень изменений, варьирующих от доброкачественных изменений (большинство) до дисплазии и инвазивного рака.

В лаборатории шеечные мазки окрашивают по Папаниколау и исследуют под микроскопом. После установления адекватности мазков главная задача исследования — поиск изменений, связанных с предраковыми состояниями (дисплазией), в эпителиальных клетках. Эти изменения, которые обозначают термином «дискариоз», включают увеличение нормального ядерно-цитоплазматического отношения, а также изменение формы и окраски ядра. Существует три степени дискариоза: слабая, умеренная и тяжелая. В некоторых случаях обнаруживаются только легкие изменения ядер, которые недостаточны, чтобы говорить даже о слабом дискариозе. Они обозначаются как «пограничные изменения ядер». Тяжесть дискариоза коррелирует до некоторой степени с уровнем дисплазии, которую можно выявить при исследовании тканевой биопсии. Отчет о результатах исследования мазка пациентки с дискариозом обычно включает предположение об имеющемся уровне дисплазии. Проще говоря, при наличии слабого дискариоза у пациентки можно прогнозировать дисплазию I степени, при умеренном дискариозе — дисплазию II или III степени, а при тяжелом — дисплазию III степени. Оконча-

тельный диагноз дисплазии или инвазивного рака невозможно установить лишь на основании результатов цитологического исследования шеечных мазков.

Дальнейшая судьба измененных мазков

Исследование мазков — только скрининговый тест. Его ценность заключается в том, чтобы исключить из дальнейшего обследования 90% женщин с отрицательным результатом. Тяжесть дискариоза, найденного в измененных мазках, определяет следующие шаги в диагностическом процессе. Большая часть патологических мазков содержит клетки с изменением ядерной мембраны или слабым дискариозом. Вероятность того, что эти изменения подвергнутся обратному развитию, довольно велика, однако остается небольшой риск, что со временем разовьются предраковые изменения. До введения в практику анализа на HPV женщинам с изменениями эпителия легкой степени советовали проходить повторное обследование через 3–6 мес. до исчезновения обнаруженных изменений. Теперь такие мазки тестируют на наличие вирусной ДНК. Если результат анализа отрицательный (т. е. клетки не содержат ДНК HPV), риск малигнизации отсутствует и пациентка может проходить скрининговые обследования раз в 3–5 лет. Если в эпителиальных клетках обнаружена вирусная ДНК, пациентку даже с пограничными изменениями ядер направляют на кольпоскопию, также как тех женщин, у которых были выявлены признаки умеренного или тяжелого дискариоза.

Кольпоскопия

Кольпоскопия — обычно безболезненная амбулаторная диагностическая процедура, во время которой шейка матки исследуется через модифицированный микроскоп, называемый кольпоскопом. Влагалищное зеркало вводят так же, как при взятии мазка, а шейку окрашивают уксусной кислотой. При использовании уксусной кислоты дисплазированная ткань становится белой. С помощью кольпоскопа этот участок визуализируется, из него получают биопсийный материал, чтобы определить уровень дисплазии или подтвердить микроинвазивный рак. Результаты коль-

поскопии и биопсии определяют лечение, которое может быть предложено пациентке. Если инвазивного рака нет, дисплазию можно лечить в амбулаторных условиях разными способами деструкции (аблации) измененной ткани (например, путем сильного нагревания при помощи лазера, криотерапией, диатермией). При отсутствии инвазивного заболевания иногда может быть необходима хирургическая эксцизия (коническая биопсия) и гораздо реже — гистерэктомия. Все пациентки, пролеченные по поводу дисплазии, должны наблюдаться чаще, чем здоровые женщины. Вместо обычного 3–5-летнего интервала между взятием шеечных мазков их обследуют каждый год в течение 10 лет. Во время наблюдения делают анализ на наличие вирусной ДНК. Отрицательные результаты цитологического обследования и отсутствие вирусной ДНК свидетельствуют об излечении. Такие пациентки переводятся в группу женщин, подлежащих обычному скринингу с нормальными интервалами.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 30

Салли Тернбалл, 23-летней матери троих детей, 5 нед. назад был впервые проведен цитологический анализ шеечных мазков. В цитологическом заключении, которое прибыло 3 нед. спустя, отмечены изменения ядерной мембраны. Пациентке было предложено повторить исследование через 6 мес. Как только Салли получила назначение на повторное обследование, она начала беспокоиться. Сейчас она звонит в приемную врача, настаивая на более раннем проведении обследования: «Если у меня рак, я хочу знать это теперь, а не ждать 5 месяцев».

ВОПРОСЫ

1. Что означает ответ из лаборатории?
2. Что можно сказать Салли, чтобы развеять ее страхи?
3. Обсудите изменения, которые произошли в программе скрининга с 2005 г., и подумайте, как они могут помочь женщине избавиться от беспокойства из-за результата скринингового теста.

Продолжение см. на след. стр.

Продолжение

ОБСУЖДЕНИЕ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ 30

1. Главная цель исследования шеечных мазков — обнаружить, имеют ли клетки шейки матки какие-либо признаки дискариоза (атипические ядра). Ядро дискариотической клетки обычно больше нормального и занимает соответственно больший объем в цитоплазме. Оно неправильное по форме и имеет особенности в окраске. Дискариоз — это сигнал, что эпителиальная ткань, из которой получены клетки, имеет дисплазию (состояние, которое может привести к развитию рака). Различают три степени тяжести дискариоза: слабая, средняя и тяжелая, которые соответствуют тяжести дисплазии. Если есть только небольшие изменения ядер эпителиальных клеток, недостаточные даже для того, чтобы квалифицировать их как слабый дискариоз, в заключении пишут «изменения ядерной мембраны».
2. Можно заверить Салли, что мазок не показал наличия у нее рака. Хотя ее мазок нельзя назвать нормальным, такие изменения нередки: примерно в одном из 20 мазков обнаруживаются подобные легкие изменения. Можно сказать, что в большинстве таких случаев изменения претерпевают обратное развитие через несколько месяцев и что ко времени следующего обследования ее мазок, весьма вероятно, будет абсолютно нормальным. Однако она должна знать, что существует риск сохранения изменений и, если игнорировать это, процесс может постепенно перерасти в рак. Ей также следует знать, что даже если атипия продолжает существовать, рак может быть предупрежден и «излечен» при помощи простых амбулаторных процедур. Важно, чтобы женщины, которым назначено обычное цитологическое исследование шеечных мазков, понимали, что это тест не на наличие рака, а скорее на наличие излечимой атипии (дисплазии), которая, если оставить ее без внимания, может привести к развитию рака шейки матки через много лет.
3. С 2005 г. в скрининговой программе произошли важные изменения — введение в практику метода жидкостной цитологии и селективное определение ДНК HPV. Первое изменение снизило количество неадекватных мазков (которые были причиной беспокойства среди женщин, которым предлагали пройти повторное обследование) и повысило эффективность

Окончание см. на след. стр.

Окончание

цитологического исследования. Женщины теперь должны ждать результатов анализа не более двух недель, тогда как раньше ожидание длилось значительно дольше (в данном случае 7 недель). В наши дни мазок Салли был бы автоматически направлен для определения в нем вирусной ДНК. Если бы результат был отрицательным (что наиболее вероятно), женщине уже через 1–2 недели сообщили бы, что она здорова и должна снова пройти скрининговый тест через три года.

Цитируемая литература

1. NHS Health and Social Care Information Centre (2011) *Cervical Screening Programme, England: 2010–11*, доступно по ссылке: www.ic.nhs.uk.
2. Cervical Screening Wales (2011) *Statistical Report 2010–2011*, доступно по ссылке: http://www.screeningservices.org.uk/csw/prof/reports/KC53-61-65_10-11.pdf.
3. Scottish Health Statistics *No of screening tests processed 2010–2011*, доступно по ссылке: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Cervical-Screening/>.
4. Cancer Research UK (2012) *Cervical cancer statistics UK (2009/10)*, доступно по ссылке: www.cancerresearchuk.org.
5. NHS Cancer Screening Programme (2011) *NHSCSP audit of invasive cervical cancer — national report 2007–2010*.
6. Bosch, F. and Iftner, T. (2005) *The aetiology of cervical cancer, NHSCSP publication No 22 NHS*, Cancer Screening programme: Sheffield, доступно по ссылке: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp22.pdf>.
7. Koutsky, L. (1997) *Epidemiology of genital human papilloma virus infection, Am J Med, 102: 3–8*.
8. Department of Health (2012) *Annual HPV vaccine coverage in England 2010/2011*, available at: http://www.wp.dh.gov.uk/immunisation/files/2012/04/120319_HPV_UptakeReport2010-11-revised_acc.pdf.
9. NHS Information Centre (2011) *Cervical Screening Programme England 2010–11*, NHS information centre for health and social care.
10. NHS Cancer Screening Programme (2011) *Annual Review 2011 NHS Cancer Screening Programme: Sheffield*.
11. Quinn, M., Babb, P. et al. (1999) *Effect of screening on incidence and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics, B. M. J, 318: 904–7*.

12. National Statistics (2005) *Cancer Statistics. Registrations of cancer diagnosed in 2003, England*, Office for National Statistics.
13. Peto, J., Gilham, C., Fletcher, O. and Matthews, F. (2004) The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK, *Lancet*, **364**: 249–56.

Дополнительная литература

- Bryant, E. (2012) The impact of policy and screening on cervical screening in England, *Br. J. Nursing*, **21** (Suppl. 4): S4–10.
- Gibb, R. and Martens, M. (2011) The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer, *Obstet. Gynecol.*, **4** (suppl. 1): S2–11.
- Hardy, J. (2007) How to take a sample for cervical screening, *Nursing Standard*, **21**: 40–4.
- Henderson, L., Clements, A., Damary, S. et al. (2011) ‘A false sense of security’? Understanding the role of the HPV vaccine on future cervical screening behaviour: a qualitative study of UK parents and girls of vaccination age, *J. Med. Screen*, **18**: 41–5.
- Hughes, C. (2009) Cervical cancer: prevention, diagnosis, treatment and nursing care, *Nursing Standard*, **23**: 48–56.
- National Health Service Cancer Screening Programme (2010) *Colposcopy and Programme Management — Guidelines for NHS Cervical Screening Programme NHSCP Publication No 20*, NHSCP: Sheffield, доступно по ссылке: <http://www.cancerscreening.org.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf>.
- Stanley, M. (2010) Pathology and epidemiology of HPV infection in females, *Gynecol. Oncol.*, **117** (Suppl. 2): S5–10.
- Waller, J., Jackowska, M., Marlow, L. et al. (2012) Exploring age differences in reasons for nonattendance for cervical screening: a qualitative study, *BJOG*, **119**: 26–32.
- Шабалова И. П., Касоян К. Т. *Цитологический атлас. Диагностика заболеваний шейки матки*. — Тверь: Триада. — 2006. — 150 с.

Электронные ресурсы

www.cancerscreening.nhs.uk — Полный список публикаций NHSCSP, посвященных скринингу РШМ.

Нормативные документы

В России в рамках деятельности профессиональной организации (Федерация лабораторной медицины – fedlab.ru) разрабатываются материалы по стандартизации исследований и клинической интерпретации результатов. В частности, опубликованы клинические рекомендации «Цитологический скрининг рака шейки матки», 2013 г.

Глава 25. Экспресс-анализы мочи

Основные вопросы

- Что можно узнать при осмотре пробы мочи
- Принципы экспресс-анализа мочи
- Значение аномальных результатов экспресс-анализа мочи

Анализ мочи — общий термин для всех клинических тестов, которые включают исследования физико-химических, биохимических, микроскопических и микробиологических характеристик мочи. Микробиологические исследования мочи обсуждались в гл. 21. Эта же, последняя, глава книги посвящена тестированию мочи при помощи диагностических экспресс-полосок. В отличие от других обсуждаемых в этом руководстве тестов, экспресс-анализы мочи обычно выполняют вне лаборатории (в больничных палатах, как компонент оказания первичной медицинской помощи) не специалистами лаборатории, а медицинскими сестрами.

Значение экспресс-анализов мочи заключается в том, что с их помощью можно проводить скрининг серьезных почечных и урологических заболеваний, а также болезней печени и таких метаболических расстройств, как диабет. Положительный результат тестирования не позволяет однозначно поставить клинический диагноз, но может подтвердить его. Чаще всего положительный результат принимается к сведению и служит основой для определения следующей ступени диагностического процесса.

После рассмотрения особенностей сбора мочи и исследования ее физико-химических свойств обсуждается собственно экспресс-тестирование. Отдельные подразделы главы посвящены конкретным показателям экспресс-анализа и их изменениям. Особое внимание уделяется наиболее вероятным физиологическим и патологическим причинам отклонения показателей от нормы.

СБОР ПРОБ МОЧИ

Идеальный образец для анализа мочи, включая экспресс-тестирование с помощью диагностических полосок, — это проба незагрязненной мочи из мочевого пузыря. Для получения чистой средней порции мочи разработана специальная техника (см. табл. 21.1). На практике первичный скрининг можно выполнять, используя среднюю порцию мочи, полученную не по таким строгим правилам, но при этом все же необходим стерильный контейнер. Не так важна техника взятия пробы, как ее сохранение до исследования. Моча должна быть проанализирована в течение нескольких часов после получения, по-

Таблица 25.1. Изменения состава мочи в процессе хранения

Физико-химические
<ul style="list-style-type: none"> ■ потемнение ■ усиление запаха ■ увеличение мутности
Биохимические
<ul style="list-style-type: none"> ■ изменение рН (увеличение или снижение) ■ снижение концентрации глюкозы ■ снижение концентрации билирубина ■ снижение концентрации уробилиногена ■ изменения концентрации белка (увеличение или снижение) ■ увеличение концентрации нитритов ■ снижение концентрации аскорбиновой кислоты
Микроскопические
<ul style="list-style-type: none"> ■ гемолиз эритроцитов ■ лизис лейкоцитов

скольку многие ее компоненты нестабильны. Наиболее важные изменения состава мочи, происходящие при хранении, представлены в табл. 25.1. Если тестирование нельзя провести в приемлемые сроки, то мочу сохраняют в холодильнике, что замедляет скорость изменения ее состава.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЧИ

Это исследование включает оценку цвета, прозрачности и запаха. У здорового человека свежая моча обычно прозрачна, бледно-желтого или соломенного цвета с очень легким запахом (или вообще без запаха). По прошествии нескольких часов вид и запах мочи могут изменяться; вот почему важно определять их в свежих пробах.

Цвет

Бледно-желтый цвет мочи определяется наличием в ней таких пигментов, как урохром и уробилин. У здоровых людей интенсивность окраски мочи зависит от степени ее концентрированности: чем более концентрированная моча, тем она более темного оттенка. Главная физиологическая детерминанта концентрирования мочи — это поступление жидкости в организм. Накопление мочи ночью происходит в период отсутствия поступления жидкости в организм, поэтому собранная утром порция обычно наиболее концентрированная и ярко-окрашенная. Дегидратация, вне зависимости от ее причины, также ассоциируется с выделением концентрированной и довольно темной мочи. Моча, собранная после поступления в организм значительных объемов жидкости, разбавлена и может быть практически бесцветной.

Помимо подобных физиологических изменений цвета мочи существуют изменения, связанные с присутствием в ней патологических компонентов [1, 2]. Они могут быть эндогенными, и в этом случае изменение цвета отражает патологическое состояние организма (например, билирубин делает цвет мочи темным, а кровь и гемоглобин — розовым или красным), а могут быть экзогенными, попадающими с пищей (так, свекла придает моче красный цвет) или с лекарственными препаратами (чаще).

Прозрачность / мутность

Свежая моча, как правило, прозрачная, но даже у здоровых людей через несколько часов она может мутнеть из-за выпадения в осадок фосфатов (если моча щелочная) или мочевой кислоты (если она кислая). Наиболее частая причина повышенной мутности пробы — инфекция мочевого тракта. В этих случаях мутность мочи увеличивается из-за присутствия в ней бактерий–возбудителей заболевания и лейкоцитов, участвующих в борьбе с инфекцией.

Запах

Изменение запаха мочи может быть вызвано употреблением в пищу определенных продуктов (например, спаржи, ароматических приправ). Мочевая инфекция часто придает моче характерный запах рыбы, особенно если проба хранилась больше нескольких часов. Некоторые виды бактерий (протеус, клебсиелла и псевдомонада) вырабатывают фермент уреазу, которая превращает мочевину мочи в аммиак. При инфицировании мочи этими бактериями она приобретает выраженный аммиачный запах. При некоторых метаболических расстройствах в мочу попадают пахнущие химические соединения. Наиболее яркий пример такой патологии — экскреция ацетона с мочой во время эпизодов диабетического кетоацидоза.

ЭКСПРЕСС-ТЕСТИРОВАНИЕ МОЧИ С ПОМОЩЬЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОЛОСОК

Технические аспекты

Коммерческие диагностические наборы для экспресс-анализа мочи представляют собой инертные пластиковые полоски, на которых расположены бумажные подложки, пропитанные химическими реактивами. Каждая подложка содержит реактивы, необходимые для проведения определенного анализа. Полный список ингредиентов мочи, которые можно определять с помощью экспресс-наборов:

- глюкоза;
- билирубин;

- уробилиноген;
- кетоны;
- кровь;
- эстераза лейкоцитов;
- нитриты;
- белок;
- альбумин;
- креатинин;
- трипсиноген;
- рН;
- относительная плотность.

Наборы разных производителей могут иметь разный состав исследуемых показателей. При опускании диагностической полоски в мочу происходит растворение реагентов на каждой подложке, инициируя соответствующую химическую реакцию, результат которой выражается в изменении цвета подложки. После определенного интервала времени (обычно 20–60 с) цвет каждой подложки сравнивают с приведенной производителем шкалой; результат готов. Как правило, анализ полуколичественный: чем сильнее изменяется цвет подложки, тем выше концентрация данного вещества в моче. При этом изменения цвета градуируют обычно от точки «следовое количество» (минимально определяемая концентрация) до степеней 1+, 2+, 3+ и 4+ (наивысшая концентрация). Если результат нельзя оценить полуколичественно, то его определяют как положительный (вещество присутствует в моче) либо как отрицательный (вещества в моче нет).

Каждый производитель экспресс-наборов детально описывает процедуру тестирования в приложенной инструкции, однако имеет смысл остановиться на некоторых общих положениях.

- Химические реагенты, иммобилизованные на диагностических полосках, имеют определенные сроки годности, которые указаны на упаковке. Перед использованием набора необходимо проверить, не просрочен ли он.
- Стабильность реагентов зависит от наличия сиккативов (осушителей), устраняющих лишнюю влагу, в контейнере с полосками. Их кладут в контейнер в виде саше или

помещают в крышку. Чтобы обеспечить стабильность реагентов, сразу после извлечения необходимого количества полосок контейнер надо закрыть. Следует брать столько полосок, сколько нужно в данный момент.

- Если оставить полоску в моче на слишком долгое время, все реактивы с подложек растворятся. Полоску нужно погрузить в мочу так, чтобы все подложки были закрыты, а после этого сразу вынуть.
- Важно, чтобы реактивы с одной подложки не попадали на соседнюю. Чтобы избежать этого, сразу после извлечения полоски из мочи необходимо отряхнуть оставшиеся капли в пробирку и промокнуть рабочую сторону полоски фильтровальной бумагой.
- Для правильной оценки изменений цвета необходимо хорошее освещение.
- Необходимо хорошо различать оттенки разных цветов. Тестирование не должен проводить человек, страдающий цветовой слепотой.
- Важно соблюдать время реакции — всегда следуйте инструкции производителя.
- Моча — это биологическая жидкость, с которой следует обращаться как с потенциальным источником перекрестной инфекции. Весь персонал, выполняющий экспресс-анализы мочи, должен знать принятые в данном медицинском учреждении правила работы с биологическими жидкостями (работа в перчатках и фартуках, действия при опрокидывании проб мочи и т. п.).
- Результаты анализа должны быть занесены в рабочий журнал и выданы пациенту на руки.
- Качество экспресс-диагностики мочи должно периодически проверяться по утвержденной в лаборатории схеме контроля.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Глюкоза

Хотя в моче здорового человека могут содержаться следы глюкозы, концентрация ее настолько мала, что экспресс-анализ дает отрицательный результат. Глюкозурия (присутствие

глюкозы в моче в аномально высоких концентрациях) возникает только тогда, когда превышен почечный порог, т. е. концентрация глюкозы в крови, при которой она появляется в моче. Почечный порог составляет около 10 ммоль/л. Положительный результат экспресс-анализа глюкозы в моче свидетельствует о том, что во время ее сбора концентрация глюкозы в крови пациента превышала 10,0 ммоль/л. Поскольку тест полуколичественный, можно приблизительно оценить степень повышения концентрации глюкозы в крови.

Наиболее частая и важная причина повышения уровня глюкозы в крови, вызывающая ее появление в моче, — сахарный диабет. Реже к этому приводят другие эндокринные расстройства — синдром Кушинга (избыток кортизола), акромегалия (избыток гормона роста), феохромоцитомы (избыток адреналина) и гипертиреоз (избыток тиреоидных гормонов). Иногда положительный результат получают у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы в крови. Такое бывает при снижении почечного порога для глюкозы. Чаще всего причиной тому бывает беременность; значительно реже встречается при нарушении функции почек, известном как почечная глюкозурия. У пожилых людей почечный порог повышен, поэтому прежде чем у них возникнет глюкозурия, уровень глюкозы крови должен превысить 10 ммоль/л.

Положительный анализ мочи на глюкозу должен вызывать подозрение на диабет, но поставить такой диагноз или опровергнуть его можно только после определения уровня глюкозы в крови.

Если диагноз диабета подтвердился, то основная цель лечения — поддержание нормальной концентрации глюкозы в крови. Иногда с этой целью используют и экспресс-анализ мочи при помощи тест-полосок. Положительный результат свидетельствует о недостаточном контроле заболевания (по крайней мере, почечный порог для глюкозы у данного больного превышен). Если результат отрицательный, то уровень сахара в крови может быть нормальным (нормогликемия) или пониженным (гипогликемия). Различить эти состояния можно только по концентрации глюкозы в крови. Именно поэтому для контроля лечения диабета обычно используют прямое определение концентрации глюкозы в крови.

При употреблении витамина С (аскорбиновой кислоты) в больших количествах может быть получен ложноотрицательный результат экспресс-анализа глюкозы в моче.

Билирубин и уробилиноген

Билирубин и уробилиноген — это продукты распада гемоглобина. Гемоглобин — это белок эритроцитов, выполняющий функцию транспортировки кислорода. К концу своей 120-дневной жизни эритроциты покидают кровь и подвергаются деградациии в ретикулоэндотелиальной системе (прежде всего в селезенке). Именно здесь гемоглобин распадается на составные части — гем и глобин. Гем в дальнейшем превращается в билирубин. Как побочный метаболит, билирубин должен быть удален из организма. Вначале он транспортируется с кровью к печени, где конъюгирует (соединяется) с глюкуроновой кислотой, образуя так называемый конъюгированный билирубин. Цель конъюгации — сделать билирубин водорастворимым. Из клеток печени конъюгированный билирубин поступает во внутрипеченочные желчные протоки и через общий желчный проток с желчью — в тонкий кишечник. Во время прохождения по тонкому кишечнику билирубин превращается при участии бактерий в уробилиноген. Основная часть уробилиногена экскретируется с фекалиями, но часть его всасывается в кровь. У всосавшегося в кровь уробилиногена есть два варианта дальнейшей судьбы: частично он захватывается клетками печени и попадает с желчью в желудочно-кишечный тракт, частично выводится с мочой.

У здоровых людей весь билирубин выводится печенью в составе желчи и не попадает в мочу, поэтому экспресс-анализ мочи на билирубин должен быть отрицательным. Присутствие билирубина в моче всегда означает наличие патологического процесса. Напротив, в норме моча содержит небольшое количество уробилиногена, а отрицательный результат анализа и результат, указывающий на количества больше следовых (1+, 2+), свидетельствуют о патологии.

Положительный анализ на билирубин означает патологическое накопление конъюгированного билирубина в крови. Такое может происходить, только если нарушен нормальный путь его экскреции (через печень и желчевыводящие пути). Причина может заключаться либо в заболевании печени (ге-

патит, цирроз, первичный билиарный цирроз, рак), либо в обструкции желчных путей (желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы). Положительный результат указывает на серьезное поражение печени или желчевыводящих путей и требует дальнейшего обследования больного. Обычно его начинают с проведения функциональных печеночных проб крови. Ложноотрицательный результат экспресс-анализа мочи на билирубин может быть результатом употребления витамина С (аскорбиновой кислоты) в больших количествах.

Как уже отмечалось, в норме моча содержит незначительное количество уробилиногена. Отрицательный результат анализа на уробилиноген свидетельствует о том, что конъюгированный билирубин не поступает с желчью в тонкий кишечник. Это может быть, например, при обструкции желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы). Слишком высокое содержание уробилиногена в моче обнаруживается, если он не может выводиться с желчью вследствие заболевания печени (гепатита, цирроза или др.). Кроме того, активация выведения уробилиногена с мочой может быть вызвана увеличением продукции билирубина и, соответственно, его экскреции с желчью. Это наблюдается при разрушении эритроцитов (гемолизе); следовательно, патологическое увеличение уровня уробилиногена в моче по результатам экспресс-анализа сопровождается гемолитическими процессами, в частности гемолитическую анемию.

Итак, положительный результат экспресс-анализа билирубина в моче предполагает заболевание печени; отрицательный результат экспресс-анализа уробилиногена — обтурацию желчных протоков; резко положительный результат экспресс-анализа уробилиногена — либо заболевание печени, либо ускоренное разрушение эритроцитов (гемолиз).

Кетоны

Кетоны (иногда их называют кетоновыми телами) — это общее название трех химических соединений, участвующих в обмене веществ человека. Два из них представляют собой кетокислоты (β -гидроксимасляная и ацетоуксусная кислоты), третье — ацетон. Все три образуются при окислении жирных кислот, т. е. метаболическом процессе, в котором происходит высвобождение энергии, аккумулированной в липидах. Обычно кето-

ны быстро подвергаются дальнейшему метаболизму. Однако если метаболизм липидов существенно усилен, скорость образования кетонов превышает скорость их метаболизации. В результате они накапливаются в крови (кетонемия) и попадают в мочу (кетонурия). Этот нарушенный метаболический статус называется кетозом. При значительном накоплении кетокислот в крови, превосходящем возможности гомеостатического регулирования ее pH, происходит закисление крови. Это потенциально смертельное состояние называется кетоацидозом.

Принципиально важные причины усиления обмена липидов, приводящие к накоплению кетонов в моче, — это диабет и голодание. В обоих случаях обмен липидов стимулируется дефицитом внутриклеточной глюкозы, которая обеспечивает организм энергией. У диабетиков это происходит из-за дефицита инсулина — гормона, необходимого для транспорта глюкозы из крови в клетки. При голодании же просто создается дефицит глюкозы из-за недостатка поступления углеводов с пищей. И при диабете, и при голодании недостаток энергии, вызываемый дефицитом внутриклеточной глюкозы, покрывается за счет усиления метаболизма жиров.

Кетоз, связанный с голоданием, как правило, не бывает резко выраженным и, следовательно, очень редко приводит к развитию ацидоза. Напротив, кетоз при диабете может быть очень тяжелым, когда развивается угрожающее жизни больного состояние, называемое диабетическим кетоацидозом. При обнаружении кетонов в моче и плохом самочувствии у больного инсулинзависимым диабетом можно предполагать диабетический кетоацидоз, пациент нуждается в неотложной помощи.

Положительный результат экспресс-теста мочи может наблюдаться у беременных накануне родов, при тяжелой дегидратации и при алкоголизме. В этих случаях клиническое значение положительного результата не столь велико, как при диабете.

Нитриты

Этот тест применяют для выявления инфекции мочевыводящих путей (ИМП). В норме в моче нет нитритов. Но многие виды бактерий могут превращать пищевые нитраты, присут-

ствующие в нормальной моче, в нитриты. Положительный результат экспресс-теста на нитриты в моче показывает, что в моче пациента есть бактерии. Этот анализ высокоспецифичен, т. е. вероятность получения ложноположительных результатов очень мала. Обычно только в 4% случаев при положительном результате теста в моче не обнаруживается значительного бактериального загрязнения [4]. Однако применение этого теста ограничено вследствие большого числа ложноотрицательных результатов: примерно в 50% случаев (45–60%), когда в моче много бактерий, тест дает отрицательный результат [5]. Существует две причины этого. Во-первых, бактерии некоторых видов (преимущественно грамположительные), вызывающие ИМП, не имеют ферментов, превращающих нитраты в нитриты. Во-вторых, моча должна находиться в мочевом пузыре не менее 4 ч для того, чтобы произошло полное бактериальное превращение нитратов в нитриты. Таким образом, весьма высока вероятность того, что моча из проб, взятых днем, находилась в мочевом пузыре меньше необходимого времени. Лучше для этого анализа использовать порцию утренней мочи.

Наличие витамина С (аскорбиновой кислоты) или уробилиногена в высоких концентрациях может давать ложноотрицательный результат тестирования на нитриты.

Эстераза лейкоцитов

Как и предыдущий, этот анализ используется для выявления ИМП. С его помощью обнаруживают фермент, который присутствует только в фагоцитирующих лейкоцитах (нейтрофилах), т. е. это тест на наличие нейтрофилов в моче. В норме его результат отрицательный, так как в моче недостаточно нейтрофилов для получения положительного ответа. Присутствие значительного количества лейкоцитов (в том числе нейтрофилов) в моче называется пиурией. Нормальный ответ организма на любую бактериальную инфекцию заключается в рекрутировании нейтрофилов к месту инфекционного воспаления, где они поглощают (фагоцитозом) и разрушают бактерии. Таким образом, пиурия и соответствующий положительный результат экспресс-теста мочи на эстеразу лейкоцитов служат индикаторами бактериальной ИМП. Примерно в 75% случаев ИМП этот тест дает положительный результат.

Однако это может наблюдаться и в отсутствие ИМП — так называемая стерильная пиурия, обнаруживающаяся при туберкулезе и воспалительных заболеваниях почек и мочевого тракта (например, хронический пиелонефрит, уретральный синдром). Хотя наиболее вероятное объяснение положительного результата — это инфекция, нельзя исключать и другие причины. Если отрицательны результаты обоих тестов (на нитриты и на эстеразу лейкоцитов), то диагноз ИМП можно исключить [5]. Но положительные результаты одного или даже обоих этих тестов не дают оснований для постановки диагноза ИМП без дальнейшего лабораторного подтверждения [5].

Кровь

Присутствие крови в моче называется гематурией. Есть разница между макроскопической гематурией (наличие крови в моче не вызывает сомнений, она окрашивает мочу в красновато-коричневый цвет) и микроскопической (кровь не видна невооруженным глазом и может быть выявлена только при экспресс-диагностике при помощи полосок или под микроскопом). Различают разные степени гематурии по количеству эритроцитов. В норме их немного — менее 5000/мл. Чувствительность диагностических экспресс-полосок такова, что результат анализа будет положительным, только если число эритроцитов превышает границы нормы.

У женщин репродуктивного возраста положительный результат может просто отражать попадание в мочу менструальной крови. Положительный результат может наблюдаться и при исследовании очень концентрированной мочи. Еще одна причина получения ложноположительного результата — это повышенный уровень витамина С (аскорбиновой кислоты) в моче. Наконец, поскольку анализ основан на обнаружении гема (небелковой части гемоглобина), а не эритроцитов как таковых, в тех редких случаях, когда с мочой выводится свободный гемоглобин или миоглобин (в состав этого мышечного белка тоже входит гем), результат тоже будет положительным несмотря на отсутствие гематурии.

Хотя экспресс-полоски можно использовать для подтверждения макроскопической гематурии, принципиальное значение метода заключается в обнаружении микроскопической гематурии.

В зависимости от возраста обследуемого контингента, положительный результат на скрытую кровь (микроскопическая гематурия) наблюдается в 0,2–22% проб [7]. Наиболее вероятно, что причина в этих случаях доброкачественная (например, преходящая микроскопическая гематурия обнаруживается после значительных физических нагрузок). Реже это первый объективный признак серьезного урологического или почечного заболевания; это может быть воспалительное заболевание почек (например, гломерулонефрит) или ранняя стадия рака мочевого пузыря или почки. Наиболее вероятная причина получения положительного результата — ИМП. В проведенных недавно репрезентативных клинических исследованиях [8] было установлено, что положительный результат экспресс-теста на скрытую кровь редко ассоциируется с наличием серьезной патологии. У 40% из 368 пациентов с положительным результатом экспресс-теста при более детальном лабораторном исследовании не было даже обнаружено значительной гематурии. Из оставшихся 225 человек с подтвержденной микроскопической гематурией только у 48 пациентов (это 13% от 368 человек) была выявлена та или иная патология, у 6 пациентов в дальнейшем было диагностировано злокачественное новообразование (у всех — рак мочевого пузыря). Таким образом, положительный результат экспресс-тестирования нельзя игнорировать, но перед дальнейшим урологическим исследованием необходимо выполнить тщательное микроскопическое исследование мочи.

Белок

Первая ступень образования мочи — это фильтрации крови в клубочках. Поры клубочковых мембран слишком малы для того, чтобы через них могли пройти белковые молекулы, поэтому в норме моча не содержит белок. У здоровых лиц результат экспресс-анализа на белок при помощи диагностических полосок отрицательный. Присутствие белка в моче называется протеинурией. Незначительная протеинурия (следы/1+) обычно носит транзиторный характер, является доброкачественной и не имеет клинического значения. Но в то же время протеинурия может быть первым признаком серьезной болезни почек, а у беременных — первым симптомом преэклампсии (состояния, опасного для жизни и здоровья как матери, так и новорожденного).

Временную и умеренную протеинурию могут вызывать лихорадка, ИМП, физические нагрузки. В этих случаях она проходит через какое-то время (несколько дней или недель) и не имеет долговременных последствий. Ортостатическая протеинурия — относительно частое, в целом доброкачественное состояние, которое наблюдается преимущественно у подростков. Для него характерна протеинурия только в положении стоя, поэтому при исследовании дневных порций мочи может быть получен положительный результат. Результат тестирования утренней мочи всегда отрицательный. Это состояние, как правило, разрешается по мере взросления.

Постоянная протеинурия (положительные результаты трех независимых исследований с по крайней мере недельным интервалом при исключении ортостатической протеинурии) свидетельствует о возможном заболевании почек и/или гипертензии и требует дальнейшего обследования пациента — измерения артериального давления, количественной оценки суточной мочи на потерю белка, определения уровня креатинина в сыворотке крови.

Все беременные женщины при постановке на учет должны быть протестированы на наличие белка в моче, чтобы выявить тех, у кого повышен риск развития преэклампсии, характеризующейся гипертензией, отеками и значительной протеинурией (> 300 мг/24 ч).

рН

Если для крови характерна строгая регуляция рН (поддерживается в пределах 7,35–7,45), то рН в моче может колебаться в гораздо более широком диапазоне (4,0–8,0), хотя обычно составляет 5,5–6,5. Резкие колебания уровня рН зависят от диеты. Так, у вегетарианцев обычно моча щелочная ($> 6,5$). Патологические состояния, связанные с нарушением кислотно-основного баланса и изменениями рН крови, отражаются и на моче. Например, у пациентов с диабетическим кетоацидозом наблюдается тенденция к подкислению мочи (рН $> 5,0$), а при системном алкалозе — к подщелачиванию (рН $> 6,0$).

При инфицировании мочи бактериями некоторых видов (протеус, клебсиеллы, псевдомонады) она становится щелочной, так как эти бактерии вырабатывают фермент уреазу, расщепляющую мочевину мочи, на углекислый газ и аммиак.

Существенного клинического значения рН мочи не имеет, за исключением двух ситуаций — почечного канальцевого (тубулярного) ацидоза и почечнокаменной болезни. При почечном канальцевом ацидозе из-за дефекта клеток почечных канальцев нарушается процесс экскреции ионов водорода почками. Это приводит к накоплению ионов водорода в крови (рН снижается — ацидоз) и защелачиванию мочи. Почечные камни образуются из таких компонентов мочи, как фосфат кальция или мочева кислота; природа камней в каждом конкретном случае зависит от рН мочи (наряду с другими факторами). Для лечения этого заболевания используют лекарственные препараты, способные изменять рН мочи и тем самым ограничивать процесс минерализации в почках.

Относительная плотность

Этот показатель отражает суммарную концентрацию растворенных в моче веществ. Относительная плотность воды принята за 1,000. Показатель для мочи колеблется в пределах от 1,001 (очень разведенная моча) до 1,035 (очень концентрированная моча). Он отражает степень гидратации организма. При обезвоживании моча будет концентрированной, а при значительном потреблении жидкости — разведенной. Если же относительная плотность мочи падает несмотря на ограничение потребления жидкости, это может быть первым признаком заболевания почек и несахарного диабета.

Цитируемая литература

1. Ayccock, R. and Kass, D. (2012) Abnormal urine colour, *South Med. J.*, **105**: 36–42.
2. Cone T. (1968) Diagnosis and Treatment: Some syndromes, diseases and conditions associated with abnormal coloration of the urine or diaper. *Pediatrics*, **41**: 654–658.
3. Tighe P. (1999) Laboratory-based quality assurance programme for near patient urine dipstick testing, 1990–1997: development, management and results. *Br. J. Biomed. Sci.* **56**: 6–15.
4. Little, P., Turner, S. and Rumsby, K. (2010) Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urine dipsticks and clinical scores in women, *Br. J. Gen. Prac.*, **60**: 495–500.

5. Deville W., Yzermans J. et al. (2004) The urine dipstick test useful to rule out infection. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* **4**: 4–18.
6. Corwin H. & Silverstein M. (1988) Microscopic haematuria. *Clin. Lab. Med.* **8**: 601–610.
7. Grossgield G. & Carrol P. (1998) Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria. *Urol. Clin. North Am.* **25**: 661–676.
8. Khan M., Shaw G. & Paris A. (2002) Is microscopic haematuria a urological emergency? *BJU Int.* **90**: 355–357.
9. Rao, P.K. and Jones, J.S. (2008) How to evaluate ‘dipstick hematuria’: what to do before you refer, *Cleveland Clinic J. Med.*, **75**: 227–33.

Дополнительная литература

- Topham P., Jethwa A. et al. (2004) The value of urine screening in a young adult population. *Fam. Pracy.* **21**: 18–21.
- Viswanathan, G. and Upadhyay, A. (2011) Assessment of proteinuria, *Adv Chronic Kidney Dis*, **18**: 243–8.
- Эмануэль В. Л. Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследования мочи. Пособие для врачей. — Тверь: Триада. — 2007. — 128 с.

Словарь терминов, используемых в лабораторной диагностике

В-клетки	Один из типов лимфоцитов, принимающих участие в иммунных реакциях, — созревшие для выработки антител плазматические клетки
Агранулоцитоз	Полное или почти полное отсутствие гранулоцитов в крови
Алкалемия	Патологическое увеличение щелочности крови, увеличение рН крови
Алкалоз	Патологическое увеличение щелочности жидкостей организма, связанное с увеличением рН крови
Анемия	Состояние, при котором снижена доставка кислорода к тканям из-за уменьшения концентрации гемоглобина, возникающего по разным причинам
Анизоцитоз	Варьирование эритроцитов по размерам, выходящее за пределы нормы
Антиген	Соединение (белок или углевод), локализующееся на поверхности клеток и вызывающее синтез специфических антител
Антитело	Белок (иммуноглобулин), циркулирующий в плазме крови и специфически связывающийся с антигеном, который инициировал его синтез
Анурия	Прекращение продукции мочи
Атероматоз	Образование и развитие атеросклеротических бляшек на артериальных стенках
Атеросклероз	Хроническое состояние, при котором происходит утолщение и увеличение жесткости стенок артерий, что приводит к снижению кровотока и служит причиной развития ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических артерий
Ацетаминофен	Международное непатентованное наименование препарата Парацетамола
Ацидемия	Патологическое увеличение кислотности крови, снижение рН крови

Ацидоз	Патологическое увеличение кислотности жидкостей организма, связанное с уменьшением рН крови
Базофил	Один из пяти типов лейкоцитов
Бактериемия	Присутствие бактерий в крови
Бактерии-комменсалы	бактерии, заселяющие человеческий организм, не вызывая заболеваний
Бактериурия	Присутствие бактерий в моче
Биопсия	прижизненное взятие образцов ткани для микроскопического исследования с диагностической целью
Бластная клетка	Незрелый лейкоцит, в норме не обнаруживаемый в крови
Гематурия	Патологическое присутствие крови в моче
Гемоглобин	Белок эритроцитов, транспортирующий кислород
Гемоглобинопатии	Большая группа наследственных нарушений структуры гемоглобина
Гемолиз	Повреждение мембраны эритроцитов, разрушение эритроцитов; гемолиз <i>in vivo</i> — причина развития одного из видов анемии — гемолитической анемии, <i>in vitro</i> (при взятии проб крови) может исказить результаты анализа
Гемолитическая анемия	см. Гемолиз
Гемопозэ	Процесс образования клеток крови в костном мозге, кроветворение
Гемофилия	Группа наследственных болезней, обусловленных дефицитом факторов свертывания крови и проявляющихся повышенной кровоточивостью
Гепатит	Воспаление печени
Гипергликемия	Повышение концентрации глюкозы в крови
Гиперкалиемия	Повышение концентрации калия в плазме крови
Гиперкальциемия	Повышение концентрации кальция в плазме крови
Гиперкапния	Увеличение содержания углекислого газа в крови, повышение PCO_2
Гиперлипидемия	Повышение концентрации липидов в крови

Гипернатриемия	Повышение концентрации натрия в плазме крови
Гипертиреоз	Состояние повышенной активности щитовидной железы
Гипогликемия	Понижение концентрации глюкозы в крови
Гипокалиемия	Понижение концентрации калия в плазме крови
Гипокальциемия	Понижение концентрации кальция в плазме крови
Гипокапния	Уменьшение содержания углекислого газа в крови, понижение PCO_2
Гипоксемия	Уменьшение содержания кислорода в крови, понижение PO_2
Гипоксия	Уменьшение содержания кислорода в тканях
Гипонатриемия	Понижение концентрации натрия в плазме крови
Гипотиреоз	Состояние пониженной активности щитовидной железы
Гликолиз	Метаболический процесс окисления глюкозы с выработкой энергии
Глюкозурия	Патологическое присутствие глюкозы в моче
Гранулоциты	Лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы), содержащие гранулы в цитоплазме
Дисплазия	Нарушение развития органов и тканей в ходе эмбриогенеза и в постнатальном периоде
Доброкачественная опухоль	Результат патологического роста тканей с четко определяемыми границами; может достигать больших размеров, но никогда не распространяется за пределы первоначальной локализации
Желтуха	Пожелтение кожи и склер вследствие патологического накопления пигмента билирубина
Замороженный срез	Экспресс-техника приготовления биопсийного материала для микроскопического исследования, позволяющая быстро поставить гистологический диагноз
Злокачественная опухоль	Солидная опухоль, которая может расти и распространяться в организме (метастазировать)
Инфаркт	Некроз тканей вследствие ишемии

Ишемия	Снижение кровоснабжения тканей, как правило, в результате закупорки сосуда тромбом или атеросклеротической бляшкой
Карцинома	Специальный термин для злокачественных опухолей, образующихся из эпителиальных клеток, вне зависимости от локализации
Кетонурия	Патологическое присутствие кетонов в моче
Кетоны	Общее название трех соединений, которые накапливаются в крови при активации жирового обмена
Кетоацидоз	Патологический метаболический статус вследствие накопления кетокислот (кетонов) в крови
Лактоацидоз	Патологический метаболический статус вследствие накопления молочной кислоты (лактата) в крови
Лейкопения	Уменьшение количества лейкоцитов
Лейкоцитоз	Увеличение количества лейкоцитов
Лейкоциты	Белые кровяные клетки
Лимфоциты	Один из пяти основных типов лейкоцитов; различают В- и Т-лимфоциты; те и другие участвуют в иммунных реакциях
Макрофаг	Фагоцитирующая клетка тканей, образующаяся из моноцита
Мегалобластная анемия	Анемия, вызываемая дефицитом витамина В ₁₂ или фолиевой кислоты
Метаболический ацидоз	Ацидоз, вызываемый накоплением кислых метаболитов (например, молочной кислоты) в крови
Микроцитарная анемия	Все анемии, сопровождающиеся снижением MCV
Микроцитоз	Уменьшение размеров эритроцитов, снижение MCV
Моноцит	Один из пяти основных типов лейкоцитов, из которого развиваются тканевые макрофаги
Нейрогликопения	Понижение концентрации глюкозы в клетках центральной нервной системы (включая головной мозг)
Нейтропения	Уменьшение количества нейтрофилов в крови
Нейтрофил	Наиболее распространенный (из пяти) тип лейкоцитов; фагоцитирующая клетка
Нейтрофилия	Увеличение количества нейтрофилов в крови

Некроз	Гибель клеток или тканей в результате заболевания или повреждения
Никтурия	Необходимость в ночном мочеиспускании
Нозокомиальная инфекция	Внутрибольничная инфекция
Окраска по Граму	Техника окрашивания, позволяющая разделить все бактерии на две группы: грамположительные и грамотрицательные; первая ступень к определению вида
Отек	Патологическое накопление жидкости в интерстициальном пространстве
Патоген	Микроорганизм (бактерия, вирус, гриб), который вызывает заболевание
Плевральная жидкость	Жидкость, накапливающаяся в плевральной полости
Плевральный выпот	Патологическое накопление плевральной жидкости
Пойкилоцитоз	Наличие в крови эритроцитов аномальной формы
Полидипсия	Повышенное потребление жидкости, обусловленное патологически усиленной жаждой
Полиурия	Увеличение продукции мочи
Протеинурия	Патологическое присутствие белка в моче
Рак	Обобщающий термин для злокачественных опухолей
Респираторный ацидоз	Ацидоз, развивающийся в результате ограничения выведения углекислого газа из крови
Сепсис	Системное воспаление, вызываемое бактериальной или грибковой инфекцией
Тромб	Кровяной сгусток, образующийся внутри кровеносного сосуда
Тромбоцитопения	Уменьшение количества тромбоцитов
Тромбоциты	Форменные элементы крови, необходимые для процесса свертывания; кровяные пластинки
Тромбоцитоз	Увеличение количества тромбоцитов
Тромбоз	Оторвавшийся тромб, который, двигаясь с током крови, оседает в небольшом сосуде и блокирует его.

Фактор V Лейдена	Наследственная аномалия фактора V системы гемостаза, приводящая к нарушению свертывания крови
Экссудат	Жидкость, выделяющаяся при воспалительном повреждении тканей
Экхимоз	Обширное кровоизлияние в кожу, придающее ей патологическую коричневатую-красную окраску, свидетельствующее о нарушении свертывания крови или уменьшении количества тромбоцитов
Эндотелиальные клетки	Клетки, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов
Эндоцервикальные клетки	Эпителиальные клетки, которые выстилают внутреннюю поверхность эндоцервикального канала; один из типов клеток, обнаруживаемых на шеечных мазках
Эозинофилы	Один из пяти типов лейкоцитов, обнаруживаемых в нормальных мазках крови
Эритропоэз	Процесс развития эритроцитов из стволовых клеток костного мозга
Эритропоэтин	Гормон почек, регулирующий эритропоэз
Эритроциты	Красные кровяные клетки
Этиология	Причина заболевания или расстройства
Эутиреоз	Состояние нормальной продукции гормонов щитовидной железы
Ядерная желтуха	Накопление билирубина (неконъюгированного) в головном мозге, приводящее к его повреждению; билирубиновая энцефалопатия

Приложение

НОРМЫ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ КРОВИ У ВЗРОСЛЫХ^{1, 2}

Тест	Диапазон референтных значений	Диапазон референтных значений, используемый в данной лаборатории
Натрий	135–146 ммоль/л	
Калий	3,5–5,3 ммоль/л	
Мочевина	2,5–7,8 ммоль/л	
Креатинин	55–105 мкмоль/л	
Глюкоза крови натощак	3,5–5,0 ммоль/л	
pH	7,35–7,45	
Ионы водорода	35–45 нмоль/л	
PCO_2	4,7–6,0 кПа	
Бикарбонат	22–26 ммоль/л	
PO_2	10,6–13,3 кПа	
Избыток оснований	-2,0–+2,0	
Лактат	0,5–1,5 ммоль/л	
Билирубин	< 21 мкмоль/л	
Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	10–40 ЕД/л	
Аспартатаминотрансфераза (АсАТ)	10–40 ЕД/л	
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)	< 50 ЕД/л	
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	30–150 ЕД/л	

Тест	Диапазон референтных значений	Диапазон референтных значений, используемый в данной лаборатории
Альбумин	35–50 г/л	
Амилаза	< 200 ЕД/л	
Магний	0,7–1,0 ммоль/л	
Кальций общий	2,20–2,60 ммоль/л	
Кальций ионизированный	1,15–1,30 ммоль/л	
Фосфат	0,80–1,40 ммоль/л	
Паратгормон (ПТГ)	10–70 нг/л	
Холестерин общий	< 5,0 ммоль/л (NSF) < 4,0 ммоль/л (JBS)	
Холестерин ЛПВП	> 1,2 ммоль/л	
Холестерин ЛПНП	< 3,0 ммоль/л (NSF) < 2,0 ммоль/л (JBS)	
Тироксин свободный (FT ₄)	9–26 пмоль/л	
Трийодтиронин (FT ₃)	3,0–9,0 пмоль/л	
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,3–4,5 мМЕ/л	
Мочевая кислота	150–400 мкмоль/л	
Кортизол: 9:00 средний ночной уровень	150–680 нмоль/л < 100 нмоль/л	
Адренокортикотропный гормон (АКТГ), 9:00	< 50 нг/л	
Сердечный тропонин Т (сТнТ)	(см. гл. 9)	

Тест	Диапазон референтных значений	Диапазон референтных значений, используемый в данной лаборатории
Сердечный тропонин I (сТнI)	(см. гл. 9)	
МВ-КФК	(см. гл. 9)	
Гемоглобин		
мужчины	13,5–17,5 г/дл	
женщины	11,5–15,5 г/дл	
Эритроциты		
мужчины	$4,5-6,5 \times 10^{12}/л$	
женщины	$3,9-5,6 \times 10^{12}/л$	
Гематокрит		
мужчины	40–52%	
женщины	36–48%	
Средний объем эритроцита	80–96 фл	
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	20–35 г/дл	
Ширина распределения эритроцитов	10–15%	
Лейкоциты		
мужчины	$3,7-9,5 \times 10^9/л$	
женщины	$3,9-11,1 \times 10^9/л$	
СОЭ		
мужчины	1–10 мм/ч	
женщины	5–20 мм/ч	
С-реактивный белок (СРБ)	< 8 мг/л	
Тромбоциты	$150-400 \times 10^9/л$	
Протромбиновое время (ПВ)	10–14 с	

Тест	Диапазон референтных значений	Диапазон референтных значений, используемый в данной лаборатории
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	30–40 с	
Тромбиновое время (ТВ)	14–16 с	
Железо	10–30 мкмоль/л	
Общая железосвязывающая способность	40–75 мкмоль/л	
Ферритин	10–300 мкг/л	
Витамин В ₁₂	150–1000 нг/л	
Фолиевая кислота	150–700 мкг/л	

JBS — Joint British Societies; NSF — National Service Framework

Примечания

1. В крайний правый столбик таблицы следует внести диапазоны референтных значений, используемые в вашей лаборатории.
2. Значения, приведенные в таблице, можно рассматривать лишь как ориентировочные, поскольку при оценке результатов лабораторных исследований конкретного пациента нужно ориентироваться на значения, характерные для здоровых людей, сопоставимых по полу, расе и возрасту.

Кроме того, сопоставление возможно только при соблюдении преаналитических правил, к которым относятся следующие условия: время сбора материала, способ забора крови, условия транспортировки, учет предшествующих сбору материала условий жизни (физическая нагрузка, прием пищи и т. д.).

Наконец, для многих параметров результаты исследований зависят от методов их определения, так как разные методы отличаются мерой специфичности, зависят от конкретных химических (иммунохимических) реакций, используемых для определения компонента или физических характеристик методов регистрации указанных реакций.

Например, нельзя говорить о норме уровня «глюкозы крови натощак», так как под этим термином можно иметь в виду и оценку уровня глюкозы в капиллярной крови при помощи портативных глюкометров, предназначенных для самоконтроля, и исследования, выполненные в стационарной лаборатории, где, как правило, исследуется сыворотка крови. Для этих вариантов исследования предполагается свой так называемый «референтный интервал», т. е. диапа-

зон значений, характерных для здоровых людей, сопоставимых по остальным признакам.

Наконец, при формировании референтных значений лабораторных параметров нужно иметь в виду частоту встречаемости тех или иных значений в популяции здоровых людей. Так, при норме мочевины в крови 2,5–6,5 ммоль/л значение показателя, соответствующее верхней границе диапазона, встречается у 68% здоровых людей. Если включить в группу здоровых большее количество людей (95%), то в этой популяции можно выявить лиц с концентрацией мочевины, достигающей 7,2 ммоль/л. Если еще шире рассматривать группу «здоровых» (до 99,7%), то можно встретить людей с концентрацией мочевины до 8,3 ммоль/л. Таким образом, строго говоря, при формировании референтных значений нужно учитывать и распространенность тех или иных значений, т. е. характер их распределения в популяции здоровых людей. — В. Э.

Указатель анализов и проб

Определение уровня глюкозы в цельной крови или в плазме крови	63
Лабораторная диагностика диабета	70
Глюкозотолерантный тест	71
Гликозилированный гемоглобин	77
Определение уровня натрия и калия	99
Определение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке / плазме крови	123
Определение содержания кальция и фосфатов	144
Определение газов в крови	175
Определение уровня холестерина и триглицеридов	205
Лабораторное измерение уровней тропонинов (сТнТ, сТнI) и МВ-КФК	223
Лабораторное определение BNP	229
Лабораторная оценка функции щитовидной железы	242
Определение функциональной активности щитовидной железы при беременности	254
Лабораторное определение функций печени	266
Определение активности сывороточной амилазы	291
Определение салицилата и парацетамола	306
Лабораторное определение содержания лития, дигоксина и теофиллина в сыворотке крови	319
Подсчет количества форменных элементов крови	333
Интерпретация результатов: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы	334
Подсчет ретикулоцитов	341
Интерпретация результатов: количество лейкоцитов и дифференциальный подсчет	350
Определение количества тромбоцитов, ПВ, АЧТВ, ТВ и D-димеров	370
Лабораторное определение содержания железа, общей железосвязывающей способности, уровня ферритина, витамина В12 и фолиевой кислоты	393
Лабораторное определение СОЭ	411
Лабораторное определение СРБ	416
Лабораторное определение группы крови, титра антител и совместимости	432
Микробиологическое исследование мочи	460
Принципы микробиологического исследования крови	484

Скрининговые тесты новорожденных	494
Цитологический анализ шеечных мазков (Pap-тест)	526
Исследование физико-химических свойств мочи	537
Экспресс-тестирование мочи с помощью диагностических полосок	538

Предметный указатель

- Абляция 531
авитаминоз 152
агглютинация 436
агглютинины *см.* эритроциты:
 антитела
агглютиногены *см.* эритроциты:
 антигены
агранулоцитоз 350, 551
АДГ *см.* антидиуретический
 гормон
Аддисона болезнь *см.* болезнь
 Аддисона
аденозинтрифосфат 55, 58, 69,
 140, 221
аденокарцинома 519
аденома 149
 –токсическая 245
адипоциты 59, 69, 203
адреналин 62, 63, 67, 79, 443,
 541
акромегалия (гигантизм) 67,
 541
активатор сгустка 38
активированное частичное
 тромбопластиновое время
 363, 371, 375, 376, 382
 –критические значения 372
аланинаминотрансфераза 265,
 273, 278
АлАТ *см.* аланинаминотранс-
 фераза
алкалемия 179, 551
алкалоз 104, 107, 153, 179,
 181, 187, 551
 –метаболический 182, 184
 –респираторный 155, 182,
 183, 304
 –системный 548
алкоголизм 155, 292
 –хронический 401
аллергия 347, 441, 443
 –пищевая 357
альбумин 139, 144, 262, 264,
 273, 277, 281, 392, 539
 –ложно высокий 266
 –нормы 267
альвеолы 166, 173
альдостерон 95, 98, 99, 103,
 107, 108
 –антагонист 97
альдостеронизм 106
амилаза 286, 289, 290, 295
 –нормы 291
 –панкреатическая 290
 –слюнная 290, 295
 –сывороточная 286, 293
аминокислоты 501
 –заменимые 502
 –незаменимые 501
аминофиллин 317
аммиак 121, 538, 548
 –накопление 510
анатомия
 –морбидная 21
анафилаксия 441
ангиотензин I, II 97
ангиотензинпревращающий
 фермент 97, 315
анемия 18, 157, 183, 293, 335,
 411, 432, 551
 –апластическая 338, 358, 372
 –гемолитическая 21, 268,
 277, 337, 338, 447, 512,
 543
 –железодефицитная 388, 393,
 395, 397, 398
 --причины 395
 –легкая 336
 –макроцитарная 338, 400

- мегалобластная 372, 388, 400, 403, 554
 - симптомы 402
- микроцитарная 338, 554
- новорожденных 338
- нормоцитарная 338
- пернициозная 337, 401, 403
- при хронических заболеваниях 337, 338, 395, 398
- причины 326, 337, 388
- референтные значения 336
- серповидноклеточная 331, 337, 411, 415, 513
- симптомы 336
- тяжелая 336
- фолиеводефицитная 339
- В₁₂-дефицитная 339
- анизоцитоз 335, 551
- аномалии плода 495
- анорексия 107, 155
- антибиотик 443
 - чувствительность 467
- антигемофильный фактор 366, 367, 375
- антигены 348, 425, 551
 - эритроциты *см.* эритроциты: антигены
- антигистамин 441, 443
- антидепрессант 313
- антидиуретический гормон 94, 105
- антикоагулянт 38, 50, 64, 100, 145, 334, 348, 363, 370, 381, 410, 412
- антитела 264, 348, 425, 475, 551
 - антитромбоцитарные 373
 - иммунные антиэритроцитарные 428
 - титр 447, 449
- анурия 131, 551
- аорта 164
 - аневризма 377
 - брюшная 209
 - аневризма 496
- апноэ 321
 - у недоношенных 317
- апопротеин 203
- АПФ *см.* ангиотензинпревращающий фермент
- аритмия 315, 399
- артериальная пункция 176
- артериит
 - височный 413
- артерия
 - бедренная 177
 - глазная 413
 - коронарная 207
 - легочная 164
 - блокада 378
 - мозговая 209
 - окклюзии 208, 226
 - периферическая 209
 - печеночная 259
 - плечевая 177
 - почечная 454
 - радиальная запястья 177
- артрит 130, 399
 - инфекционный 473
 - ревматоидный 308, 374, 398, 413, 418, 426
 - хронический 300
- аспират 14
- аспирин 303, 308, 396
 - действие 300
 - передозировка 299
 - профилактика рака 300
 - риск 300
 - токсичность 304
- астма 357
 - бронхиальная 182, 317, 321, 347
- асцит 281
- асцитическая жидкость 14
- атаксия 402
- атерогенез 210
- атероматоз 551

- атеросклероз 130, 207, 212,
225, 551
- АТФ *см.* аденозинтрифосфат
- АТФаза 314
- аутизм 502
- аутоантитела 24, 426
- аутоиммунные заболевания 254
- аутосомно-рецессивное наследо-
вание 502, 504, 509
- АХЗ *см.* анемия при хрониче-
ских заболеваниях
- ацетаминофен 551
- ацетилКоА 57, 69
- ацетоацетат 69
- ацетон 69, 543
- в моче 538
- ацетоуксусная кислота 543
- ацидемия 179, 551
- ацидоз 98, 104, 179, 181, 187,
552
- метаболический 58, 70, 182,
183, 184, 304, 510, 554
- почечный канальцевый 549
- респираторный 182, 555
- ацилКоА-дегидрогеназа со сред-
ней длиной цепи 509
- ацинарная ткань 287
- ацинарные клетки 293
- АЧТВ *см.* активированное ча-
стичное тромбопластино-
вое время
- Базофилия 351**
- причины 357
- базофилы 345, 348, 350, 552,
553
- бактериemia 475, 552
- симптомы 484
- транзиторная 474
- бактерии
- анаэробные 486
- аэробные 486
- выделение 485
- грамотрицательные 478–480,
555
- грамположительные 477–480,
545, 555
- идентификация 485
- смешанный рост 489
- чистый рост 488
- чувствительность к антибио-
тикам 485
- бактерии-комменсалы 552
- бактериурия 552
- баланит 69
- Баттера синдром *см.* синдром
Баттера
- бацилла 479
- белки острой фазы 415
- белок в моче *см.* протеинурия
- беременность 67, 124, 458, 541
- тест 35
- бикарбонат 173, 182, 185, 288,
332
- критические значения 179
- нормы 179
- билиарный тракт 262, 265, 278
- билирубин 262, 277, 279, 333,
447, 537, 538, 542, 553,
556
- в моче 542
- ложноотрицательный
результат 543
- конъюгированный 263, 264,
542
- неконъюгированный 264
- новорожденных 267
- нормы 267
- общий 264
- билирубиновая энцефалопатия
279, 556
- биопсия 36, 529, 530, 531, 552,
553
- инцизионная 22
- коническая 531
- эксцизионная 22
- биоптат 21

- бластная клетка 351, 552
β-блокатор 315
блуждающий нерв 289, 315
бляшка 226
–атеросклеротическая 210, 225
болезнь
–Аддисона 80, 103, 104, 108
–Грейвса 244, 251
–Крейнцфельдта–Якоба 445
–Кризмаса 375
–Крона 152, 155, 277, 359, 374, 396, 398, 413, 418
–Педжета 276, 278
–Плюммера 251
–Хашимото 251
–Ходжкина 18, 415
боль в животе 293–295
–острая 286
боуменова капсула 118
брадикардия 249, 315
брадикинин 430
бронхит
–хронический 182
бронхоконстрикция 317
бронхопневмония 182
буфер 171
–бикарбонатный 171
–емкость 175
Вагинальное зеркало 528, 530
вагинит 69
вазоконстрикция 97
валин 512
варфарин 381, 382, 383
ВГ *см.* гипотиреоз врожденный
вегетарианство 401
вена
–воротная 259
–легочная 164
–нижняя полая 259
–печеночная 259
венозный тромб
–механическая профилактика 381
–фармакологическая профилактика 381
венопункция 31
вирсунгов проток 288
вирулентность 477
вирус иммунодефицита человека 444
вирус папилломы человека 520
–вакцинация 522
–кожные разновидности 521
–мукозотропные разновидности 521
–высокого риска 521
–низкого риска 521
вирус эпидемического паротита 292
вирус Эпштейна–Барр 292, 356
Вирхова триада *см.* триада Вирхова
витамин В₁₂ 337, 339, 342, 372, 388, 390–392, 400, 402, 554
–всасывание 391
–дефицит
–причины 401
–сывороточный 393, 403
–нормы 394
витамин С 390, 542, 543, 545, 546
витамин D 140, 142, 152, 201, 276
–дефицит 150
витамин К 367, 375
–дефицит 376
–у новорожденных 376
витамины 390
ВИЧ 496
ВИЧ-инфекция 356, 358, 373
влагалище 517
внезапная сердечная смерть 208
ВнеКЖ *см.* внеклеточная жидкость

- внеклеточная жидкость 88, 90, 99
- внутренний зев 517
- внутренний фактор 392, 401
- внутриклеточная жидкость 88, 90, 99
- водный баланс 94
- ВТ *см.* тромбоз венозный
- Газовый анализатор 178
- гамма-глутамилтрансфераза 265, 266, 274, 278
- гангрена 209
- гастрит 396
- гастрэктомия 396, 401
- Гатри тест *см.* тест Гатри
- ГБН *см.* гемолитическая болезнь новорожденных
- ГГТ *см.* гамма-глутамилтрансфераза
- гем 262, 330, 332, 511, 542, 546
- гематокрит 326, 335, 339
- критические значения 335
- у беременных 341
- гематологический анализ 18
- гематурия 130, 132, 397, 464, 546, 552
- макроскопическая 546
- микроскопическая 546
- преходящая 547
- гемоглобин 77, 167, 173, 192, 326, 329, 330, 388, 399, 511, 537, 546, 552
- S 512, 513
- A 331, 511, 513
- A2 331, 511, 513
- аномальный 514
- гликозилированный 77
- катаболизм 262
- критические значения 335
- молекула 330, 511
- нормы 77, 334
- образование 329
- у беременных 341
- фетальный 331, 511, 513
- фракции 77
- гемоглобинопатия 331, 511, 552
- гемодиализ 305, 309
- гемолиз 31, 100, 104, 342, 430, 447, 512, 513, 543, 552
- гемолитическая анемия 552
- гемолитическая болезнь новорожденных 272, 337, 446, 447
- предупреждение 448
- гемолитическая трансфузионная реакция 427, 430, 432
- гемопоз 327, 552
- геморрагии 293, 484
- гемосидерин 389
- гемостаз 18, 362, 363, 374
- схема 364
- гемостазиология 363
- гемотрансфузия 433, 442
- гемофилия 372, 375, 552
- гемофтиз 378
- гемохроматоз 67, 294
- наследственный 399
- гепарин 38, 100, 123, 145, 176, 224, 242, 291, 306, 348, 381, 382
- гепатит 319, 542, 543, 552
- алкогольный 269
- вирусный 269, 270, 271, 273, 278, 356, 358
- неонатальный 272
- острый 269, 273, 277, 375
- токсический 278
- хронический 274, 277, 278, 375
- активный 269, 278
- B 444, 496
- C 444
- гепатоциты 259, 262, 264
- гидроксиапатит 139

- 3-гидроксibuтират 69
β-гидроксимасляная кислота
543
Гийена–Барре синдром *см.* син-
дром Гийена–Барре
гиперамилаземия 291
гипербилирубинемия
–тяжелая 280
гипервентиляция 70, 183, 185,
304, 481
гипергидратация 92, 110
гипергликемия 65, 67, 68, 72,
73, 78, 293, 552
–диабетическая 78
–при инфаркте 78
–стрессиндуцируемая 78
–транзиторная 78
гиперкалиемия 102, 104, 108,
187, 321, 552
–симптомы 111
–тяжелая 111
гиперкальциемия 147, 148,
150, 552
–тяжелая 149, 156
–умеренная 149, 155
гиперкапния 179, 552
гиперлейкоцитоз 359
гиперлипидемия 207, 552
–вторичная 214
–первичная 214
гипернатриемия 102, 104, 106,
553
–симптомы 110
гипероксия 191
гиперпаратиреоз 150, 292
–первичный 149
гиперплазия 149
гипертензия 130, 211, 548
гипертермия 304
гипертиреоз 244, 541, 553
–вторичный (центральный)
244, 246, 251
–первичный 244, 248, 251
––субклинический (мягкий)
247
–симптомы 246
гипертония 215
гипертриглицеридемия 207
гиперфосфатемия 147, 150
–причины 154
гиперхолестеринемия 207
–полигенная 214
–семейная 214
гипоамилаземия 291
гиповентиляция 182
гиповолемия 192, 482
гипогликемия 65, 73, 74, 79,
304, 321, 510, 553
–гипокетотическая 510
–симптомы 79
–у больных диабетом 80
–у недиабетиков 80
–у недоношенных 81
гипокалиемия 102, 104, 107,
187, 315, 553
–симптомы 110
–тяжелая 111
гипокальциемия 147, 150, 152,
153, 553
–в критическом состоянии
153
–неонатальная 153
–тяжелая 156
–умеренная 156
гипокапния 179, 553
гипоксемия 179, 190, 192, 553
–анемическая 180
гипоксия 180, 183, 553
–тканевая 58, 336
гипомагниемия 321
гипонатриемия 102, 104, 553
–гиперволемическая 102
–гиповолемическая 102
–при диабете 105
–симптомы 110
–тяжелая 110
–умеренная 109

- эвулемическая 102
- гипоталамус 240, 249, 251
- гипотензия 192, 378, 482, 484
 - персистирующая 483
- гипотиреоз 244, 313, 553
 - врожденный 248, 493, 495, 506
 - причины 507
 - скрининговый тест 508
 - транзиторный 507
 - тяжелый 508
 - вторичный (центральный) 244, 249, 251
 - недиагностированный 254
 - первичный 248, 251
 - лечение 253
 - симптомы 249
 - при беременности 254
 - субклинический 250
- гипофиз 62, 94, 240, 244, 249, 251, 508
 - гиперактивность 246
 - опухоли 246
 - передняя доля 63
- гипофосфатемия 147, 150, 157
 - причины 154
 - тяжелая 157
 - умеренная 157
- гипохромия 335
- гипрепаратиреоз
 - первичный 148
- гистамин 348, 430
- гистопатология 21
- гликоген 59, 259
- гликогенез 59, 61
- гликогенолиз 59, 61, 62
- гликолиз 56, 57, 61, 193, 553
 - анаэробный 58
- глобин 262, 330, 332, 511, 542
 - разновидности 331
- гломерулонефрит 547
- глоссит 397, 402
- глутамин 512
- глутатион 301
- глюкагон 61, 62, 63, 288
- глюкоза 55, 290, 538, 552
 - в мозге 304
 - в моче 76, 540
 - ложноотрицательный результат 542
 - депо 59
 - катаболизм 56, 58
 - суточные колебания 60
- глюкозотолерантный тест 71
- глюкозурия 68, 70, 540, 553
 - почечная 541
- глюкометр 74
- глюконеогенез 55, 61, 62
- глюкуроновая кислота 263
- глютен 396
 - в моче 463
- гной 347
 - в моче 463
- голодание 544
- гонадотропин хорионический 35
- гормон роста 62, 63, 67, 541
- горлань 237
- гранулоциты 350, 553
- Грейвса болезнь *см.* болезнь Грейвса
- грипп 358, 359
- ГТТ *см.* глюкозотолерантный тест
- Дауна синдром *см.* синдром Дауна
- двенадцатиперстная кишка 261, 262, 287
- ДВС *см.* диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- дегидратация 68, 70, 73, 92, 110, 128, 304, 340
- дезоксигемоглобин 167
- дезоксирибонуклеиновая кислота 140
- деканоилкарнитин 510
- декстрины 290

- деминерализация **149**
- депрессия
–тяжелая **313**
- десквамация **517**
- дефицит ацилКоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи **494, 495, 509**
- диета **510**
- скрининговый тест **510**
- диабет **54, 67, 278, 294, 399, 476, 496, 544**
- беременных **67, 72**
- гестационный **67, 72**
- нелеченный **68**
- несахарный **65, 104, 549**
- нефрогенный **313**
- сахарный **65, 214, 459, 541**
- 1-го типа (инсулинзависимый) **65, 66, 215, 254, 426**
- 2-го типа (инсулиннезависимый) **66, 72, 215**
- диагностика **70**
- транзиторный **67**
- диализ
–перитонеальный **305**
- диарея **315**
- дигоксин **314**
- инотропный эффект **314**
- отравление **315, 321**
- сывороточный **321**
- Ди Джорджа синдром *см.* синдром Ди Джорджа
- дизентерия **395**
- дискариоз **529**
- дисплазия **523, 529, 553**
- плоского эпителия шейки матки **522**
- тазобедренных суставов **495**
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови **293, 373, 377, 444**
- диссоциация **171**
- дистресс плода **193**
- дистресс-синдром **183**
- дистрофия **125**
- диуретики **443**
- ДКАСД *см.* дефицит ацилКоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи
- ДНК *см.* дезоксирибонуклеиновая кислота
- анализ **505, 506**
- синтез **400**
- донор **427**
- дыхание Куссмауля **70, 187**
- дыхательная недостаточность **191, 317**
- 1-го типа **191**
- 2-го типа **183, 191**
- дыхательная цепь **58, 69**
- дыхательный центр **182**
- Единицы СИ **41**
- дольные **42, 43**
- кратные **42**
- ЖДА *см.* анемия железodefицитная
- железо **330, 342, 389, 511**
- дефицит **338, 388, 395**
- беременных **396**
- избыток **395, 399, 400**
- плазменное **393**
- свободное **399**
- сывороточное **389, 393, 397, 398, 400**
- нормы **394**
- определение концентрации **388**
- железосвязывающая способность
- общая **393**
- сыворотки **393, 397, 398**
- общая **400**
- нормы **394**

- желтуха 262, 268, 279, 303,
432, 484, 553
- гемолитическая 268
 - гепатоцеллюлярная 268
 - новорожденных 279
 - обструктивная 268
 - обтурационная 274
 - персистирующая 272
 - при анемии 338
 - при лекарственной терапии 276
 - физиологическая 272, 277
 - холестатическая 268
 - ядерная 279, 447, 556
- желчнокаменная болезнь 269,
277, 278, 292, 376, 543
- желчные каналцы 261, 264
- желчные кислоты 201, 261, 262
- желчные протоки 261, 262,
277, 542
- атрезия 272
 - обструкция 269
 - обтурация 543
- желчный пузырь 261, 262
- желчь 152, 261, 275
- жидкостная хроматография 513
- жидкостная цитология 524
- Жильбера синдром *см.* синдром Жильбера
- жирные кислоты
- окисление 509, 543
- Заболевания
- носители 502, 504
- замороженный срез 553
- звон в ушах 304
- значения
- критические 49
 - референтные 46
- зоб 237, 244, 248, 251, 254
- диффузный 245
 - многоузловой токсический 245
- ИБС *см.* ишемическая болезнь сердца
- извитые каналцы
- дистальные 95
 - проксимальные 95
- изоферменты 222
- изоэлектрическое фокусирование 513
- ИЗСД *см.* диабет сахарный 1-го типа
- иммунитет 348
- врожденный 349, 474
 - приобретенный 349, 426, 475
- иммунная тромбоцитопеническая пурпура 373
- иммунный ответ 348
- иммуноглобулин 264, 411, 414,
425, 475, 551
- иммунология 24
- ИМП *см.* инфекция мочевыводящих путей
- импотенция 399
- имунные гемолитические реакции 443, 447
- индекс массы тела 211
- ИНЗСД *см.* диабет сахарный 2-го типа
- инсулин 61, 63, 66, 67, 79, 108,
288, 544
- инсулиновая резистентность 66
- инсулинома 80
- инсульт 157, 209, 215, 300,
377, 513, 551
- интерлейкин 416
- интерстициальная жидкость 88
- интерстициальное пространство 265
- инфаркт 208, 215, 220, 224–227,
300, 377, 379, 415, 553
- костной ткани 513
 - тяжелый 278
- инфекция 418
- больничная 459
 - нозокомиальная 555

- очаги 476
- инфекция мочевыводящих путей 456, 465, 544
- больничная 459
- йод
 - дефицит 248, 251
- иперхолестеринемия 215
- ирританты 317
- ИРТ *см.* трипсин иммунореактивный
- ИСЖ *см.* интерстициальная жидкость
- истерэктомия 531
- ишемическая болезнь сердца 130, 200, 208, 225, 551
- ишемия 208, 224, 226, 377, 513, 554

- Калий** 98, 314, 552, 553
 - баланс 98
 - реабсорбция 98
 - сывороточный 315
 - транспорт 99
- кальций 138, 316, 366, 367, 552, 553
 - ионизированный 139, 145, 146, 187
 - источники 138
 - критические значения 147
 - нормы 142, 147
 - общий 144
 - скорректированный 144
 - транспорт 140
- кальцитонин 238
- кальцитриол 118, 140, 141, 151, 152
- кальцификация 157
- кандидоз 480
- капилляры 33, 97, 119, 192
 - легочные 166
- карбгемоглобин 332
- карбоангидраза 173, 332
- карбункул 478

- кардиомиоциты 208, 219
- кардиотокография 193
- карцинома 554
- каскад свертывания 365, 371, 482
 - внешний путь 367, 375
 - внутренний путь 367, 375
 - общий путь 367, 375
- катаракта 495
- кетонацидоз 65, 66, 73, 544, 554
 - диабетический 69, 104, 109, 150, 155, 183, 295, 538, 544, 548
- кетоз 544
- кетонемия 70, 544
- кетоновые тела *см.* кетоны
- кетонурия 70, 544, 554
- кетоны 69, 539, 543, 554
 - в крови 554
 - в моче 554
 - алкоголизм 544
 - дегидратация 544
 - у беременных 544
- КЖЖ *см.* внутриклеточная жидкость

- кислород
 - насыщение крови 178
- кислоты 170
 - сильные 170
 - слабые 170
- кистозный фиброз 494, 495, 503
 - ранний симптом 504
 - скрининговый тест 505, 506
- кишечная палочка 478
- кишечный гормон 289
- клебсиелла 538, 548
- клетки Купфера 262
- клубочек 118
- клубочковая фильтрация 119
 - скорость 95, 119, 120, 130
 - расчет 129
- кокк 480
- коклюш 357

- колит
 –язвенный 396, 413
- коллаген 139
- коллапс
 –ортостатический 322
- кольпоскопия 530
- кома 303
 –некетоновая 65
- компенсация 185
- комплемент 475
 –белки 430
- Конна синдром *см.* синдром Конна
- контейнеры для крови
 –маркировка 37
 –цвет крышки 37
- коронарная болезнь сердца
см. ишемическая болезнь сердца
- коронарная недостаточность 157
- коронарный синдром
 –острый 225
- кортизол 62, 63, 67, 80, 106, 201, 541
- кортикостероиды 413
- костный мозг 327, 332, 340, 342, 346, 372, 374, 388, 391, 400, 414
- краснуха 356, 496
- крахмал 290
- креатинин 121, 124, 130, 539, 548
 –клиренс 129, 132
- креатинкиназа 221
- креатинфосфокиназа 221
- Крейнцифелдта–Якоба болезнь
см. болезнь Крейнцифелдта–Якоба
- кретинизм 248
- криз
 –серповидноклеточный 512
- крипторхизм 495
- Кризмаса болезнь *см.* болезнь Кризмаса
- Кризмаса фактор *см.* фактор Кризмаса
- кровопотеря хроническая 395
- кровотечение
 –вагинальное аномальное 520
 –спонтанное 374
- кровь
 –артериальная 33, 163, 167, 176
 ––взятие 177
 –венозная 167
 ––взятие 31
 –в моче 546
 ––ложноположительный результат 546
 –газы 33, 163
 –группы 426, 429
 ––определение 434
 –донор 424, 438
 ––подбор 436, 439
 –капиллярная 33, 173, 176
 –микробиологическое исследование 484
 –оксигенация 192
 –плазма 50, 64
 –плода 193
 –посев 444, 473
 ––ложноотрицательный результат 485, 486
 ––ложноположительный результат 489
 ––техника 487
 –резус-фактор 427–429, 437
 ––определение 434
 –реципиент 438
 ––карточка-запрос 433
 –рН 163, 172, 175, 185, 193
 –факторы свертывания 260
- кровяные пластинки *см.* тромбоциты
- Крона болезнь *см.* болезнь Крона

- ксантомы 213
купферовы клетки *см.* клетки Купфера
Кушинга синдром *см.* синдром Кушинга
КФ *см.* кистозный фиброз
КФК *см.* креатинкиназа
- Лабильный фактор 366
лактат 58
лактоацидоз 58, 183, 184, 554
легкие 172
–инфаркт 378
легочная эмболия 377, 378, 381
Лейдена фактор *см.* фактор Лейдена
лейкемия 18
лейкоз 338, 339, 352
–лимфоидный 352
–миелоидный 352
–острый 352, 358, 372
–признаки 352
–хронический 352
лейкопения 351, 554
–при бактериальной инфекции 359
–причины 357
лейкоцитоз 351, 554
–доброкачественный (реактивный) 352
лейкоциты 18, 345, 351, 352, 400, 553, 554
–антитела 441
–в моче 464
–дифференциальный подсчет 345, 350
–общее число 345
–критические значения 350
–референтные значения 350
–у новорожденных 350
–эстераза 545
- лимфолейкоз
–острый 352, 353
–хронический 352, 353, 357, 373
лимфоцитоз 351
–причины 356
лимфоцитопения 351
–инфекции 359
–причины 358
–тяжелая 359
–прогрессирующая 358
лимфоциты 345, 348, 350, 357, 475, 551, 554
–аутоиммунная деструкция 359
–тимусзависимые 348
–В-клетки 551
–В-лимфоциты 348, 475
–NK-лимфоциты 348, 349
–Т-лимфоциты 348, 358
липаза 289
липогенез 61
липолиз 69, 203
липопротеины
–высокой плотности 203, 212
–низкой плотности 203, 212
–целевой уровень 215
–очень низкой плотности 203
–промежуточной плотности 203
литий 104, 248, 313
–беременным 313
–доза 320
–отравление 321
–побочные эффекты 313
–сывороточный 320
–терапевтическая доза 313
ложноотрицательный результат 49, 75
ложноположительный результат 49
ЛПВП *см.* липопротеины высокой плотности

- ЛПНП *см.* липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП *см.* липопротеины очень низкой плотности
- ЛППП *см.* липопротеины промежуточной плотности
- ЛЭ *см.* легочная эмболия
- Магний 316
- мазок
- влагалищный 36
 - из глотки 35
 - из зева 35
 - из шейки матки 497
 - техника взятия 528
 - крови 326, 339
 - с миндалин 35
 - цервикальный 515
- макроамилаземия 295
- макрофаги 348, 416, 554
- макроцитоз 335
- макроциты 400
- мальабсорбция 150, 155
- мальтоза 290
- малярия 339
- маммография 496
- матка 517
- мегакариоциты 365, 374
- медиаторы воспаления 348
- международное нормализованное отношение 382
- международный индекс чувствительности 383
- меконий 504
- менингит
- бактериальный 480, 490
 - менингококковый 490
- менингококк 480
- менопауза 519, 528
- меноррагия 374, 396
- метаплазия 518
- метастазы 277, 278, 414
- метод Вестергрена *см.* скорость оседания эритроцитов
- миелолейкоз
- острый 352, 353
 - хронический 352, 353, 357, 374
- миелома 18, 130, 148
- множественная 414
- миеломная болезнь 338
- микробиология 19
- микроинсульт 209
- микротромб 482
- микроцитоз 335, 554
- микседема 244
- миоглобин 224, 388, 546
- миокард 111, 208, 219, 220
- миокардиальные маркеры
- см.* сердечные маркеры
- миокардит 229
- миоциты 59, 220
- митохондрия 57
- мокрота 35
- молочная железа 496
- молочная кислота 58, 184, 193, 554
- моль 41
- моноклеоз
- инфекционный 278, 356
- моносахариды 55
- моноцитоз
- причины 357
- моноциты 345, 348, 350, 554
- моча 33, 454, 455
- анализ
 - на скрытую кровь *см.* гематурия микроскопическая
 - общий 464
 - полуколичественный 539
- аспирация 462
- запах 538
- застой 458
- изменение в процессе хранения 536
- макроскопический осмотр 463

- микроскопическое исследование 464
- мутность 538
- плотность 549
- посев 464
- средняя порция 461
- суточная 34
- цвет 537
- экспресс-анализ 469, 535
- мочевая система 454
- мочевина 121, 124, 128, 548
 - синтез 260
- мочевой пузырь 454, 455
- мочевые пути
 - инфекция 467
- мочеточник 120, 454, 455
- МТРП *см.* муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости
- муковисцидоз *см.* кистозный фиброз
- муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости 504
- мускулатура
 - гладкая 220
 - скелетная 220

- Надпочечники** 95, 99, 201
 - кора 62, 63, 67, 95, 97, 107
 - мозговое вещество 62, 63, 67
- наперстянка 314
- наружный зев 517, 518, 519
- натриево-калиевая помпа (*насос*) 90, 99, 108, 314
- натрий 88, 314, 553
 - баланс 95, 97
 - потери 103
 - реабсорбция 95, 97
- натрийуретический пептид
 - мозговой 222, 229
 - предсердный 97, 222
 - тест 231
- натрия фторид 38
- натуральные киллеры 348
- неалкогольный жировой гепатоз 274, 278
- нейрогликопения 79, 554
- нейропатия 402
- нейтропения 351, 358, 554
 - легкая 358
 - тяжелая 358
- нейтрофилия 351, 554
 - злокачественная 356
 - реактивная 356
- нейтрофилы 345, 346, 350, 357, 474, 545, 553, 554
 - в моче 545
- некроз 301, 555
- нефрон 118, 454
- нефропатия 73
- нефротический синдром 277
- НЖГ *см.* неалкогольный жировой гепатоз
- никтурия 68, 555
- нитриты 545
 - в моче 539, 544
 - ложноотрицательный результат 545
 - ложноположительный результат 545
- нормальные значения 45
- нормобласт 327
- нормогликемия 65
- нормохромия 335
- нормоцитоз 335
- нуклеиновые кислоты 140

- Обезвоживание** *см.* дегидратация
- одышка 220
- ожирение 66, 211
- ожоги 153
- окраска по Граму 555
- ОКС *см.* коронарный синдром, острый

- оксалат 38
оксигемоглобин 167, 331
оксигенотерапия 175
оксиметрия 192
октоилкарнитин 510
олигурия 131
опухоль 148
–доброкачественная 149, 553
–злокачественная 553
органный дисфункция 483
–симптомы 484
осмолярность 88, 92
осморцепторы 94
осмотическое давление 265
основание 170
оспа ветряная 356, 373
остановка сердца 318
остеобласты 276
остеомалация 152, 276
остеомиелит 473
остеопороз 247
островки Лангерганса 288
острое трансфузионное повреждение легких 442, 446
острый коронарный синдром 208
острый респираторный дистресс-синдром 293
отек 265, 281, 548, 555
–легких 190, 304
отоакустическая эмиссия 495
ОТПЛ *см.* острое трансфузионное повреждение легких
- Палочкоядерные клетки 351
панкреатит 278, 376
–острый 153, 275, 286, 292, 293, 295, 481
–хронический 67, 152, 294, 295
панкреатическая псевдокиста 294
панкреатический проток 261
панкреатический сок 287, 288
–ферменты 289
панцитопения 351
папиллома
–генитальная 522
паратгормон 140, 151
парацетамол 301
–доза 300
–интерпретация уровня 307
–отравление 308
–передозировка 274, 299
–симптомы 302
парацитарная железа 140, 149
парестезии 402
паратит 373
парциальное давление 164, 167, 178, 331
патоген 555
ПВ *см.* протромбиновое время
ПДФ *см.* фибрин, продукты деградации
Педжета болезнь *см.* болезнь Педжета
перикардит 229
перитонит 480
печеночная недостаточность 80, 124, 184, 269, 273, 301, 399
–острая 278, 303
печень 259, 265, 332, 369, 388, 392, 399
пиелонефрит 456, 458, 459
–симптомы 460
–хронический 546
пируват 57, 58, 193
пиурия 463, 545
–стерильная 546
плазма крови 16, 50, 88, 98, 100, 370, 410, 455
–белок 264
плазмин 369
плазминоген 369
плевральная жидкость 14, 555

- плевральный выпот 555
Плюмера болезнь *см.* болезнь
 Плюмера
пневмококк 479
пневмония 190, 398, 479
поджелудочная железа 67, 287,
 290, 399, 505
 – α -клетки 63
 – β -клетки 61, 63, 66
 --опухоль 80
 –воспаление 286
 –рак 294
пойкилоцитоз 335, 555
показатель Касса 465
полидипсия 68, 70, 156, 313,
 555
полимиалгия ревматическая 413
полиморфноядерные клетки
 350
полиурия 68, 70, 73, 131, 156,
 313, 555
полицитемия 339, 374, 411
 –вторичная 340
 –первичная 340
потливость 304
почечная лоханка 120, 455
почечная недостаточность 103,
 154, 184, 295, 456
 –острая 70, 104, 108, 121,
 153, 377
 –симптомы 131
 –хроническая 104, 117, 121,
 130, 149, 150, 152, 277,
 337
почечнокаменная болезнь 130,
 549
почечные каналы 118
 –дистальные 98
 –проксимальные 98, 118
почечный порог 68, 76, 541
почки 98, 118, 175, 454
предсердие 97
 –фибрилляция 315, 377
предтрансузионная проверка
 440
преэклампсия 377, 547
прион 445
прогестерон 201
проконвертин 366
пронормобласт 327
протеаза 289
протеинурия 130, 132, 555
 –беременных 547, 548
 –ортостатическая 548
 –постоянная 548
 –транзиторная 547
протеус 538, 548
протромбин 366, 367, 371, 379,
 382
протромбиновое время 363,
 375, 376, 382
 –критические значения 372
 –нормы 371
 –определение 371
проферменты 289, 366
псевдогиперкалиемиа 109
псевдомонады 479, 538, 548
психоз
 –маниакально-депрессивный
 313
 –острый 315
ПТГ *см.* паратгормон
ПТГсБ *см.* родственный парат-
 гормону белок
пузырно-мочеточниковый реф-
 люкс 459
пузырный проток 261, 269
пульсовой оксиметр 192
пункция 177
 –надлобковая 462
Рабдомиолиз 150, 153, 154,
 157, 278
рак 555
рахит 152, 276
рвота 303, 304, 315

- реабсорбция 95, 120, 185
реакция острой фазы 417
резекция кишечника 402
резус-фактор 426, 427, 429
Рейе синдром *см.* синдром Рейе
ренин 95, 97, 118
ренин-ангиотензин-альдостеро-
новая система 98
ренин-ангиотензиновая система
95, 222
рентгенография
–с барием 397
ретикулоцитоз 342
ретикулоциты 327, 341, 342
ретикулоэндотелиальная систе-
ма 262, 332, 373, 542
ретинопатия 73, 191
–диабетическая 496
–недоношенных 191
референтные значения 46, 561
реципиент 427
рибонуклеиновая кислота 140
РНК *см.* рибонуклеиновая кис-
лота
родственный паратгормону
белок 148
РОФ *см.* реакция острой фазы
РЭС *см.* ретикулоэндотелиаль-
ная система
- Салицилат 304
–интерпретация уровня 308
–отравление 304
–тяжелое отравление 309
салициловая кислота *см.* сали-
цилат
саркоидоз 150
свертывание крови 50
свертывающий каскад *см.* каскад
свертывания
свинка 358
секретин 289
селезенка 262, 287, 332, 388, 542
сенная лихорадка 357
сепсис 153, 229, 252, 293, 373,
377, 443, 473, 477, 482,
488, 555
–тяжелый 482
септицемия 456, 474, 482
–госпитальная 477
–иммунодепрессия 476
–массивная травма 476
–ожоги 476
–у недоношенных 476
–у пожилых 476
сердечная недостаточность 104,
130, 220, 230, 277, 319,
377, 379, 399
–хроническая 318
сердечные маркеры 219
–изменение уровней 228
–определение 223
сердечные сокращения
–частота 225
сердечный ритм 315
серповидноклеточная анемия
см. анемия серповидно-
клеточная
серповидноклеточная болезнь
495, 511
–носительство 513
–скрининг беременных 512
–скрининговый тест 513
синдром
–Баттера 104, 107
–Гийена–Барре 105, 183
–Дауна 495
–Ди Джорджа 359
–Жильбера 272, 277
–Конна 104, 106, 107
–Кушинга 67, 104, 106, 541
–Рейе 301
–системного воспалительного
ответа 377, 481, 482
–уремический 132
система АВ0 426

- системная красная волчанка
130, 359, 373, 398, 419,
426
- сифилис 496
- скарifikатор 33
- СКБ *см.* серповидноклеточная
болезнь
- скорость оседания эритроцитов
409, 410
- метод Вестергрена 410
- нормы 412
- микрометод Панченкова 410
- нормы 412
- при беременности 412
- скрининг крови новорожденных
493, 498
- взятие образца 499
- скрининговые тесты 494
- скрининговый тест на антитела
449
- СКФ *см.* клубочковая фильтра-
ция, скорость
- служба крови 21
- слюна 290
- слюнные железы 290
- СМЖ *см.* спинномозговая жид-
кость
- СН *см.* сердечная недостаточ-
ность
- собираательные трубочки 455
- солодка 104
- соматостатин 288
- соскоб 14
- СОЭ *см.* скорость оседания эри-
троцитов
- специфичность 49
- СПИД 358
- спинномозговая жидкость 14
- спру 395
- СРБ *см.* С-реактивный белок
- статины 420
- стафилококк
- золотистый 478
- коагулазонегативный 479
- стволовые клетки 365
- миелоидные 374
- недостаточность 358
- плюрипотентные 327, 346
- стеноз 104, 108
- пилорический 184
- стенокардия 208, 215, 225, 228
- нестабильная 226
- стеркобилин 264
- стеркобилиноген 263
- стероидные гормоны 201
- стероиды 443
- стоматит ангулярный 397, 402
- Стюарта фактор *см.* фактор
Стюарта
- суперинфекция 293
- сфероцитоз наследственный 415
- сфинктер Одди 261, 262, 288
- сыворотка крови 38, 50, 100
- железосвязывающая способ-
ность *см.* железосвязыва-
ющая способность сыво-
ротки
- Талассемия 331, 338, 496
- тандемная масс-спектрометрия
503, 510
- тахикардия 246, 315, 337, 484
- синусовая 318
- ТВ *см.* тромбиновое время
- ТГ *см.* триглицериды
- теофиллин
- действие 316
- отравление 318
- сывороточный 321
- терапевтический индекс 314,
316, 319
- терапевтическое окно 314
- тест Гатри 248, 493
- тестостерон 201
- техника безопасности 39
- тимус 348
- недоразвитие 359

- тиреоидит
– аутоиммунный
 -- атрофический 248
 -- узловой 248
– подострый 245, 251
– послеродовой 254
– Хашимото 248
- тиреоидная пероксидаза 238, 507
- тиреоидные гормоны 238, 248
– контроль продукции 241
- тиреоидсвязывающий белок 243
- тиреоидэктомия 151, 253
- тиреотоксикоз 149, 150, 244
- тиреотропный гормон 240, 242, 507, 508
- тирозин 501, 503
- тироксин 236, 238
– общий 243
– свободный 242
- тиролиберин 240
- Тн *см.* тропонин
- токсин 349, 475
- токсоплазмоз 357
- толстая кишка 289
- тошнота 303, 304, 315
- ТПО *см.* тиреоидная пероксидаза
- транслутаминаза
– антитела *см.* антитела к тканевой транслутаминазе
- транскобаламин 392, 393
- трансферрин 393, 399
- трансфузия 20, 21
- трахея 237
- триада Вирхова 380
- триглицеридемия 213
- триглицериды 201
– нормы 206
- трийодтироксин
– активный 240
– реверсивный 240
- трийодтиронин 236, 238
– общий 243
– свободный 243
- трипсин 289, 505
– иммунореактивный 505
- трипсиноген 289, 505, 539
- тромб 207, 212, 226, 363, 365, 369, 378, 382, 555
– артериальный 377
– венозный 377
– глубоких вен 377
- тромбин 367, 371
- тромбиновое время 370, 375, 376, 382
– нормы 371
- тромбоз 18, 375, 381
– венозный 378
- тромбоксан 365
- тромбопластин
– внешний путь 367
– плазменный предшественник 366
– тканевый 366
- тромбофилия 372
- тромбоцитоз 372, 555
– вторичный 374
– высокий 374
– легкий 374
– умеренный 374
- тромбоцитопения 372, 555
– причины 372
– тяжелая 372, 373
– эссенциальная 374
- тромбоциты 18, 351, 369, 373, 555
– количество 363, 370
 -- критические значения 372
 -- нормы 371
– образование 365
- тромбоэмбол 555
- тромбоэмболическая болезнь 377
- тромбоэмболия 378
- тропонин 220, 227, 228

- измерение 223
- ТСБ *см.* тиреодсвязывающий белок
- ТТГ *см.* тиреотропный гормон
- туберкулез 356, 357, 398, 414, 546
- тучные клетки 348
- ТЭБ *см.* тромбозмболическая болезнь

- Угольная кислота 171, 173
- ультрафильтрат 455
- уравнение Хендерсона–Хассельбаха 171, 180
- уреаза 548
- уремический синдром *см.* синдром уремиический
- уретра 454, 455
 - женская 457
- уретральный синдром 546
- уробилин 333, 537
- уробилиноген 264, 333, 539, 542, 543, 545
 - в моче 543
- урохром 537
- УФ-фототерапия 279

- ФА *см.* фенилаланин
- ФАГ *см.* фенилаланингидроксилаза
- фагоцитоз 347, 349, 474, 475, 545
- фагоциты 351
- фактор
 - Виллебранда 365
 - Кристмаса 366
 - Лейдена 379, 556
 - Стюарта 366
 - Хагемана 366
- факторы свертывания крови 264
 - активированные 367
 - неактивированные 367
- фатеров сосок 288
- фебрильная реакция 441, 443
- фенилаланин 501, 503
- фенилаланингидроксилаза 502
- фенилкетонурия 493, 495, 501, 502
 - диета 502
 - скрининговый тест 503
 - тяжелая 503
- фенилкетоны 502
- феохромоцитомы 67, 541
- ферритин 388, 389, 393, 397
 - сывороточный 393, 398, 400
 - нормы 394
- фибрилляции желудочков 208
- фибрилляция предсердий 247
- фибрин 50, 363, 365, 367, 369
 - продукты деградации 369
- фибриноген 50, 366, 367, 371, 411, 415
- фибринолиз 369, 378
- фибринстабилизирующий фактор 366
- фиброз 399
- ФКУ *см.* фенилкетонурия
- фолат *см.* фолиевая кислота
- фолиевая кислота 337, 339, 342, 372, 388, 390, 391, 393, 400, 401, 554
 - всасывание 392
 - в эритроцитах 403
 - при беременности 402
 - сывороточная 393, 403
 - нормы 394
 - эритроцитов 393
- фосфат 140
 - неорганический 140
 - нормы 142, 147
- фосфолипиды 140
- фосфор 138
- ФПП *см.* функциональные печеночные пробы
- фторид 64
- фунгемия 475, 480

функциональные печеночные
пробы 258

фурункул 478

фурункулез 68

Хагемана фактор *см.* фактор
Хагемана

Хашимото болезнь *см.* болезнь
Хашимото

ХГЧ *см.* гонадотропин хориони-
ческий

хемотаксический фактор 348

Хендерсона–Хассельбаха урав-
нение *см.* уравнение Хен-
дерсона–Хассельбаха

хиломикрон 203

ХОБЛ *см.* хроническая обструк-
тивная болезнь легких

Ходжкина болезнь *см.* болезнь
Ходжкина

ходжкинская лимфома *см.* лим-
фома Ходжкина

холестаза 268

холестерин 201, 212

–общий 206, 215

–целевая концентрация 207

–целевой уровень 215

холецистит 295

холецистокинин-панкреозимин
289

ХПН *см.* почечная недостаточ-
ность хроническая

хроническая обструктивная
болезнь легких 317

ХС *см.* холестерин

ХСН *см.* сердечная недостаточ-
ность хроническая

Целевые значения 206

целиакия 155, 396, 397

цервикальный канал 528

цервикальный скрининг 523

цервикс *см.* шейка матки

церебральный паралич

–атетоидная форма 279

цианоз 378, 484

цикл Кребса 57, 58, 69

циркуляторная перегрузка 442

цирроз 269, 273, 274, 278, 281,
319, 341, 375, 377, 399,
543

–билиарный 152

–первичный билиарный 277,
278, 543

цистит 456

–симптомы 460

цитокины 441, 482

цитологический анализ 515

–окраска по Папаниколау 529

цитологический анализ мазков

–шеечных 526, 529

цитомегаловирус 292, 356

цитопатология 23

цитрат 38, 370, 412

ЧСС *см.* сердечные сокращения,
частота

чувствительность 49

Шейка матки 515, 517, 518

–окрашивание уксусной кис-
лотой 530

–рак 519, 522, 523

–инвазивный 520, 531

–первые симптомы 520

–плоскоклеточный 519

–эпителий

–граница 528

–зона трансформации 519,
528

–многослойный плоский
517, 519

–призматический 517

шок 278, 443

–гиповолемический 184

–кардиогенный 274

–септический 483

- шприц-пробирка 31
- штаммы *S. aureus*, устойчивые
к метициллину 478
- Щелочная фосфатаза** 265, 275,
278
- беременных 267
- щелочь 170
- щитовидная железа 236, 237,
321
- агенезия 507
 - гипоплазия 507
 - синдром псевдодисфункции
250
 - эктопия 507
- ЩФ *см.* щелочная фосфатаза
- ЭДТА** *см.* этилендиаминтетра-
ацетат;
- экзема 357
- экзофтальм 246
- эклампсия 377
- экссудат 556
- эксфолиация *см.* десквамация
- эндоцервикс 517, 518, 519, 528
- эксхимоз 375, 556
- электролиты 87
- эмболия 183, 229
- эмпиема 183
- эмфизема 182, 190
- эндокардит 473
- бактериальный 357, 398
 - подострый бактериальный
414
- эндоскоп 22
- эндоскопическая ретроградная
холангиопанкреат(ик)о-
графия 292
- эндоскопия 397
- эндоцервикальный канал 517
- эпителий
 - граница 518
 - зона трансформации 518
 - многослойный плоский
518
 - призматический 518
- эндоцервикс 518, 528
- энтерококки 480
- энцефалопатия билирубиновая
см. желтуха ядерная
- озинофилия 351
- причины 357
- озинофилы 345, 347, 350, 553,
556
- эпидемический паротит 295
- эпинефрин *см.* адреналин
- Эпштейна–Барр вирус *см.* вирус
Эпштейна–Барр
- эритропоэз 556
- эритропоэтин 118, 327, 337,
338, 556
- эритроциты 18, 167, 262, 327,
351, 393, 399, 410, 551,
556
- агглютинация 434
 - антигены 426, 427
 - антитела 432
 - нетипичные 436
 - при беременности 428
 - в моче 464
 - количество 326, 341, 400
 - у беременных 341
 - нормы 334
 - плода 447
 - при отравлении свинцом 339
 - разрушение 332, 348
 - секвестрация 513
 - скорость оседания *см.* ско-
рость оседания эритроци-
тов
 - созревание 327
 - средний объем 326, 335, 338,
341, 393
 - средняя концентрация гемо-
глобина 326, 335, 338
 - широта распределения 326,
335

- ЭРХПГ *см.* эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- эстераза
–лейкоцитов 539
- эстрогены 379
- этилендиаминтетраацетат 38, 77, 334
- этиология 556
- эутиреоз 556
- эутиреоидизм 244
- эутиреоидный патологический синдром 250, 251
- эхокардиография 230
- Ю**кстагломерулярный аппарат 96
- Я**зва желудка 396
–пептическая 318
–перфоративная 295
- яички 201
- яичники 201
- ANP** *см.* натрийуретический пептид предсердный
- BNP** *см.* натрийуретический пептид мозговой
- В**-клетки *см.* лимфоциты
- В**-лимфоциты *см.* лимфоциты
- V₁₂** *см.* витамин **V₁₂**
- Candida albicans* 480
- С**-реактивный белок 409, 415, 416
–и риск сердечно-сосудистых заболеваний 420
–нормы 417
–при воспалении 418
–инфекции 418
–системной красной волчанке 419
–травме 419
–язвенном колите 419
- D**-димер 363, 369, 376, 377, 381
–нормы 371
- Escherichia coli* 466, 478
- FT3** *см.* трийодтиронин свободный
- FT4** *см.* тироксин свободный
- HPV** *см.* вирус папилломы человека
- INR** *см.* международное нормализованное отношение
- ISI** *см.* международный индекс чувствительности
- Klebsiella* spp. 466, 480
- MRSA** *см.* штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину
- Neisseria meningitidis* 480
- N**-ацетил-*p*-бензохинонимин 301
- N**-ацетилцистеин
–антидот 303
- N**-терминальный про-**BNP** 223
–референтные значения 229
- NT** про-**BNP** *см.* **N**-терминальный про-**BNP**
- Рар**-тест 523, 526
- pH** 169, 171, 181, 539, 548
–критические значения 179
–крови 551, 552
–нормы 179
- Proteus* spp. 466, 480
- Pseudomonas aeruginosa* 466, 479

SIRS см. синдром системного
воспалительного ответа

S. saprophyticus 466

Staphylococcus aureus 478

Staphylococcus epidermis 466, 479

Streptococcus pneumonia 479

Т-клеточный лимфотропный
вирус человека 444

Т-лимфоциты см. лимфоциты

Оглавление

Предисловие научного редактора к 7-му русскому изданию	5
Предисловие	7
Список сокращений	9
Часть I. Введение	
Глава 1. Введение в клиническую лабораторную диагностику	11
Глава 2. Принципы лабораторных исследований	28
Часть II. Биохимические тесты	
Глава 3. Определение глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови	54
Глава 4. Определение натрия и калия в сыворотке крови	87
Глава 5. Мочевина, креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).	117
Глава 6. Определение кальция и фосфата в сыворотке крови	137
Глава 7. Газы артериальной крови.	162
Глава 8. Холестерин и триглицериды	200
Глава 9. Миокардиальные маркеры — тропонин, креатинкиназа (МВ) и мозговой натрийуретический пептид (BNP)	219
Глава 10. Определение функциональной активности щитовидной железы	236
Глава 11. Функциональные печеночные пробы	258
Глава 12. Сывороточная амилаза	286
Глава 13. Передозировка лекарств.	299
Глава 14. Мониторинг лекарственной терапии	312
Часть III. Гематологические тесты	
Глава 15. Общий анализ крови: количество эритроцитов, содержание гемоглобина и индексы эритроцитов.	325
Глава 16. Общий анализ крови 2: количество лейкоцитов и дифференциальный подсчет лейкоцитов	345

Глава 17. Исследование свертывающей системы крови: количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время	362
Глава 18. Лабораторные исследования при анемии: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточный ферритин, витамин В ₁₂ и фолиевая кислота в сыворотке крови	387
Глава 19. Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок	409
Часть IV. Анализы при переливании крови	
Глава 20. Анализы при переливании крови: определение группы крови, антител, совместимости	423
Часть V. Микробиологические исследования	
Глава 21. Микробиологическое исследование мочи: посев мочи и определение чувствительности к антибиотикам. . . .	453
Глава 22. Посев (культура) крови	473
Часть VI. Медико-генетические исследования	
Глава 23. Скрининг заболеваний у новорожденных	493
Глава 24. Цитологический анализ шеечных мазков	515
Глава 25. Экспресс-анализы мочи	535
Словарь терминов, используемых в лабораторной диагностике	551
Приложение	557
Указатель анализов и проб	562
Предметный указатель	564

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программы Adobe Reader версии не ниже 11-й для платформ Windows, Mac OS, Android, iOS, Windows Phone и BlackBerry; экран 10"

Учебное электронное издание

Хиггинс Кристофер

РАСШИФРОВКА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Геидебрехт*

Редактор канд. биол. наук *Т. Е. Толстихина*

Художник *В. Е. Шкерин*

Корректор *Л. И. Трифонова*

Компьютерная верстка: *Л. В. Катуркина, Е. Г. Ивлева*

Подписано к использованию 05.09.16.

Формат 125×200 мм

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

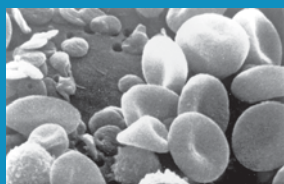
e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>



Новое издание популярного руководства по интерпретации результатов клинических лабораторных анализов.



В доступной форме изложены основные положения биохимии, физиологии и анатомии человека применительно к лабораторным исследованиям. Рассмотрены основные биохимические и гематологические тесты, анализы при переливании крови, микробиологические и генетические исследования, указаны нормы или референтные значения по каждому тесту, а также симптомы и вероятные причины нарушений. Для иллюстрации даны истории болезни и их обсуждение, в том числе сделанные анализы и вопросы, которые могут и должны возникнуть при интерпретации их результатов.



Книга написана для среднего медицинского персонала, но благодаря четкости изложения, простоте подачи материала может быть полезной и другим работникам здравоохранения, студентам медицинских специальностей и широкому кругу читателей, интересующихся своим здоровьем.

