

ОРД-ЛОП-19

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

**ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ
ординаторов по дисциплине
«КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ»
для специальности 31.08.58 Оториноларингология**

СОДЕРЖАНИЕ:

№ П/П	НАЗВАНИЕ ТЕМЫ	СТР.
1.	Биохимические анализы в клинической медицине. Методы клинической биохимии	5-50
2.	Система гемостаза	51-64
3.	Клиническая биохимия дегенеративно-дистрофических процессов в слуховом анализаторе	65-74
4.	Клиническая биохимия у пациентов с острыми и хроническими воспалительными процессами ЛОР-органов	75-87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - адренокортикотропный гормон
17-КС - 17-кетостероиды
17-ОКС - 17-оксикетостероиды
2,4-ДНФГ - 2,4-динитрофенилгидразин
АДФ – аденозиндифосфат
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АФП - альфа-1-фетопротеин
АДГ - антидиуретический гормон
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
БОФ - белки острой фазы
БКЗ - бромкрезоловый зеленый
БКФ - бромкрезоловый фиолетовый
БФС - бромфеноловый синий
БО - буферные основания
ВМК - ванилилминдальная кислота
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза
ГК – гексокиназа
ГлДГ – глутаматдегидрогеназа
Г-6-ФДГ - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГВК - гомованилиновая кислота
ГРГ - гонадотропин-рилизинг гормон
ГРИГ - гонадотропин-рилизингингибирующий гормон
ИФА - иммуноферментный анализ
ИХЭД - иммунохроматографическая экспресс-диагностика
ИАП - ингибиторы активаторов пламиногена
КОС - кислотно-основное состояние
КРГ - кортикотропин-рилизинг гормон
КК – креатинкиназа
КБГ - кумасси бриллиантового голубого
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖСС - латентная (ненасыщенная) железосвязывающая
НЖСС – насыщенная железом способность сыворотки
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП - липопротеиды промежуточной плотности
ЛГ - лютеинизирующий гормон
МДГ – малатдегидрогеназа
МНО - международное нормализованное отношение
МЕ - международные единицы
МСГ - меланоцит-стимулирующий гормон
МК - мочевая кислота
НО (ВЕ) - недостаток оснований
НСЕ - нейронспецифическая енолаза

НЭЖК - неэтерифицированные жирные кислоты
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОМ - опухолевые маркеры
ОФ - острая фаза
ПТТГ - пероральный тест на толерантность к глюкозе
п-НФ - п-нитрофенилфосфат
п-НФФ - п-нитрофенилфосфат
ПДФ - продукты деградации фибриногена
ПРГ - пролактин-рилизинг гормон
ПРИГ - пролактин-рилизингингибирующий гормон
ПСА - простатспецифический антиген
ПВ - протромбиновое время
ПО - протромбиновое отношение
РИА - радиоиммунный анализ
РЭА - раково-эмбриональный антиген
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
РЭС - ретикуло-эндотелиальная система
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СТРГ - соматотропин-рилизинг гормон
СТГ - соматотропный гормон
СРБ - С-реактивный белок
ССК - сульфосалициловая кислота
ТРГ - тиреотропин-рилизинг гормон
ТТГ - тиреотропный гормон
ТПА - тканевой активатор плазминогена
ТГ – триглицериды
ТХУ - трихлоруксусная кислота
ТАФИ - тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза
ТВ - тромбиновое время
УПА - урокиназный активатор плазминогена
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ХМ – хиломикроны
ХС – холестерин
ХЭ – холинэстераза
ХГЧ - хорионический гонадотропин человека
ДГЭА – дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат
АМСт - антитела к микросомальному антигену тиреоцитов
Е2 – эстрадиол
SHBG - глобулин, связывающий половые гормоны

ТЕМА: БИОХИМИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ. МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ.

Основные вопросы темы.

- 1) Место клинической биохимии среди других прикладных клинических дисциплин
- 2) Применение биохимических анализов (скрининг, мониторинг, диагноз, прогноз)
- 3) Отбор образцов для анализов (запрос на анализ)
- 4) Понятие о биохимических стандартах и контроле качества биохимического материала
- 5) Лабораторные методы оценки белкового обмена (азотометрические, гравиметрические, «преципитационные», спектрофотометрические, рефрактометрические, колориметрические)
- 6) Лабораторные методы оценки ферментативного обмена
- 7) Лабораторные методы оценки пигментного обмена
- 8) Лабораторные методы оценки углеводного обмена
- 9) Методы определения показателей липидного обмена
- 10) Лабораторные методы оценки кислотно-основного состояния

Актуальность темы.

Клиническая биохимия – клинико-диагностическая дисциплина, которая занимается разработкой и использованием стандартных методов диагностики, а также осуществляет контроль за течением заболеваний с позиций биохимии. Клиническая биохимия является важнейшим разделом лабораторной диагностики, наряду с клинической лабораторной гематологией, иммунологией, клинической серологией и микробиологией, клинической токсикологией и др. Данная дисциплина располагает специфическим набором аналитического оборудования, использует множество диагностических методов и позволяет врачу-клиницисту оценить диагностически и прогностически значимые нарушения биохимических процессов в организме человека. Эта область лабораторной диагностики достаточно бурно развивается. Современная клиническая биохимия позволяет существенно облегчить квалифицированную и обоснованную постановку диагноза, выбор лечения и оценку прогноза при многих заболеваниях.

Клинико-биохимические исследования выполняются практически всем пациентам. Их применяют главным образом для подтверждения или уточнения диагноза, характеристики формы, тяжести течения и определения прогноза болезни, выбора этиологической и патогенетической терапии, контроля за результатами лечения, а также для обнаружения патологии при скрининговых исследованиях.

В зависимости от клинических задач биохимические исследования могут производиться однократно и многократно (в динамике), а также в процессе проведения функциональных или фармакологических тестов

со стимуляцией или торможением этапов исследуемого обмена веществ, клеточных или гуморальных реакций либо других функций, выраженность или качество которых отражается в параметрах определяемого лабораторного показателя.

Биохимические технологии регулярно обогащаются новыми методами исследований. Повышение их чувствительности и специфичности способствует расширению объектов биохимического анализа. Помимо традиционного анализа сыворотки крови и мочи все шире в диагностических целях используется конденсат выдыхаемого воздуха, выпотная, слезная жидкость, ликвор, клеточные элементы и др. Широкое внедрение биохимических анализаторов позволяет проводить комплексный анализ с использованием все меньшего объема биологической пробы.

Преаналитический этап биохимических исследований.

Забор биологического материала для выполнения биохимического лабораторного исследования осуществляется до проведения лечебно-диагностических мероприятий или после него, временной промежуток определяется индивидуально.

В случае проведения забора биологического материала у пациентов, подвергнутых хирургическим и другим вмешательствам, для выполнения биохимического лабораторного исследования необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- в послеоперационном периоде, в зависимости от его объема и характера, а также вследствие остаточного влияния самого патологического процесса, изменения различных показателей жизнедеятельности организма могут сохраняться от нескольких дней до трех недель;
- после инфузии внутривенных водных растворов веществ забор образца крови у пациента должен быть отсрочен не менее чем на 1 час;
- после инфузии жировой эмульсии – не менее, чем на 8 часов.

Существенное влияние на результаты биохимического исследования биологического материала оказывают условия периода, предшествующего забору у пациента образца биологического материала. С этой целью в обязательном порядке учитываются следующие факторы:

- лечебно-диагностические процедуры, проводимые пациенту (инъекции, инфузии, трансфузии, введение рентгеноконтрастных средств, иммуносцинтиграфия, диализ, эндоскопическое исследование, оперативные вмешательства, физиопроцедуры, методы функциональной диагностики);
- воздействие ионизирующего излучения в анамнезе пациента;
- назначение пациенту лечебного питания с учетом тяжести состояния и наличия хронического заболевания.

В случае проведения забора биологического материала у пациента, получающего лекарственные средства с учетом имеющегося заболевания, врач специалист, оказывающий медицинскую помощь пациенту, обязан отменить за 2-3 суток лекарственные средства, назначенные пациенту и способные повлиять на результаты лабораторного исследования, если отмена лекарственных

ного средства не ухудшит состояние пациента. При невозможности отмены пациенту лекарственных средств, используемых в процессе оказания медицинской помощи, при интерпретации лабораторных исследований необходимо учитывать их влияние на достоверность полученных результатов. При этом забор образца крови должен быть произведен до приема очередной дозы лекарственных средств.

В бланке-направлении, сопровождающем доставку биологического материала в клиничко-диагностическую лабораторию, в обязательном порядке указываются лекарственные средства, принимаемые пациентом, которые могут повлиять на результаты исследований.

Забор крови у пациента, которому произведено внутривенное введение лекарственного средства, проводится после завершения фазы его распределения, через 1–2 часа, с обязательным указанием в бланке-направлении на биохимическое лабораторное исследование времени после приема последней дозы лекарственного средства. В случае внутривенного введения лекарственных средств из группы сердечных гликозидов, забор крови проводится через 6-8 часов после него.

Если нет специальных указаний, для плановых биохимических исследований кровь забирают из вены утром (между 7 и 9 часами) натощак (через 8-12 часов после последнего приема пищи). В случае проведения клинических лабораторных исследований крови в иное время суток, в бланке-направлении указывается период времени, прошедший после последнего приема пищи (после еды в крови повышается содержание глюкозы, холестерина, триглицеридов, железа, неорганических фосфатов, аминокислот). Во внимание должны приниматься колебания содержания ряда аналогов аналитов в организме пациента в течение суток.

Суточные колебания значений концентрации некоторых аналитов.

Аналиты	Максимум содержания (время суток, часы)	Минимум содержания (время суток, часы)	Диапазон колебаний (% от среднеустойчивой величины)
АКТГ	6-10 0	0-4	150-200%
Альдостерон	2-4	12-14	60-80%
Гемоглобин	6-18	22-24	8-15%
Железо	14-18	2-4	50-70%
Калий	14-16	23-1	5-10%
Кортизол	5-8	21-3	18-200%
Пролактин	5-7	10-12	80-100%
Ренин	0-6	10-12	120-140%
Соматотропин	21-23	1-21	300-400%
T ₄	8-12	23-3	10-20%
Тестостерон	2-4	20-24	30-50%
ТСГ	20-2	7-13	5-15%
Фосфор неор-	2-4	8-12	60-80%

галический			
Эозинофилы	4-6	18-20	30-40%

Биохимические лабораторные тесты.

Биохимические лабораторные исследования широко используются в клинической практике в тех случаях, когда в основе заболевания лежат метаболические нарушения (например, сахарный диабет), повреждения тканей (например, инфаркт миокарда), воспалительные процессы (например, ревматические заболевания) или нарушения функций органов и тканей (например, почечная недостаточность). В практической медицине биохимические тесты используются для решения следующих задач:

1. скрининга – выявления болезни на доклинической стадии;
2. диагностики – подтверждения или исключения диагноза;
3. прогноза – определения величины риска развития заболевания, особенностей течения заболевания и его исхода;
4. мониторинга – наблюдения за течением заболевания или реакцией на лечение.

Биохимический анализ крови предполагает исследование различных химических аналитов – белков, липидов, углеводов, различных продуктов их превращений, активности ферментов индивидуальных белков и др, имеющих клиническое значение.

Материал для исследования: сыворотка венозной крови.

Взятие крови производится натошак из локтевой вены в специальную вакуумную систему активатором свертывания.

Виды пробирок для взятия крови:

- Вакуумная система (белая/красная крышка) с активатором свертывания;
- Вакуумная система (коричневая/желтая крышка) с активатором свертывания и разделительным гелем.

Полученная из крови сыворотка остается стабильной в течение 7 дней при 2–8 °С. Архивированная сыворотка может храниться в замороженном виде при -20 °С.

- Для исследования уровня гликированного гемоглобина необходима цельная венозная кровь, взятие которой производится в вакуумную систему с антикоагулянтом К2ЭДТА или К3ЭДТА (сиреневая крышка при использовании пробирок типа Vacutainer, красная крышка для пробирок типа Monovette). Полученная кровь может храниться при комнатной температуре – до 6 часов, при температуре 2–8 °С – не более 24 часа.

Исследование активности ферментов.

Активность ферментов определяется с диагностическими целями преимущественно в сыворотке крови. Большая часть ферментов в крови – это тканевые ферменты, попадающие в кровь в результате разрушения клеток, где их концентрация в 1000-10 000 выше, чем в крови. В норме в сыворотке крови регистрируется только очень незначитель

ная активность ферментов. Причинами повышения активности ферментов при патологии являются:

- прямое повреждение клеточных мембран (вирусами и химическими соединениями);
- гипоксия, аноксия и ишемия тканей;
- повышенный синтез в тканях (рост злокачественной опухоли).

В сыворотке крови определяют три основные группы ферментов: внутриклеточные, секреторные и экскреторные. Большинство ферментов являются внутриклеточными, в зависимости от локализации они разделяются на:

- неспецифические ферменты, которые катализируют общие для всех тканей реакции обмена и находятся в большинстве органов и тканей например, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза и др.);
- органоспецифические, присутствуют только в определенном типе тканей или органе в высокой концентрации. Повышение в крови уровня органоспецифического фермента указывает прежде всего на повреждение клеток той ткани, в которой этот фермент представлен в наибольшем количестве.

Специфичность ферментов для диагностики патологии.

Фермент	Орган	Диагностическое значение
α-амилаза	Поджелудочная железа	Острый панкреатит, отит
АЛТ	Печень	Заболевания паренхимы печени
АСТ	Миокард, печень	Инфаркт миокарда, заболевания паренхимы печени, поражения скелетных мышц
ГГТ	Печень	Патология жёлчевыводящих путей, алкоголизм
КК	Скелетные мышцы, сердце, гладкие мышцы	Инфаркт миокарда, поражения скелетных мышц
КФ	Простата, костная ткань	Аденома, рак простаты, метаболические заболевания костной ткани
ЛДГ	Печень, сердце, скелетные мышцы, эритроциты, тромбоциты, лимфатические узлы	Заболевания паренхимы печени, инфаркт миокарда, гемолиз, неэффективный эритропоэз, лимфомы
Липаза	Поджелудочная железа	Острый панкреатит
Холинэстераза	Печень	Отравления фосфорорганическими соединениями, заболевания паренхимы печени
ЩФ	Печень, костная ткань,	Метаболические заболевания

	кишечник, почки	костной ткани, гепатобилиарная патология
--	-----------------	---

Секреторные ферменты (псевдохолинэстераза) синтезируются в печени и постоянно высвобождаются в плазму. Их активность в сыворотке крови выше, чем в клетках или тканях. В клинической практике они представляют интерес, когда их активность в сыворотке крови становится ниже нормы за счет нарушения функции печени.

Экскреторные ферменты образуются органами пищеварительной системы (поджелудочной железой, слизистой оболочкой кишечника, печени, эпителием желчных путей). К ним относятся α -амилаза, липаза, щелочная фосфатаза (ЩФ) и др. В норме их активность в сыворотке крови низка и постоянна. Однако при патологии, когда блокирован любой из обычных путей их экскреции, активность этих ферментов в сыворотке крови значительно увеличивается.

Единицы активности ферментов.

За единицу активности любого фермента в лабораторной диагностике принимают то количество, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 субстрата в 1 (мкмоль/мин) при $t^0=37^{\circ}\text{C}$. При этом объемная активность фермента выражается как МЕ/л (или Ед/л), удельная активность – как МЕ/мг белка.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ).

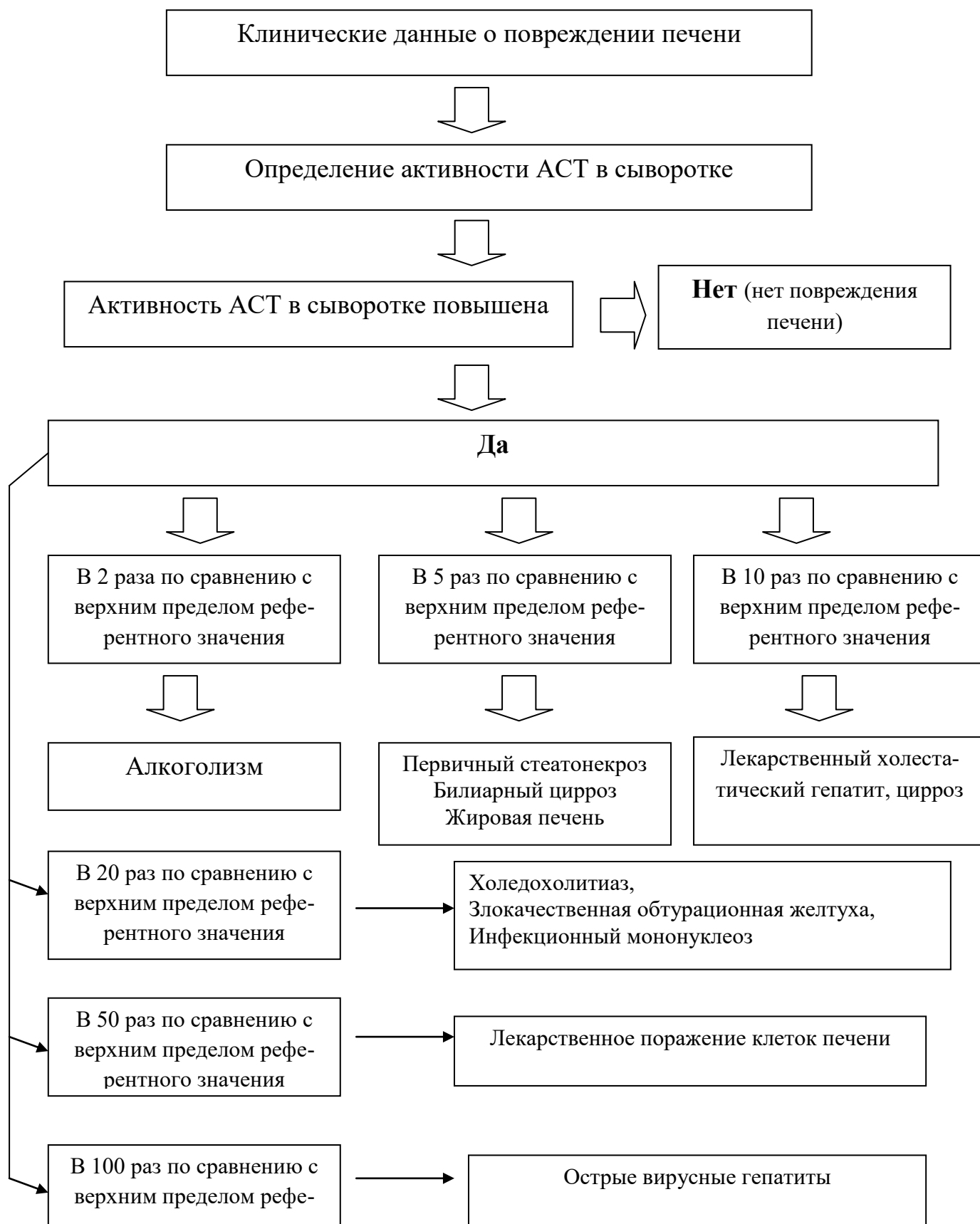
Референтные величины активности АСТ в сыворотке: 0–5–40 Ед/л.
Определение активности АСТ используют для выявления и оценки выраженности цитолитического синдрома при диагностике и мониторинге за болеваний печени, сердца. Тест используют вместе с определением активности АЛТ.

Активность АСТ повышена у 93–98% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в 2–20 раз. При ИМ АСТ повышается в сыворотке через 6–8 ч, максимальной активности она достигает через 24–36 ч и снижается до нормального уровня к 5–6-му дню. Расширение зоны инфаркта приводит ко второму циклу повышения активности. Степень повышения активности АСТ является мерой массы миокарда, вовлеченной в патологический процесс. Иногда активность АСТ повышается еще до возникновения электрокардиографических признаков ИМ, а отсутствие снижения ее уровня после 3–4-го дня заболевания прогностически неблагоприятно.

При стенокардии активность АСТ, как правило, остается в пределах нормы. Однако повышение АСТ обнаруживают при тяжелой форме коронарной недостаточности в первые 24 ч после приступа (нормализация происходит на 2-й, реже 3-й день после приступа), а также при длительных приступах пароксизмальной тахикардии.

АСТ повышается также при остром гепатите и других тяжелых поражениях гепатоцитов. Умеренное увеличение наблюдается при механической желтухе, у пациентов с метастазами в печень и циррозом. Коэффициент Де Ритиса, т.е. отношение АСТ/АЛТ, в норме равно 1,33, при заболеваниях печени ниже этой величины, а при заболеваниях сердца – выше.

**Алгоритм для принятия клинических решений при установлении
этиологии поражения печени по значению активности уровня АСТ.**



В клинической практике нашло широкое применение одновременное определение в крови активности АСТ и АЛТ; поскольку оно намного информативнее с клинической точки зрения (позволяет судить о локализации и глубине поражения, активности процесса и прогнозировать исход болезни).

Аланинаминотрансфераза (АЛТ).

Референтные величины активности АЛТ в сыворотке: 0–7–40 Ед/л. АЛТ содержится в скелетной мускулатуре, печени, сердце. В сердечной мышце ее значительно меньше, чем АСТ. Самых больших концентраций АЛТ достигает в печени. Повышение активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в 1,5–5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривают как умеренную гиперферментемию, в 6–10 раз – как гиперферментемию средней степени, более чем в 10 раз – как высокую. Степень подъема активности аминотрансфераз говорит о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает прямо на глубину нарушений собственно функции органа.

При ИМ повышение активности АЛТ в сыворотке крови выявляется в 50–70% случаев, чаще при обширных некрозах сердечной мышцы. Наибольшее увеличение активности АЛТ отмечается в острой фазе, достигая в среднем 130–150% от нормы и заметно уступает таковому АСТ, составляющему в среднем 450–500% от нормы.

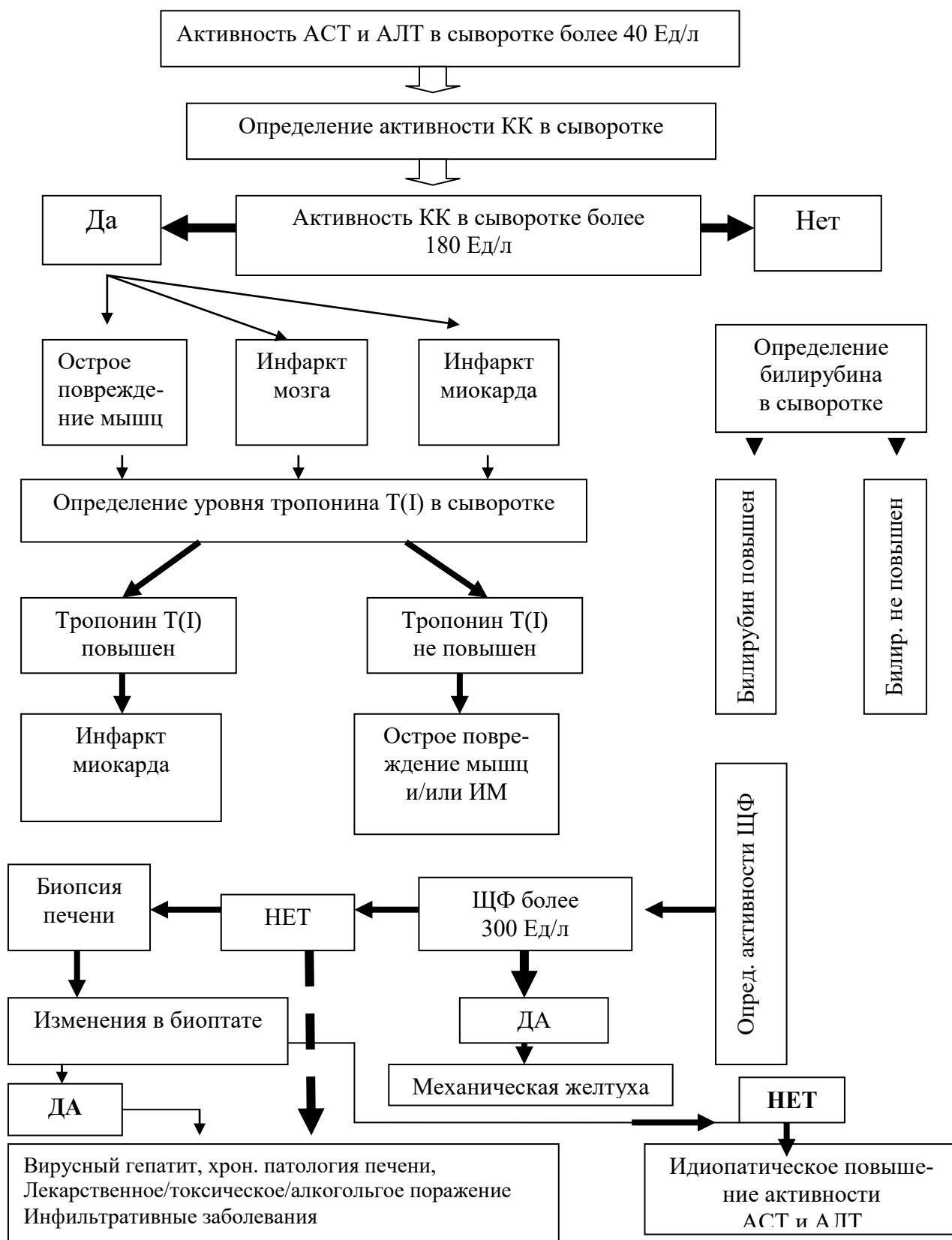
При заболеваниях печени прежде всего и наиболее значительно по сравнению с АСТ изменяется активность АЛТ. При остром гепатите, независимо от его этиологии, активность аминотрансфераз повышается у всех больных. Особенно изменяется активность АЛТ, содержащейся в цитоплазме, что способствует быстрому выходу ее из клетки и поступлению в кровяное русло, поэтому АЛТ – более чувствительный тест ранней диагностики острого гепатита, чем АСТ. Период полураспада АЛТ около 50 ч. АСТ расположена преимущественно в митохондриях, период полураспада около 20 ч, реагирует на более тяжелые повреждения гепатоцита. При остром вирусном гепатите АЛТ и АСТ повышаются за 10–15 дней до появления желтухи при гепатите А, и за много недель при гепатите В, причем повышаются они одновременно, но АЛТ – значительно больше. При типичном течении вирусного гепатита активность АЛТ достигает максимума на 2–3-й неделе заболевания. При благоприятном его течении активность АЛТ нормализуется через 30–40 сут, активность АСТ – через 25–35 сут. Повторное или прогрессирующее повышение активности аминотрансфераз свидетельствует о новом некрозе или рецидиве болезни. Удлинение периода повышенной активности аминотрансфераз часто служит неблагоприятным признаком, так как может свидетельствовать о переходе острого процесса в хронический.

В остром периоде вирусного гепатита при всех формах, кроме тяжелой, коэффициент Де Ритиса колеблется от 0,55 до 0,65 при тяжелом течении за заболевания этот коэффициент составляет в среднем 0,83, что отражает более значительное повышение активности АСТ. В дифференциально-диагностическом отношении имеет некоторое значение то, что при алкогольных поражениях печени, в противоположность вирусным, характерно преимущественное повышение активности АСТ и коэффициента Де Ритиса бо-

лее 2. Для хронических гепатитов характерна умеренная и средняя гиперферментемия.

При латентных формах цирроза печени повышения активности ферментов не наблюдается. При активных формах стойкий, хотя и незначительный подъем активности аминотрансфераз встречается в 74–77% случаев.

Алгоритм лабораторной диагностики причин повышения активности трансаминаз.



Повышение активности АЛТ и АСТ может быть выявлено у практически здоровых носителей поверхностного антигена гепатита В, что указывает на наличие внешне бессимптомных активных процессов в печени. Активность АСТ и АЛТ, а также щелочной фосфатазы (ЩФ) повышается при разрешении хронической сердечной недостаточности (пик обычно на 3-й–4-е сутки).

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

Референтные величины активности ЛДГ в сыворотке 120—480 Ед/л. Наибольшая активность ЛДГ обнаружена в почках, сердечной мышце, скелетной мускулатуре и печени. ЛДГ содержится не только в сыворотке, но и в значительном количестве в эритроцитах, поэтому сыворотка для исследования должна быть без следов гемолиза.

Большинство органов и тканей человека содержит пять изоферментов ЛДГ. Характер изоферментного спектра ЛДГ и тип обмена веществ в ткани коррелируют между собой. В тканях с преимущественно аэробным обменом веществ (сердце, мозг, почки) наибольшей ЛДГ-активностью обладают изоферменты ЛДГ1 и ЛДГ2 (или гидроксibuтиратдегидрогеназа). В тканях с выраженным анаэробным обменом веществ (печень, скелетная мускулатура) преобладают изоферменты ЛДГ4 и ЛДГ5. В сыворотке крови здорового человека постоянно обнаруживаются все пять изоферментов ЛДГ. Имеется закономерность в отношении активности изоферментов ЛДГ: активность ЛДГ2 > ЛДГ1 > ЛДГ3 > ЛДГ4 > ЛДГ5. Повреждение того или иного органа изменяет изоферментный спектр сыворотки крови, причем эти изменения обусловлены спецификой изоферментного состава поврежденного органа.

В лаборатории наиболее часто определяют активность общей ЛДГ (сумму всех пяти изоферментов), но могут определять более специфичный для сердечной мышцы изофермент ЛДГ1 (гидроксibuтиратдегидрогеназа) или ЛДГ5 – для заболеваний печени.

Повышенная активность ЛДГ в физиологических условиях наблюдается у беременных, новорожденных, а также после интенсивных физических нагрузок.

Повышение активности ЛДГ при ИМ отмечается через 8–10 ч после его начала. Спустя 48–72 ч достигается максимум активности (повышение обычно в 2–4 раза), и она остается увеличенной в течение 10 сут. Эти сроки могут варьировать в зависимости от величины участка поврежденной мышцы сердца. Увеличение активности общей ЛДГ у пациентов с ИМ происходит за счет резкого повышения ЛДГ1 и частично ЛДГ2. У пациентов со стенокардией повышения активности ЛДГ не наблюдается, что позволяет применять определение ЛДГ в пределах 2–3 сут после ангинозного приступа как высоконадежный критерий отсутствия поражения сердечной мышцы.

Умеренное увеличение общей ЛДГ наблюдается у большинства пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (без инфаркта), миокардитом, у больных хронической сердечной недостаточностью, с застойными явле

ниями в печени. У больных аритмией сердца определяются нормальные величины ЛДГ, а применение электроимпульсной терапии иногда ведет к ее увеличению.

Источником увеличения активности ЛДГ может быть легочная ткань при эмболии и инфаркте легких. Сочетание нормальной активности АСТ, увеличенной ЛДГ и повышения концентрации билирубина может служить диагностической триадой легочной эмболии и дифференциации ее от ИМ. При пневмониях активность фермента иногда может не повышаться.

При миопатиях (мышечные дистрофии, травматические повреждения мышц, воспалительные процессы, расстройства, связанные с эндокринными и метаболическими заболеваниями) отмечается увеличение активности ЛДГ; при нейрогенных заболеваниях мышц активность ЛДГ не повышается.

При остром вирусном гепатите активность ЛДГ в сыворотке крови увеличена в первые дни желтушного периода, и при легкой и среднетяжелой формах заболевания довольно быстро возвращается к нормальному уровню. Тяжелые формы вирусного гепатита, и особенно развитие печеночной недостаточности, сопровождаются выраженным и более длительным повышением ЛДГ. При механической желтухе на первых стадиях закупорки желчных протоков активность ЛДГ в норме, на более поздних стадиях наблюдается подъем активности ЛДГ вследствие вторичных повреждений печени.

Щелочная фосфатаза (ЩФ).

ЩФ широко распространена в тканях, особенно в слизистой оболочке кишечника, остеобластах, стенках желчных протоков печени, плаценте и лактирующей молочной железе. В сыворотке крови можно определить активность общей ЩФ (ее называют печеночной), а также отдельно активность костной и интестинальной (кишечной) ЩФ.

Референтные величины активности ЩФ в сыворотке крови.

Возрастная группа	Общая ЩФ (Ед/л)
Новорожденные	Менее 420
Дети	Менее 480
Взрослые	Менее 150

Примерно лишь у 65% госпитализированных пациентов высокая активность ЩФ обусловлена заболеваниями печени. Активность ЩФ наиболее часто повышается вследствие повреждения или деструкции гепатоцитов или нарушения оттока желчи (холестаз). Некроз печеночных клеток как причина повышения активности ЩФ играет ведущую роль при вирусных и аутоиммунных гепатитах, токсических и лекарственных повреждениях печени. Холестаз как причина повышения активности ЩФ в крови развивается при внепеченочной обструкции желчных протоков например, при закупорке камнем или развитии послеоперационной стриктуры), сужении внутрипеченочных

протоков (например, при первичном склерозирующем холангите), повреждении желчных протоков (например, при первичном билиарном циррозе печени) или нарушении транспорта желчи на уровне мелких желчных протоков (при применении ряда лекарственных препаратов, например, хлорпромазина). В ряде случаев активность ЩФ повышается при одновременном действии обоих механизмов повреждения.

У 30% желтушных пациентов с циррозом печени выявляется увеличение активности ЩФ. Повышение активности ЩФ наблюдается у 90% больных первичным раком печени и при метастазах в печень. Резко возрастает активность ЩФ при отравлениях алкоголем на фоне хронического алкоголизма. Она может повышаться при приеме лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим эффектом (тетрацилин, парацетамол, фенацетин, 6-меркаптопурин, салицилаты и др.). Приблизительно у 50% пациентов с инфекционным мононуклеозом на 1-ой неделе заболевания отмечается повышение активности ЩФ.

Закупорка внепеченочных желчных протоков сопровождается резким увеличением активности ЩФ. При тяжелой обструктивной желтухе активность ЩФ в сыворотке крови может превышать верхний предел нормы в 10 раз и более.

У женщин, принимающих противозачаточные препараты, содержащие эстроген и прогестерон, может развиваться холестатическая желтуха и с повышением активности ЩФ. Очень высокие цифры активности фермента наблюдаются у женщин с преэклампсией, что является следствием повреждения плаценты. Низкая активность ЩФ у беременных говорит о недостаточности развития плаценты.

Помимо названных, повышение активности ЩФ определяется при следующих заболеваниях и состояниях: повышенном метаболизме в костной ткани (при заживлении переломов); первичном и вторичном гиперпаратиреозе, остеомалации, почечном рахите, обусловленном витамин-D-резистентным рахитом, сочетающимся с вторичным гиперпаратиреозом; цитомегаловирусной инфекции у детей, внепеченочном сепсисе, язвенном колите, регионарном илеите, кишечных бактериальных инфекциях, тиреотоксикозе. Это обусловлено тем, что ЩФ вырабатывается не только в печени, но и в других органах – костях, кишечнике.

Значения уровня активности ЩФ (пороги для принятия клинических решений) при установлении клинического диагноза поражения печени представлены на рисунке. Ряд цифр представляет собой множители, на которые умножается значение верхнего референтного предела для ЩФ.

Снижение активности фермента отмечается при гипотиреозе, цинге, выраженной анемии, квашиорке, гипофосфатемии.

**Алгоритм для принятия клинических решений при установлении
этиологии поражения печени по значениям активности ЩФ.**



Костная щелочная фосфатаза (остаза).

Костная ЩФ продуцируется остеобластами кости. У детей ЩФ повышена до периода полового созревания. Референтные величины активности костной ЩФ в сыворотке крови представлены в таблице.

Референтные величины активности костной ЩФ в сыворотке.

Возраст	Активность, Ед/л
1 месяц	60 – 181
3 года	60 – 121
10 лет	90 – 181
Взрослые до 31 года	23 – 55
Взрослые старше 31 года	16 – 46

Увеличение активности общей и костной ЩФ сопровождается рахит любой этиологии, болезнь Педжета, костные изменения, связанные с гиперпаратиреозом. Быстро растет активность фермента при остеогенной саркоме, метастазах рака в кости, миеломной болезни, лимфогранулематозе с поражением костей. При лечении гипокальциемии витамином D необходимо контролировать его по уровню активности ЩФ в крови. Нормализация активности ЩФ является показанием к прекращению лечения.

При болезни Педжета содержание кальция и фосфатов в крови обычно в пределах нормы, но характерен очень высокий уровень активности ЩФ, в связи с чем следует регулярно мониторировать уровень ЩФ. Быстрое нарастание уровня ЩФ может указывать на малигнизацию пораженной кости.

Остеопороз, в основе которого лежит первичное уменьшение массы матрикса костной ткани (потеря кальция при этом вторична), сопровождается нормальным уровнем общей ЩФ в крови или незначительным ее повышением, плохо коррелирует с параметрами костеобразования. Однако костная ЩФ служит чувствительным маркером ускоренного метаболизма кости во время менопаузы.

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ).

Референтные величины активности ГГТ в сыворотке: у мужчин – 10–70 Ед/л; у женщин – 6–45 Ед/л.

В значительных концентрациях ГГТ обнаружена в печени, поджелудочной железе, почках и предстательной железе (поэтому у мужчин активность ГГТ в сыворотке крови приблизительно на 50% выше, чем у женщин).

Повышение активности ГГТ в сыворотке крови может быть обусловлено следующими причинами:

- усилением синтеза в результате активации ферментов, обеспечивающих этот процесс, алкоголем и лекарственными препаратами;

- повреждением клеточных мембран под действием токсических агентов (в том числе спирта), при ишемическом повреждении и инфекционном поражении печени;
- освобождением фермента от связи с клеточными мембранами в результате детергентного действия поверхностно активных желчных кислот при всех видах холестаза.

Изменение активности ГГТ в сыворотке имеет большое диагностическое значение при заболеваниях печени и гепатобилиарного тракта. Этот фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, чем АЛТ, АСТ, ЩФ и т.д. Отсутствие повышенной активности этого фермента при костных заболеваниях позволяет дифференцировать источник повышения ЩФ.

Особенно чувствительна ГГТ к влиянию на печень длительного потребления алкоголя. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, уровень ГГТ в сыворотке коррелирует с количеством принимаемого алкоголя. Тест особенно ценен для контроля лечения алкоголизма. Прекращение приема алкоголя снижает активность фермента приблизительно на 50% в течение 10 дней.

Определение активности ГГТ используется для установления гепатотоксичности и положительно в 90% случаев заболеваний печени. В большинстве случаев у таких больных в крови наблюдается повышение активности трансаминаз и ГГТ. Изолированное повышение активности ГГТ наблюдают у 6–20% пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Повышение активности ГГТ более чем в 3 раз вызывают антиконвульсантные препараты, жировая дистрофия печени и сердечная недостаточность.

При острых гепатитах активность ГГТ повышается раньше, чем активность АСТ и АЛТ. На высоте заболевания активность ГГТ ниже (повышена в 2–5 раз), чем активность АСТ и АЛТ, и нормализуется медленнее. Это позволяет использовать ГГТ при контроле за выздоровлением пациента.

Наиболее высокую активность ГГТ (в 5–30 раз выше референтного интервала) наблюдают при внутри- и внепеченочном холестазе. Несколько меньшие значения активности фермента регистрируют при первичных опухолях печени и метастазах в печень. При злокачественных опухолях другой локализации постепенное увеличение активности ГГТ указывает на наличие метастазов в печень. Активность ГГТ может быть использована в качестве маркера рака поджелудочной и предстательной железы, так как отражает ремиссии и рецидивы.

Необходимо еще раз заметить, что ГГТ многозначна в диагностическом отношении. По крайней мере пять процессов повышают ее активность: цитолиз, холестаз, интоксикация алкоголем, опухолевой рост в печени, лекарственная интоксикация. Такая этиологическая разнородность механизмов повышения ГГТ требует очень тщательной оценки причин гиперферментемии. Обнаружение высокой активности ГГТ заставляет искать причину этого повышения. Как «отсеивающий» тест и метод контроля за течением

известного патологического процесса, исследование ГГТ буквально незаменимо по клиническому значению.

Холинэстераза (ХЭ).

Референтные величины активности ХЭ в сыворотке: 3600–12900 Ед/л.

В тканях человека встречаются два различных фермента этого типа: ацетилхолинэстераза (истинная ХЭ), которая преимущественно находится в нервной ткани, скелетных мышцах, эритроцитах; и сывороточная, или псевдо-ХЭ, которая широко распространена, присутствует в печени, поджелудочной железе, секретируется печенью в кровь.

Определение активности ХЭ в сыворотке представляет наибольший клинический интерес для диагностики отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами и инсектицидами, а также как показатель состояния белково-синтетической функции печени. Отравления фосфорорганическими веществами и инсектицидами сопровождаются выраженным снижением активности ХЭ.

Активность ХЭ наиболее резко снижается при тяжелых хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе. Значительное снижение активности ХЭ наблюдается при распространенных blastomatosных поражениях печени. В начальных стадиях обтурационной желтухи снижение активности ХЭ встречается очень редко.

Ярким проявлением снижения белково-синтетической функции печени у пациентов с вирусным гепатитом при развитии острой печеночной недостаточности служит резкое снижение активности ХЭ, при этом степень снижения активности ХЭ обратно пропорциональна тяжести течения заболевания. Наиболее низкие показатели отмечаются у пациентов за несколько дней до развития печеночной комы. Однако длительный период полураспада сывороточной ХЭ (7–10 дней) снижает ее возможности в диагностике острой печеночной недостаточности.

При ИМ резкое падение активности ХЭ отмечается к концу первых суток заболевания и обусловлено шоком, который приводит к тяжелому повреждению печени.

В последнее время исследование этого фермента широко используется для контроля за применением релаксантов в хирургической практике. Курарепоподобные вещества (дитилин, сукцинилхолин), применяемые в хирургии для расслабления мышц, обычно быстро разрушаются. Тяжелые последствия применения этих средств (длительное апноэ, холинергический шок) возможны как при приобретенном недостатке ХЭ (чаще при хронических заболеваниях печени), так и при врожденном ферментном дефекте.

При нефротическом синдроме наблюдается повышение активности ХЭ. Это связано с увеличением синтеза альбуминов печенью из-за быстрой потери мелкодисперсной фракции белков с мочой.

Повышение ХЭ наблюдается также иногда при ожирении и экссудативной энтеропатии. Небольшое повышение активности ХЭ иногда отмечается при артериальной гипертензии, сахарном диабете, депрессивных неврозах, тревоге, маниакально-депрессивном психозе.

Альфа-амилаза в сыворотке и моче.

Референтные величины активности α -амилазы: в сыворотке: 10–100 Ед/л; в моче – 30–640 Ед/л.

Наиболее богаты α -амилазой поджелудочная и слюнные железы. Плазма крови человека содержит α -амилазы двух типов: панкреатическую (Р-тип), вырабатываемую поджелудочной железой, и слюнную (S-тип), продуцируемую слюнными железами.

В физиологических условиях амилаза сыворотки крови состоит на 40% из панкреатической амилазы и на 60% из слюнной амилазы.

Определение активности α -амилазы имеет важное значение в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Повышение активности α -амилазы в сыворотке крови в 2 и более раз должно расцениваться как симптом поражения поджелудочной железы. Небольшая гиперاميлаземия дает основание заподозрить патологию поджелудочной железы, но может иногда наблюдаться при заболеваниях других органов.

С мочой выделяется в основном Р-амилаза, что является одной из причин большей информативности о функциональном состоянии поджелудочной железы уроамилазы, чем амилазы сыворотки крови. 65% амилазной активности мочи обусловлено панкреатической амилазой. Этим объясняется то обстоятельство, что при остром панкреатите именно она увеличивается в сыворотке (до 89%) и особенно в моче (до 92%), без изменения показателей амилазы слюнных желез.

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

Активность амилазы в моче (используется суточная моча или разовая порция мочи) начинает повышаться через 6–10 ч после острого приступа панкреатита и возвращается к норме через 3 сут. В некоторых случаях уровень амилазы в моче имеет две волны повышения в течение 3 сут. Гиперамилазурия при остром и обострении хронического панкреатита регистрируется у 50% пациентов через 8–12 ч, у 25% – через 12–18 ч, у 66,6% – через 18–24 ч, у 75% – через 24–36 ч, у 100% – через 36–48 ч и у 62,5% – через 48–72 ч. Диагностическая чувствительность определения амилазы в сыворотке для острого панкреатита составляет 95%, специфичность – 88%.

Острые панкреатиты могут протекать без повышения активности амилазы (в частности, при панкреонекрозе). Более точную информацию получают при исследовании активности амилазы в суточном объеме мочи. Важ-

ное, а в ряде случаев и решающее значение для распознавания рецидивирующей формы острого панкреатита имеет повторное повышение активности амилазы крови и мочи во время повторяющихся рецидивов болевого синдрома. Данный признак имеет исключительно важное значение для распознавания легких форм рецидивирующего острого панкреатита. Поэтому следует еще раз подчеркнуть необходимость повторных исследований активности α -амилазы мочи на протяжении первых 2 сут заболевания. При различных формах острого панкреатита динамика повышения α -амилазы в крови и моче носит различный характер. Так, для отечного панкреатита характерна кратковременная амилаземия на 1-е-3-и сутки заболевания; для панкреонекроза – высокая и длительная амилаземия или, наоборот, кратковременная гиперамилаземия на 3-й сутки заболевания.

Выявление гиперамилаземии и гиперамилазурии является важным, но не специфичным маркером острого панкреатита; кроме того, повышение ее активности может быть кратковременным. Для большей информативности полученных результатов исследования полезно сочетать определение активности амилазы крови и мочи с параллельным определением концентрации креатинина в моче и сыворотке крови. На основании этих данных рассчитывается индекс амилазо-креатининового клиренса по формуле:

$$\frac{AM \times KpC}{KpM \times AC} \times 100,$$

где AM – амилаза мочи; AC – амилаза сыворотки; KpM – креатинин в моче; KpC – креатинин в сыворотке.

В норме амилазо-креатининовый индекс не выше 3, превышение считается признаком панкреатита. При остром панкреатите уровень амилазы сыворотки и показатель амилазо-креатининового клиренса обычно повышены за счет подавления почечного механизма канальцевой реабсорбции амилазы. При заболеваниях, протекающих под маской панкреатита, содержание амилазы сыворотки может увеличиваться, но показатель амилазо-креатининового клиренса остается нормальным, так как отсутствует канальцевый дефект. Для этого исследования очень важно проводить взятие крови и мочи в одно и то же время.

При хроническом панкреатите активность амилазы в крови и моче повышается (у 10–88 и у 21–70% пациентов соответственно) в период обострения процесса и при возникновении препятствий к оттоку панкреатического сока (воспаление, отек головки поджелудочной железы и СДавление протоков, рубцовый стеноз сосочка двенадцатиперстной кишки и др.). При склеротической форме панкреатита гиперамилаземия определяется также степенью нарушения проходимости протоков и функциональной способностью оставшейся части железы. При хронических панкреатитах с фиброзными изменениями поджелудочной железы обострения, нередко выраженные и распространенные, сопровождаются сравнительно небольшим подъемом активности амилазы. Вследствие нарушения функциональной

способности поджелудочной поджелудочной железы гиперاميлаземия нередко может отсутствовать при остром гнойном панкреатите (при обширных «тотальных» некрозах поджелудочной железы).

При раке поджелудочной железы уровень амилазы в крови и моче в одних случаях повышается; в других же случаях может оставаться нормальным и даже понижаться.

Оценка результатов исследования активности амилазы в крови и моче затруднена тем, что фермент содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, легких, яичниках, маточных трубах, предстательной железе. Поэтому уровень амилазы может быть повышен при многих заболеваниях, имеющих сходную картину с острым панкреатитом: острым аппендиците, перитоните, перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной непроходимости, холецистите, тромбозе брыжеечных сосудов, а также при феохромоцитоме, диабетическом ацидозе, после операций по поводу пороков сердца, после резекции печени, приема больших доз этанола, употребления препаратов опиума, сульфаниламидов, морфина, тиазовых диуретиков, пероральных контрацептивов. Повышение амилазной активности при этих заболеваниях обусловлено разными причинами и носит в большинстве случаев реактивный характер. Вследствие значительных запасов амилазы в ацинарных клетках любое нарушение их целостности или малейшее затруднение оттока секрета поджелудочной железы может привести к значительному попаданию амилазы в кровь. У больных перитонитом увеличение амилазной активности может наблюдаться в результате развития образующих амилазу бактерий. Обычно активность α -амилазы при перечисленных заболеваниях повышается в крови в 3–5 раз.

Снижение активности α -амилазы в крови может быть обнаружено при тиреотоксикозе, ИМ, некрозе поджелудочной железы.

Панкреатическая α -амилаза.

Референтные величины активности панкреатической α -амилазы: сыворотка: 30–55% от общей амилазы в сыворотке (в среднем 43%) или 13–53 Ед/л; моча: 60–70% от общей амилазы в моче (в среднем 65%).

Основная ценность определения Р-типа α -амилазы заключается в том, что увеличение ее активности высокоспецифично для заболеваний поджелудочной железы. Панкреатическая α -амилаза повышается при остром панкреатите. Активность общей амилазы в этом случае повышена за счет панкреатической фракции. Диагностическая чувствительность панкреатической фракции амилазы в сыворотке крови для острого панкреатита составляет 92%, специфичность – 85%.

Определение активности панкреатической фракции амилазы особенно важно при хроническом панкреатите у пациентов с нормальным уровнем общей амилазы. У пациентов с хроническим панкреатитом панкреатическая амилаза составляет 75–80% общей амилазы крови. Повышение панкреатической амилазы указывает на атаку хронического панкреатита, а снижение – на экзокринную недостаточность поджелудочной железы при атрофии аци-

нарной ткани и фиброзе органа у пациентов, длительно страдающих данным заболеванием.

Активность панкреатической α -амилазы помимо диагностики острого панкреатита определяют также после операции на органах брюшной полости с целью ранней диагностики развития осложнения – послеоперационного

панкреатита. Панкреатическая α -амилаза в моче повышается при остром панкреатите, причем составляет основную часть общей амилазы, так как выводится с мочой лучше, чем слюнная фракция.

Активность панкреатической фракции амилазы, в отличие от общей, не повышается при паротите, диабетическом кетоацидозе, раке легкого, острых гинекологических заболеваниях. Вместе с тем, тест может быть ложноположительным при других непанкреатических заболеваниях.

Липаза.

Референтные величины активности липазы в сыворотке: 0–190 Ед/л. Определение активности липазы в крови служит наиболее информативным критерием диагностики острого панкреатита. В отличие от α -амилазы, активность липазы не повышается при паротите, внематочной беременности, аппендиците. Содержание липазы увеличивается и снижается параллельно повышению и снижению активности амилазы, но нормализация ее уровня происходит позже нормализации амилазы. Иногда уровень липазы в крови повышается раньше, чем увеличивается активность амилазы, и остается повышенным длительное время.

При остром панкреатите активность липазы в крови увеличивается в течение нескольких часов после острого приступа, достигая максимума через 12–24 ч (увеличивается до 200 раз), и остается повышенной в течение 10–12 дней. Прогноз заболевания плохой, если уровень липазы в крови повышается в 10 и более раз и не снижается до 3-кратного превышения нормы в течение ближайших нескольких дней. Диагностическая чувствительность липазы в сыворотке крови для острого панкреатита составляет 86%, специфичность – 99%. Одновременное определение уровня α -амилазы (кровь и моча) и липазы – основа диагностики острого панкреатита. Повышение обоих или одного из ферментов выявляется у 98% больных с острым панкреатитом. При 3-кратном повышении активности липазы в сыворотке крови диагностическая чувствительность теста в отношении острого панкреатита составляет 100%, специфичность – 99%, в то время как аналогичные изменения активности амилазы имеют чувствительность 72%, специфичность – 99%.

Активность липазы сыворотки крови обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики острого алкогольного панкреатита, в то время как для пациентов с закупоркой желчевыводящих путей, большого дуоденального сосочка и панкреатических протоков характерен высокий уровень амилазы. В связи с этим для установления этиологии острого панкреатита иногда определяют липазо-амилазовый коэффициент: отноше-

ние активности липазы к активности амилазы в сыворотке крови. Величина липазо-амилазового коэффициента выше 2,0 позволяет диагностировать острый алкогольный панкреатит (чувствительность – 91%, специфичность – 76%). Только у пациентов с острым алкогольным панкреатитом коэффициент может быть выше 5,0.

Повышение активности липазы в крови может иметь место при инфаркте кишки, перитоните, желчной колике. Отмечено повышение активности липазы в крови при разрушении жировой ткани – костных переломах, ранениях мягких тканей, после операций, при раке молочной железы.

Креатинкиназа (КК) общая.

Референтные величины активности общей КК в сыворотке: мужчины – 39–308 Ед/л, женщины – 26–192 Ед/л.

Наибольшее диагностическое значение имеют следующие изоферменты КК: КК-ММ (мышечный), КК-МВ (сердечный), КК-ВВ (мозговой). Повышение активности КК в сыворотке крови наблюдается из-за выхода фермента из клеток при их повреждении.

Определение активности КК используют для выявления и мониторинга цитолитического синдрома при заболеваниях миокарда и скелетной мускулатуры. При ИМ поступление КК из сердечной мышцы в сыворотку опережает другие ферменты, поэтому определение активности КК широко использовалось для ранней диагностики ИМ. Увеличение активности КК находят у 95 – 99% пациентов с ИМ. КК повышается уже через 2–4 ч после острого приступа, достигая максимума через 24–36 ч, и превышает нормальные величины в 5–20 раз. Следует подчеркнуть, что уровень КК сравнительно быстро возвращается к норме (на 3-й–6-й день). Поэтому в случаях, когда определение КК не было выполнено в этот период после развития инфаркта, трудно рассчитывать на помощь данного показателя в диагностике. В то же время именно быстрота динамики КК делает определение этого фермента особенно ценным для распознавания повторных инфарктов, которые, не давая четких электрокардиографических изменений, могут вызывать повторный подъем активности КК (для выявления их рекомендуется проведение повторных регулярных исследований). Исследование активности КК существенно важно при атипичном течении ИМ и отсутствии характерных электрокардиографических изменений, что может наблюдаться при наличии блокады пучка Гиса, аритмиях, после терапии дигиталисом и в тех случаях, когда у больного уже был инфаркт.

Изменение активности ферментов при остром ИМ.

Фермент	Начало увеличения активности, часы	Максимум увеличения активности, часы	Возвращение к норме, сутки	Кратность увеличения, раз
АСТ	4-6	24-48	4-7	2-20
КК	2-4	24-36	3-6	3-30
ЛДГ	8-10	48-72	8-9	2-4

МВ-фракция креатинкиназы.

Референтные величины активности МВ-фракции КК в сыворотке составляют 6% от общей активности КК или 0–25 Ед/л.

Повышение активности КК-МВ более специфично для ИМ. При ИМ КК-МВ составляет более 6% общей КК, увеличение наблюдается уже после острого приступа, максимум достигается через 12–24 ч, на 3-й сутки активность КК-МВ возвращается к нормальным значениям при неосложненном течении ИМ. При расширении зоны инфаркта активность КК-МВ повышена дольше, что позволяет диагностировать инфаркт пролонгированного и рецидивирующего течения. Максимум активности КК-МВ часто достигается раньше максимума активности общей КК. Величина повышения КК и КК-МВ соответствует величине пораженной зоны миокарда. Если в первые часы ИМ больному начали проводить тромболитическую терапию, то пик активности КК и КК-МВ может появиться раньше, чем обычно, что объясняется вымыванием фермента из пораженной зоны (результат реперфузии – восстановления проходимости тромбированной коронарной артерии). Активность КК-МВ при ИМ колеблется от 6 до 25%.

Различные опухоли могут продуцировать КК-МВ, на долю которой приходится до 60% и более общей активности КК. В этой связи, если КК-МВ составляет более 25% общей КК, необходимо думать о злокачественном новообразовании как причине повышения активности фермента. Присутствие в крови ВВ-фракции может симулировать увеличение МВ-фракции, вплоть до превышения уровня МВ-фракции над общей КК. ККВВ появляется при нарушении гематоэнцефалического барьера (после операций на мозге или при травме мозга). ВВ-фракция также возникает при серьезных повреждениях кишечника и после родов (при кесаревом сечении).

Повышение фракции КК-МВ в отдельных случаях наблюдается при миокардитах и миокардиодистрофиях различного течения (наиболее часто при миодистрофии Дюшена), однако КК-МВ составляет менее 3% общей КК. При остром миокардите КК и КК-МВ могут быть нормальными или сильно увеличенными, похожими на ИМ, в зависимости от характера повреждения миокарда.

Повреждение скелетной мускулатуры сопровождается значительным увеличением ММ-фракции, которая может симулировать повышение МВфракции. При рабдомиолизе диагностическая чувствительность исследования активности КК (повышается в 5 раз и более) выше, чем АСТ и ЛДГ.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышением уровня активности КК и КК-МВ.

1. Физический стресс и травмы мышц:

- увеличение мышечной массы в результате физических упражнений;
- физический стресс (перегрузка);
- хирургические вмешательства, прямая травма, внутримышечные инъекции;

- острый психоз, острое повреждение мозга, кома (некроз мышц при пролежнях);

- спазмы (эпилепсия, тетанус), роды;

- сильные ожоги; поражения электрическим током.

2. Дегенеративные и воспалительные повреждения:

- мышечная дистрофия;

- миозит (коллагенозы, вирусные инфекции, трихенелез);

- миокардит.

3. Токсические поражения мышц:

- острое алкогольное отравление, белая горячка;

- экзогенная интоксикация (бромиды, барбитураты, угарный газ);

- тетания;

- медикаменты (клофибрат, бронхолитики);

- токсический рабдомиолиз (героин, амфетамины);

- злокачественная гипертермия.

4. Метаболические поражения мышц:

- гипотиреоз;

- метаболический рабдомиолиз (гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперосмолярные состояния);

- гликогеноз (тип V).

5. Гипоксические поражения мышц: шок, периферическая эмболия, гипотермия.

Очень высокая активность КК часто наблюдается при спазмах, гипоксии скелетных мышц, вызванной шоком, токсическим повреждением и очень

редко генетическими нарушениями метаболизма гликогена или липидов.

Кислая фосфатаза.

Референтные величины активности кислой фосфатазы в сыворотке:
0–6 Ед/л.

У мужчин половину содержащейся в сыворотке кислой фосфатазы вырабатывает предстательная железа, остальную часть – печень и разрушающиеся тромбоциты и эритроциты. У женщин фермент вырабатывается печенью, эритроцитами и тромбоцитами.

Определение активности кислой фосфатазы в клинической практике проводится для диагностики рака предстательной железы. Активность кислой фосфатазы повышается при раке предстательной железы далеко не всегда: только у 20–25% пациентов без метастазов и у 60% больных с метастазами. Степень повышения активности кислой фосфатазы особенно велика у пациентов при наличии костных метастазов рака предстательной железы. Определение активности кислой фосфатазы может быть использовано для дифференциальной диагностики метастазов рака предстательной железы

в кости и заболеваний костной ткани, в частности остеодистрофий, при которых обычно повышена активность ЩФ, в то время как при метастазах рака предстательной железы в кости повышается активность в крови как щелочной, так и кислой фосфатазы.

Следует иметь в виду, что массаж предстательной железы, катетеризация, цистоскопия, ректальные исследования повышают активность кислой фосфатазы, поэтому кровь на исследования надо брать не раньше чем через 48 ч после перечисленных процедур.

Повышение активности кислой фосфатазы может иметь место при повышенном разрушении тромбоцитов (тромбоцитопения, тромбоэмболии и др.), гемолитической болезни, прогрессирующей болезни Педжета, метастатических поражениях костей, миеломной болезни (не всегда), болезни Гоше и Нимана-Пика, через 1–2 дня после операции на предстательной железе или после биопсии.

Простатическая фракция кислой фосфатазы.

Референтные величины активности простатической фракции кислой фосфатазы в сыворотке равны 0,05–2,6 Ед/л.

Определение простатической фракции кислой фосфатазы – более специфический тест для диагностики рака предстательной железы, чем определение общей активности кислой фосфатазы. Повышение ее активности характерно для рака предстательной железы, особенно с метастазами, наблюдается также при инфаркте простаты после катетеризации мочевого пузыря. При болезни Гоше и Нимана-Пика повышения активности фермента не наблюдается, если отсутствует кистозное изменение предстательной железы. По своей чувствительности и специфичности для скрининга рака предстательной железы общая и простатическая фракция кислой фосфатазы уступают исследованию простатического специфического антигена (ПСА), поэтому не используются широко в клинической практике.

Субстраты и продукты биохимических реакций.

Исследование показателей пигментного обмена.

В клинических лабораториях измеряют концентрацию общего и прямого билирубина, по разнице рассчитывают концентрацию непрямого билирубина. Если общий билирубин не превышает референтных пределов, допустимо не проводить измерение прямого билирубина.

Общий билирубин.

Референтные величины содержания общего билирубина в сыворотке 1,7–21,0 мкмоль/л.

При гипербилирубинемии более 27–34 мкмоль/л развивается синдром желтухи (легкая форма – до 85 мкмоль/л, среднетяжелая – 86–169 мкмоль/л,

тяжелая форма – свыше 170 мкмоль/л), обусловленный накоплением билирубина в тканях организма с появлением желтой окраски кожи и конъюнктивы.

Это состояние может быть следствием трех основных групп заболеваний:

- болезней, связанных с повышенным образованием билирубина (в большем количестве, чем то, которое нормальная печень может экскретировать), при этом печень и желчные пути обычно не вовлечены в патологический процесс; наиболее частое заболевание этой группы – гемолитическая анемия, для которой характерно усиленное разрушение эритроцитов;
- болезней, связанных с повреждением клеток печени или врожденными ферментопатиями, а следовательно, с нарушением их способности конъюгировать билирубин (болезни печени);
- болезней, связанных с нарушением оттока желчи (следовательно, снижением экскреции билирубина), вследствие закупорки желчевыводящих протоков печени (болезни желчевыводящих путей).

В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в сыворотке крови – неконъюгированный (непрямой) или конъюгированный (прямой), гипербилирубинемия классифицируется как неконъюгированная и конъюгированная соответственно. В клинической практике наиболее широкое распространение получило деление желтух на гемолитические, паренхиматозные и обтурационные. Гемолитические и паренхиматозные желтухи – это неконъюгированная, а обтурационные – конъюгированная гипербилирубинемия.

При гемолитической желтухе гипербилирубинемия сочетается с повышенным выделением уробилиногена с мочой и калом, так как он образуется в кишечнике в большом количестве. Кроме гемолитических анемий гемолиз усилен при В₁₂-дефицитной анемии, малярии, массивных кровоизлияниях в ткани, инфаркте легкого, при синдроме разможнения мягких тканей (неконъюгированная гипербилирубинемия). Частой формой гемолитической желтухи и гипербилирубинемии является физиологическая желтуха у новорожденных (встречается у 60% младенцев в первые недели жизни).

Гемолитическими по своему происхождению могут быть желтухи, вызванные действием лекарственных средств, усиливающих распад (гемолиз) эритроцитов (например, ацетилсалициловой кислоты, тетрациклина и др.).

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция гепатоцитов, нарушается экскреция прямого (конъюгированного) билирубина в желчные капилляры. Прямой билирубин попадает непосредственно в кровь, где его содержание значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды; вследствие чего количество непрямого билирубина также увеличивается. Повышение концентрации в крови прямого билирубина приводит к его появлению в моче вследствие фильтрации через мембрану почечных клубочков. Непрямой билирубин, несмотря на увеличение концентрации в крови, в мочу не поступает. Поражение гепатоцитов сопровождается нарушением их способности разрушать всосавшийся из тонкого кишечника мезобилиноген (уробилино-

ген). Повышение содержания уробилиногена в моче может наблюдаться еще в дожелтушный период. В разгар вирусного гепатита возможно снижение и даже исчезновение уробилиногена в моче. Это объясняется тем, что увеличивающийся застой желчи в печеночных клетках ведет к уменьшению выделения билирубина и, следовательно, к уменьшению образования уробилиногена в желчевыводящих путях. В дальнейшем, когда функция печеночных клеток начинает восстанавливаться, желчь выделяется в большом количестве, и уробилиноген снова появляется в больших количествах, что в данной ситуации расценивается как благоприятный прогностический признак. Стеркобилиноген попадает в большой круг кровообращения и выделяется почками с мочой в виде уробилина.

Основные причины паренхиматозных желтух – острые и хронические вирусные гепатиты, цирроз печени, токсические вещества (хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетаминофен), массивное распространение в печени раковой опухоли, альвеолярный эхинококк и множественные абсцессы печени. При вирусных гепатитах степень билирубинемии коррелирует с тяжестью заболевания. Так, при легкой форме течения вирусного гепатита В содержание билирубина в сыворотке крови не выше 90 мкмоль/л, при среднетяжелой – в пределах 90–170 мкмоль/л, при тяжелой – свыше 170 мкмоль/л.

При развитии печеночной комы уровень билирубина может повышаться до 300 мкмоль/л и выше.

К различным типам гипербилирубинемии (паренхиматозная желтуха) относятся также некоторые редко встречающиеся синдромы – Криглера-Найяра, Жильбера, Дабина-Джонсона, Ротора.

При обтурационной желтухе (конъюгированная гипербилирубинемия) нарушается желчевыведение, вследствие закупорки общего желчного протока камнем или опухолью, как осложнение гепатита, при первичном циррозе печени, при приеме лекарств, вызывающих холестаз. Нарастание давления в желчных капиллярах приводит к увеличению проницаемости или нарушению их целостности и попаданию билирубина в кровь. Механическая желтуха обычно приводит к наиболее высокому уровню прямого (конъюгированного) билирубина в крови, величина которого иногда достигает 800–1000 мкмоль/л. В кале резко снижается содержание стеркобилиногена, полная обтурация желчного протока сопровождается полным отсутствием желчных пигментов в кале. Если концентрация конъюгированного (прямого) билирубина превышает почечный порог (13–30 мкмоль/л), то билирубин выделяется с мочой.

В клинической практике определение билирубина в сыворотке крови применяется для решения следующих задач:

- определение увеличенного содержания билирубина в крови в тех случаях, когда при осмотре больного желтуха не выявляется или наличие ее вызывает сомнение. Желтушная окраска кожи наблюдается при уровне содержания билирубина в крови, превышающем 30–35 мкмоль/л.

- объективная оценка степени билирубинемии;
- дифференциальная диагностика различных видов желтух;
- оценка течения заболевания путем повторных исследований.

Уменьшение содержания билирубина диагностического значения не имеет.

Прямой билирубин.

Референтные величины содержания прямого билирубина в сыворотке 0,0–5,0 мкмоль/л.

Исследование обычно проводится с целью дифференциальной диагностики форм желтух.

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция печеночных клеток, нарушается экскреция прямого билирубина в желчные капилляры, и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды; вследствие этого количество непрямого билирубина в крови также увеличивается.

При механической желтухе нарушено желчевыделение, что приводит к резкому увеличению содержания прямого билирубина в крови. Несколько повышается в крови и концентрация непрямого билирубина. При гемолитической желтухе содержание прямого билирубина в крови не изменяется.

Непрямой билирубин.

Референтные величины содержания непрямого билирубина в сыворотке 3,4–13,7 мкмоль/л.

Исследование непрямого билирубина играет важнейшую роль в диагностике гемолитических анемий. В норме в крови 75% общего билирубина приходится на долю непрямого (свободного) билирубина и 25% на долю прямого (связанного) билирубина.

Непрямой билирубин повышается при гемолитических анемиях, пернициозной анемии, при желтухе новорожденных, синдроме Жильбера, синдроме Криглера–Найяра, синдроме Ротора. Повышение непрямого билирубина при гемолитической анемии обусловлено интенсивным образованием его вследствие гемолиза эритроцитов, и печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества билирубин-глюкуронидов. При перечисленных синдромах нарушена конъюгация непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой.

Ниже приведена патогенетическая классификация желтухи, которая позволяет легко установить этиологию гипербилирубинемии.

Преимущественно непрямая гипербилирубинемия

1. Избыточное образование билирубина:

- гемолиз (внутри- и внесосудистый);
- неэффективный эритропоэз.

2. Сниженный захват билирубина в печени:

- длительное голодание;
- сепсис.

3. Нарушение конъюгации билирубина:

3.1 Наследственная недостаточность глюкуронилтрансферазы:

- синдром Жильбера (легкая недостаточность глюкуронилтрансферазы);
- синдром Криглера-Найяра II типа (умеренная недостаточность глюкуронилтрансферазы);
- синдром Криглера-Найяра I типа (отсутствие активности глюкуронилтрансферазы).

3.2 Физиологическая желтуха новорожденных (преходящая недостаточность глюкуронилтрансферазы; повышенное всасывание непрямого билирубина).

3.3 Приобретенная недостаточность глюкуронилтрансферазы:

- прием некоторых препаратов (например, хлорамфеникола).
- желтуха от материнского молока (угнетение активности глюкуронилтрансферазы прегнандиолом и жирными кислотами, содержащимися в грудном молоке).
- поражение паренхимы печени (гепатиты, цирроз).

Преимущественно прямая гипербилирубинемия.

1. Нарушение экскреции билирубина в желчь.

1.1 Наследственные нарушения:

- синдром Дабина-Джонсона.
- синдром Ротора.
- доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз;
- холестаз беременных.

1.2 Приобретенные нарушения:

- поражение паренхимы печени (например, при вирусном или лекарственном гепатите, циррозе печени);
- прием некоторых препаратов (пероральные контрацептивы, андрогены, хлорпромазин);
- алкогольное поражение печени;
- сепсис;
- послеоперационный период;
- парентеральное питание;
- билиарный цирроз печени (первичный или вторичный).

2. Обструкция внепеченых желчных проходов:

1.1. Обтурация:

- холедохолитиаз;
- пороки развития желчных путей (стриктуры, атрезия, кисты желчных протоков);

- гельминтозы (клонорхоз и другие печеночные трематодозы, аскаридоз);
- злокачественные новообразования (холангиокарцинома, рак фатерова соска);
- гемобилия (травма, опухоли);
- первичный склерозирующий холангит.

2.2 СДавление:

- злокачественные новообразования (рак поджелудочной железы, лимфомы, лимфогранулематоз, метастазы в лимфатические узлы ворот печени);
- воспаление (панкреатит).

Исследование показателей азотистого обмена.

Для детального анализа состояния азотистого обмена в клинической практике целесообразно определять в крови концентрацию основных составляющих веществ остаточного азота (мочевина, азот аминокислот, мочевая кислота, креатинин, аммиак). При этом на долю мочевины приходится около 50% всего небелкового азота, поэтому уровень мочевины крови в большинстве случаев наиболее адекватно отражает состояние всего азотистого обмена в организме человека.

Мочевина.

Референтные пределы мочевины в сыворотке крови 2–8 ммоль/л. Определение уровня мочевины используется для оценки и мониторинга выделительной функции почек, а также для оценки мочевинообразующей функции печени при печеночной недостаточности различной этиологии.

Причины снижения концентрации мочевины в сыворотке крови:

- диета с низким содержанием белков;
- беременность – приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и, как следствие, к повышению скорости выведения мочевины;
- болезни печени – основная причина патологического снижения уровня мочевины в крови.

Причины повышения концентрации мочевины в сыворотке крови:

1. внепочечные – связаны с повышенным образованием мочевины в организме при нормальной выделительной функции почек – продукционная уремия:

- потребление очень большого количества белковой пищи;
- длительное голодание, которое сопровождается усилением катаболизма белков собственных тканей; возросший распад белков приводит к повышению синтеза мочевины; данная ситуация может также наблюдаться при

различных воспалительных процессах, у тяжелых больных, находящихся в отделении реанимации;

- обезвоживание в результате рвоты, поноса; при дегидратации количество реабсорбированной из почечных канальцев в кровь мочевины (после клубочковой фильтрации) увеличивается;
- желудочно-кишечные кровотечения из язв;
- варикозно-расширенных вен пищевода, опухолей; кровь попадает в кишечник, в результате всасывания белков (кровь содержит большое количество белка) увеличивается и, следовательно, вызывает активацию синтеза мочевины.

Однако при этих состояниях избыток мочевины быстро удаляется из организма почками и ее концентрация в крови становится нормальной. Повышение уровня мочевины в крови наиболее часто возникает в результате нарушения выделительной функции почек. Уровень мочевины в крови возрастает, если СКФ снижается.

В соответствии с приведенными выше факторами, способствующими снижению СКФ, все причины, определяющие развитие почечной недостаточности, можно разделить на 3 группы:

- преренальные (уменьшение притока крови к почкам);
- ренальные (повреждение собственно почечного фильтра);
- постренальные (затруднение оттока мочи).

Патология, лежащая в основе преренальных механизмов нарушения функции почек, приводит к повышению уровня мочевины в крови и характеризуется низкой СКФ вследствие уменьшения тока крови через почечные клубочки. При этом структура нефрона остается в норме, но нарушается его функция. Причинами преренальной дисфункции почек являются:

- дегидратация и снижение ОЦК: шок, сильное кровотечение, тяжелая диарея, обильная рвота;
- острая или хроническая сердечно-сосудистая недостаточность; снижение АД или недостаточность сократительной функции миокарда.

Ренальная патология сопровождается низкой СКФ вследствие «блокирования» клубочкового фильтра. Структура нефронов нарушена, и соответственно нарушена их функция. Причинами нарушения функции почек могут быть следующие формы патологии:

- острые и хронические гломерулонефриты (ГН); при остром ГН повышение уровня мочевины наблюдается редко и кратковременно; при хроническом ГН уровень мочевины может колебаться, повышаясь при обострении процесса и снижаясь при его затихании;
- хронические пиелонефриты; повышение уровня мочевины зависит от выраженности нефросклероза и воспалительного процесса в почках;
- нефросклерозы, вызванные отравлениями токсическими веществами;
- синдром длительного СДавливания (размозжения); уровень мочевины в крови оказывается очень высоким, что объясняется сочетанием задержки выведения мочевины с повышенным распадом белков;

- диабетическая нефропатия;
- гипертоническая болезнь со злокачественным течением;
- подагра;
- гидронефроз, выраженный поликистоз, туберкулез почки;
- амилоидный или амилоидно-липидный нефроз; повышение мочевины в крови наблюдается только на поздних стадиях заболевания.

Патология, лежащая в основе постренальных механизмов нарушения функции почек, проявляется низкой СКФ вследствие блокирования мочевыводящих путей. Она возникает при задержке выделения мочи из-за какого-либо препятствия в мочевыводящих путях (камень, опухоль, в частности, аденома или рак предстательной железы).

Значительное и продолжительное повышение уровня мочевины в крови ($>10,0$ ммоль/л) всегда свидетельствует о поражении почек, более умеренное повышение этого показателя (от 6,5 до 10,0 ммоль/л) является признаком другой патологии.

Необходимо помнить, что нормальная концентрация мочевины в крови не исключает ранней стадии почечного заболевания. Увеличение концентрации мочевины в крови отмечается только при значительном снижении функции почек. Концентрация мочевины в крови не выходит за пределы нормы до тех пор, пока СКФ не становится ниже 40 мл/мин, т.е. менее 50% от нормального значения. При развитии острого повреждения почек концентрация мочевины крови нередко достигает очень высоких величин – 133,2–149,8 ммоль/л.

Креатинин крови и мочи.

Содержание креатинина в крови здоровых людей – величина довольно постоянная и мало зависящая от питания и других внепочечных факторов.

Референтные величины содержания креатинина в сыворотке.

Возраст	Содержание креатинина в сыворотке	
	мкмоль/л	мг/дл
Новорожденные	27-88	0,3-1,0
Дети до 1-го года	18-35	0,2-0,4
Дети от 1-го года до 12 лет	27-62	0,3-0,7
Подростки	44-88	0,5-1,0
Взрослые:	женщины	0,7-1,4
	мужчины	0,5-1,1

Снижение уровня креатинина в крови не имеет, за редким исключением, существенного значения. Его уровень может снижаться при беременности в результате увеличения экскреции креатинина почечными канальцами. При любом заболевании, сопровождаемом существенным снижением мы-

шечной массы (например, мышечная дистрофия), может отмечаться патологическое снижение уровня креатинина в сыворотке крови.

Причины повышения уровня креатинина в крови.

Уровень креатинина в крови, в отличие от мочевины, не повышается при сепсисе, травмах, лихорадочных состояниях, не зависит от степени гидратации организма, повышенного потребления белка.

Определение креатинина широко используется в диагностике и мониторинге заболеваний почек. Креатинин в меньшей степени, чем мочевина, зависит от уровня катаболизма, не реабсорбируется в почках, поэтому в большей мере отражает степень нарушения фильтрационной и выделительной функций почек. В большинстве случаев повышение уровня креатинина в крови – это признак нарушения функций почек.

Гипертиреоз, акромегалия, гигантизм, сахарный диабет, кишечная непроходимость, мышечная дистрофия, обширные ожоги, также могут сопровождаться повышением уровня креатинина в крови.

Определение концентрации креатинина в крови и моче значительно расширяет диагностические возможности оценки функционального состояния почек.

Референтные величины содержания креатинина в моче.

Возраст	Содержание креатинина в сыворотке	
	мг/(кг в сутки)	мкмоль/(кг в сутки)
Дети до 1-го года	8-20	71-177
Дети от 1-го года до 12 лет	8-22	71-194
Подростки	8-30	71-265
Взрослые: женщины и мужчины	11-20	97-177
	14-26	124-230
Взрослые: мужчины и женщины	800-2000	7,1-17,7
	600-1800	5,3-15,9

В клинической практике важное значение имеет определение отношения креатинина в моче (Км) к креатинину сыворотки крови (Ккр).

Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева).

Концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови отражает СКФ и влияет на нее, однако не позволяет прямо измерить СКФ. Это обусловлено тем, что уровни этих метаболитов в крови не увеличиваются существенно до тех пор, пока почки не теряют свою функцию (образовывать первичную мочу) на 50%. Поэтому концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови являются слабыми индикаторами незначительных нарушений функции почек на ранних стадиях почечных заболеваний. В связи с этим для повышения информативности оценки СКФ в клинической практике определяют клиренс креатинина (проба Реберга–Тареева). Определение клиренса креатинина также имеет некоторые недостатки, тем не менее это довольно адекватный и доступный метод прямого измерения СКФ и следовательно бо-

лее чувствительный и специфичный способ диагностики почечной недостаточности на ранних ее стадиях, чем оценка содержания мочевины и креатинина в крови. Клиренс креатинина – это объем плазмы крови, который очищается от креатинина за 1 минуту при прохождении через почки. Чем эффективнее работают почки по очищению крови от креатинина и выведению его с мочой, тем выше клиренс.

В норме клиренс креатинина, или СКФ, у здоровых людей колеблется от 80 до 160 мл/мин, составляя 120 ± 25 мл/мин у мужчин и 95 ± 20 мл/мин у женщин. При заболеваниях почек величину клиренса креатинина (СКФ) принято считать достаточно корректным критерием оценки массы действующих нефронов, параметра важного, в том числе с позиций клинической фармакологии, поскольку фармакокинетика многих медикаментов зависит от величины этого показателя.

Общепринятой методикой оценки СКФ служит исследование клиренса креатинина (проба Реберга–Тареева). Креатинин, будучи низкомолекулярным веществом, беспрепятственно проходит из крови в состав первичной мочи в процессе клубочковой фильтрации безбелковой плазмы крови. Таким образом, концентрация креатинина в фильтрате, т.е. первичной моче, соответствует его плазматической концентрации – концентрации креатинина в исследуемой сыворотке крови (Ккр). Следовательно, количество креатинина (ммоль/мин), поступающее в фильтрат, соответствует произведению концентрации креатинина в фильтрате на минутный объем фильтрата:

$$\text{Ккр} \times V.$$

Порядок проведения пробы Реберга–Тареева.

Специальной подготовки пациента не требуется. Пациент в течение суток собирает мочу (всю выделенную мочу за 24 ч). Утром он идет в туалет. Обязательно фиксируется это время (нулевое время). Первую утреннюю порцию пациент не собирает (выпускает в унитаз), а собирает все последующие порции точно до этого же времени следующего дня (за сутки в емкость 3 л). По окончании сбора мочу перемешивают, измеряют объем и указывают его в направлении; около 50 мл мочи отливают в отдельную посуду и доставляют в лабораторию. Утром дня окончания сбора мочи у пациента берется венозная кровь для определения концентрации креатинина.

Для получения точных результатов чрезвычайно важно полностью собрать мочу за 24 ч и указать в направлении на исследование, что это суточная моча. Неправильный сбор мочи приведет к ложным результатам.

В лаборатории определяют концентрацию Ккр и Км пациента, а также рассчитывают минутный диурез – Д, исходя из суточного объема мочи, собранного пациентом. Например, за сутки пациент выделил 1350 мл мочи; это количество в мл необходимо разделить на 24 ч, переведенные в минуты – 1440 мин; следовательно, в данном примере минутный диурез составил 0,94 мл/мин. *Клиренс креатинина рассчитывают по следующей формуле:*

$$\text{клиренс креатинина} = \frac{K_m}{K_{кр}} \times D$$

Проба Реберга–Тареева может выполняться и за более короткий отрезок времени (например, за 1–2 ч). Однако, проводя исследование клиренса креатинина в более короткий отрезок времени, необходимо учитывать возможность значительной ошибки при сборе небольшого объема мочи из-за неучета «остаточной мочи» в мочевом пузыре, низкого диуреза и аналитической вариации метода определения концентрации креатинина. Для повышения адекватности определения клиренса креатинина желательно добиваться диуреза у обследуемого пациента в объеме не менее 1,5 мл/мин, что обеспечивается дополнительной небольшой водной нагрузкой в объеме 1–2 стаканов воды.

Порядок проведения пробы Реберга–Тареева за короткий промежуток времени. Больной утром мочится, выпивает 200 мл воды, и затем натошак в состоянии полного покоя собирает мочу за точно определенное непродолжительное время (2 ч). Посередине этого отрезка времени берут кровь из вены. При направлении проб в лабораторию для получения правильных результатов определения СКФ в направлении на исследование очень важно указать за какой отрезок времени собрана моча.

В норме величины клубочковой фильтрации наиболее низки утром, повышаются до максимальных величин в дневные часы и вновь снижаются вечером. У здоровых людей снижение СКФ происходит под влиянием тяжелой физической нагрузки и отрицательных эмоций; возрастает после питья жидкости и приема высококалорийной пищи.

Так как определение клиренса креатинина является прямым методом измерения СКФ, его величина снижается при уменьшении СКФ. Уменьшение величины клиренса креатинина по сравнению с нормой свидетельствует о повреждении почек. По уровню снижения клиренса креатинина можно судить о тяжести их поражения, но не о диагнозе, так как СКФ уменьшается при заболеваниях почек разной этиологии. Этот показатель – более чувствительный индикатор ранних стадий почечной дисфункции.

На СКФ оказывают влияние экстраренальные факторы. Так, СКФ снижается при сердечной и сосудистой недостаточности, обильном поносе и рвоте, гипотиреозе, механическом затруднении оттока мочи (опухоли предстательной железы), при поражении печени. В начальной стадии острого ГН снижение СКФ происходит не только вследствие нарушения проходимости клубочковой мембраны, но и в результате системных расстройств гемодинамики. При хроническом ГН снижение СКФ может быть обусловлено также азотемической рвотой и поносом.

Ряд лекарственных препаратов (например, циметидин, триметоприм) снижает тубулярную секрецию креатинина, способствуя повышению его концентрации в сыворотке крови. Антибиотики группы цефалоспоринов,

вследствие интерференции, приводят к ложноповышенному уровню креатинина в сыворотке.

Повышение СКФ наблюдается при хроническом ГН с нефротическим синдромом, в ранней стадии гипертонической болезни; высокие цифры СКФ отмечаются и при нефрозах.

Наряду с определением СКФ в пробе Реберга-Тареева также оценивают состояние канальцевой реабсорбции, которая рассчитывается по формуле:

$$КР = \frac{СКФ - Д}{СКФ} \times 100$$

В норме канальцевая реабсорбция составляет от 95 до 99% клубочкового фильтрата.

Канальцевая реабсорбция может значительно меняться в зависимости от физиологических факторов, снижаясь до 90% при водной нагрузке. Выраженное снижение реабсорбции происходит при форсированном диурезе, вызванном мочегонными средствами. Наибольшее снижение канальцевой реабсорбции наблюдается у больных несахарным диабетом.

При различных заболеваниях почек периоды (время) возникновения нарушения (снижения) СКФ и канальцевой реабсорбции могут существенно отличаться, что используется для оценки динамики заболеваний.

При острых и хронических ГН, нефросклерозах, когда первично поражается фильтр почечного клубочка, канальцевая реабсорбция снижается позже, чем СКФ, т.е. СКФ, как правило, уменьшается намного раньше, чем происходит снижение концентрационной функции почек и накопление в крови мочевины и креатинина. При первичных клубочковых поражениях недостаточность концентрационной функции почек выявляется при резком снижении СКФ (приблизительно на 40-50%).

При пиелонефритах канальцевая реабсорбция снижается раньше уменьшения СКФ. Это обусловлено тем, что при хронических пиелонефритах первоначально поражается преимущественно дистальный отдел канальцев нефрона, а только затем гломерулярный клубочек, поэтому СКФ уменьшается позже, чем канальцевая реабсорбция.

Мочевая кислота.

Референтные значения мочевой кислоты в сыворотке:

до 14 лет: 120–320 мкмоль/л;

старше 14 лет, мужчины: 210–420 мкмоль/л,

женщины: 150–350 мкмоль/л.

Повышение уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) может возникнуть вследствие избыточной продукции мочевой кислоты, нарушения ее экскреции или сочетания этих факторов.

Основные причины, которые приводят к увеличению концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Увеличение образования мочевой кислоты	Снижение почечной экскреции мочевой кислоты
Первичное	Первичное
Увеличение синтеза пуринов: идиопатическое (неустановленное) наследственное нарушение метаболизма	Идиопатическое
Вторичное	Вторичное
Избыточное поступление пуринов с пищей. Нарушение метаболизма АТФ: • алкоголь; • гипоксия тканей. Увеличение обмена нуклеиновых кислот: • злокачественные новообразования; • псориаз; • цитотоксические препараты; • ионизирующее излучение; лучевая терапия	Хроническая болезнь почек. Увеличение почечной реабсорбции/уменьшение секреции: • тиазидные диуретики; • салицилаты (низкие дозы); • свинец; • органические кислоты (например, молочная кислота, в том числе вследствие приема алкоголя)

Определение содержания в крови мочевой кислоты имеет особенно большое значение в диагностике бессимптомной гиперурикемии (мочевая кислота в крови у мужчин – выше 480 мкмоль/л, у женщин – выше 350 мкмоль/л) и скрытого развития подагрической почки (у 5% мужчин). У 5–10% больных с бессимптомной гиперурикемией возникает острый подагрический артрит. Примерно у 25% пациентов с симптомами подагры обнаруживают камни мочевой кислоты и 25% пациентов с камнями мочевой кислоты страдают подагрой. Гиперурикемия у пациентов с подагрой непостоянна, может носить волнообразный характер. Периодически содержание мочевой кислоты может снижаться до нормальных цифр, однако часто наблюдается повышение в 3–4 раза по сравнению с нормой.

Во время острого приступа подагры у 39–42% пациентов уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается до нормальных значений. Поэтому при нормальных значениях мочевой кислоты таким пациентам необходимо повторить анализы крови через 3–5 суток после купирования приступа для получения объективных величин концентрации этой кислоты.

Для получения точных данных о содержании мочевой кислоты в крови, наиболее адекватно отражающих уровень эндогенного образования мочевой кислоты, необходимо в течение 3 дней перед исследованием назначать пациентам малопуриновую диету.

Снижение уровня мочевой кислоты в крови встречается редко, в основном при врожденных нарушениях метаболизма (генетические дефекты синтеза ферментов, участвующих в образовании мочевой кислоты) и дефектах реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. Гипоурикемия наблюдается при врожденном дефиците фермента ксантиноксидазы (катализирует превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту), который сопровождается ксантинурией. Тяжелые заболевания печени, поражения почечных канальцев (например, синдром Фанкони), прием аллопуринола приводят к снижению уровня мочевой кислоты в крови.

Гомоцистеин.

Референтные величины содержания гомоцистеина в сыворотке составляют: у женщин – 5–12 мкмоль/л, у мужчин – 5–15 мкмоль/л.

Высокие уровни гомоцистеина служат важнейшим фактором, определяющим риск развития раннего атеросклероза и тромбоза. Гипергомоцистеинемия встречается у 13–47% больных ИБС. Поэтому в настоящее время определение гомоцистеина в сыворотке крови используется в качестве маркера прогноза исхода ИБС. Высокие уровни гомоцистеина у больных ИБС – четкие предвестники острых явлений, которые могут привести к летальному исходу. По степени выраженности гипергомоцистеинемии делят на легкую – уровень гомоцистеина – 15–25 мкмоль/л, умеренную – 25–50 мкмоль/л и тяжелую – 50–500 мкмоль/л. У больных ИБС с уровнем гомоцистеина в крови ниже 10 мкмоль/л стеноз коронарных артерий обычно менее 50%, при уровне 10–15 мкмоль/л – 80%, выше 15 мкмоль/л – 90%.

Врожденная гомоцистинурия представляет собой моногенный дефект метаболизма, обусловленный дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы. Пациенты с таким довольно редким заболеванием (1 на 200 000 новорожденных) обычно страдают тяжелой задержкой умственного развития, патологией скелета и ранним развитием атеросклеротической болезни. В сыворотке крови концентрация гомоцистеина очень высокая – от 50 до 500 мкмоль/л.

Гипергомоцистеинемия встречается как одно из проявлений неопластического процесса, в частности при раке молочной железы, яичников и поджелудочной железы, остром лимфобластном лейкозе. Увеличение уровня гомоцистеина в сыворотке крови может отмечаться при гипотиреозе, тяжелом течении псориаза, длительном приеме препаратов теофиллина, эстрогенсодержащих контрацептивов, цитостатиков (метотрексат) и противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин), вследствие нарушения метаболизма и всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Исследование показателей углеводного обмена.

Глюкоза крови и мочи.

Концентрация глюкозы в сыворотке крови примерно на 11–14% выше, чем в цельной крови, из-за разведения растворенной в плазме глюкозы форменными элементами крови. Концентрация глюкозы в гепаринизированной плазме на 5% ниже содержания глюкозы в сыворотке. Вследствие утилизации глюкозы в тканях цельная венозная кровь содержит меньше глюкозы, чем капиллярная кровь из пальца (натошак примерно на 0,1 ммоль/л, после приема пищи – на 15–20%, большая разница может быть у пациентов с нарушениями микроциркуляции, например при шоке).

Референтные пределы глюкозы.

Возраст	Глюкоза сыворотки крови ммоль/л	Глюкоза цельной (капиллярной) крови ммоль/л
Новорожденные	2,8-4,4	2,4-4,1
Дети	3,9-5,8	3,3-5,5
Взрослые	4,0-6,1	3,3-5,5

Определение уровня глюкозы в клинической практике используется для следующих целей:

- диагностики и мониторинга сахарного диабета, диабета беременных, нарушения толерантности к глюкозе;
- выявления и мониторинга нарушений углеводного обмена при недостаточности надпочечников, гипопитуитаризма, заболеваниях печени, сепсисе, шоке и других критических состояниях;
- скрининг нарушений углеводного обмена в группах риска развития сахарного диабета (ожирение, возраст старше 45 лет, сахарный диабет 1-го типа в семейном анамнезе);
- дифференциальной диагностики комы (гипо- и гипергликемической).

Увеличение концентрации глюкозы (гипергликемию) вызывают:

- умеренная физическая нагрузка;
- эмоциональный стресс, боль;
- сахарный диабет;
- увеличение продукции гипергликемических гормонов (феохромоцитомы, тиреотоксикоз, акромегалия, гигантизм, синдром Кушинга);
- снижение продукции инсулина при заболеваниях поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, опухоли поджелудочной железы);
- травма, опухоли, операционные повреждения головного мозга, кровоизлияние в мозг.

Уменьшение концентрации (гипогликемию) вызывают:

- передозировка гипогликемических препаратов, инсулина;
- повышение продукции инсулина (аденома или карцинома β -клеток островков Лангерганса – инсулинома);
- снижение продукции гипергликемических гормонов (недостаточность α -клеток островков Лангерганса, болезнь Аддисона, адреногенитальный синдром, гипопитуитаризм, гипотиреоз);
- ослабление гликогенной функции печени при циррозе, тяжелых гепатитах разной этиологии, первичном раке печени, гемохроматозе, алкогольной интоксикации;
- ферментопатии (болезнь Гирке, галактоземия, нарушенная толерантность к фруктозе);
- длительное голодание;
- синдром мальабсорбции;
- интенсивная физическая нагрузка;
- лихорадочные состояния.

Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии, рекомендованные ВОЗ (1999).

Диагноз	Момент взятия пробы	Цельная кровь		Плазма венозной крови
		Венозная	Капиллярная	
Норма	Натощак	3,3 – 5,5	3,3 – 5,5	4,0 – 6,1
	Через 2 ч после нагрузки глюкозой	<6,7	<7,8	<7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	Натощак	<6,1	<6,1	<7,0
	Через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 6,7$ и <10,0	$\geq 7,8$ и <11,1	$\geq 7,8$ и <11,1
Сахарный диабет	Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	Через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Глюкоза в моче.

Референтные пределы: менее 0,08 ммоль/сутки (большинство тест-систем нечувствительны к такой концентрации и дают отрицательный результат).

Определение глюкозы в моче используется для следующих целей:

- мониторинга сахарного диабета беременных, нарушения толерантности к глюкозе;

- диагностики и мониторинга почечного диабета, патологий почек с нарушением канальцевой реабсорбции.

С мочой глюкоза в норме не выводится, поскольку после фильтрации в почечных клубочках полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. При гипергликемии выше 9–10 ммоль/л (почечный порог для глюкозы) развивается глюкозурия. Глюкозурия не является диагностическим критерием сахарного диабета, поскольку экскреция глюкозы с мочой зависит не только от уровня гликемии, отражающей инсулярную функцию, но и от функционирования почек – способности почечных канальцев реабсорбировать глюкозу, скорости клубочковой фильтрации. Глюкозурия на фоне нормогликемии может развиваться при некоторых заболеваниях почек из-за снижения почечного порога, а также во время нормальной беременности из-за того, что физиологическое повышение клубочковой фильтрации неадекватно абсорбционной способности канальцев. Одним из критериев компенсации сахарного диабета 2-го типа является аглюкозурия, при сахарном диабете 1-го типа допускается потеря глюкозы с мочой 20–30 г/сут. При диабетическом гломерулосклерозе почечный порог для глюкозы возрастает, поэтому глюкозурия не развивается даже при выраженной гипергликемии.

Увеличение экскреции глюкозы (глюкозурия) связано:

- с гипергликемией при сахарном диабете, гипертиреозе, стероидном диабете, синдроме Кушинга, феохромоцитоме, заболеваниях поджелудочной железы и других состояниях;
- со снижением почечного порога для глюкозы при тубулоинтерстициальных поражениях почек любой этиологии, врожденных тубулопатиях.

На уровень глюкозы в моче оказывает влияние (в сторону повышения) прием глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, некоторых диуретиков.

К тестам, которые используются в диагностике и мониторинге патологии углеводного обмена, относятся определение уровня гликозилированного гемоглобина, фруктозамина, а также альбумина в моче (тест на микроальбуминемию).

Гликозилированный гемоглобин.

Гликозилированный (или гликированный) гемоглобин (HbA1c) образуется в результате неферментативной реакции между гемоглобином А, содержащимся в эритроцитах, и глюкозой сыворотки крови. Для определения уровня HbA1c необходима цельная венозная кровь, взятая с антикоагулянтом.

Референтные величины содержания HbA1c в крови составляют 4,0–5,2% от общего гемоглобина.

Степень гликозилирования гемоглобина (а, следовательно, его концентрация) зависит от концентрации глюкозы в крови и от длительности контакта глюкозы с гемоглобином (срока жизни эритроцита). Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, поэтому для усредненной характеристики уровня связанной с ними глюкозы ориентируются на полупериод жизни эритроцитов – 60 сут. Существуют три варианта гликозилированного

гемоглобина: HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}, но только вариант HbA_{1c} количественно преобладает и дает более тесную корреляцию со степенью выраженности сахарного диабета.

Исследование концентрации глюкозы в крови недостаточно для эффективного мониторинга лечения сахарного диабета. Определив уровень глюкозы в крови, можно оценить текущий (сиюминутный) уровень глюкозы, который может зависеть от: 1) приема (или неприятия) пищи; 2) ее состава, 3) физических нагрузок и их интенсивности, 4) эмоционального состояния пациента, 5) времени суток. Поэтому при исследовании только текущего уровня глюкозы в крови высока вероятность того, что ее значения не будут отражать действительную степень компенсации сахарного диабета, а это может привести либо к передозировке лекарственных препаратов, либо к неоправданному уменьшению дозировки. Ценность определения HbA_{1c} состоит в том, что он характеризует средний уровень глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени, т.е. действительную степень компенсации сахарного диабета на протяжении последних 1–2 месяцев.

В целом определение HbA_{1c} дает усредненное, интегрированное представление об уровне гликемии при всех формах сахарного диабета.

Взаимосвязь между концентрациями глюкозы в крови и уровнем HbA_{1c}.

Уровень HbA_{1c}	Концентрация глюкозы в крови	
	ммоль/л	мг/дл
4,0	2,6	50
5,0	4,7	80
6,0	6,3	115
7,0	8,2	150
8,0	10,0	180
9,0	11,9	215
10,0	13,7	250
11,0	15,6	280
12,0	17,4	315
13,0	19,3	350
14,0	21,1	380

Результаты исследования HbA_{1c} оценивают следующим образом: 4–6% свидетельствует о хорошей компенсации сахарного диабета в последние 1–2 месяца, 6,2–7,5% – удовлетворительный уровень, выше 7,5% – неудовлетворительный уровень. Для оценки эффективности лечения целесообразно повторить исследование через 2–3 мес.

Уровень HbA_{1c} не зависит от времени суток, физических нагрузок, приема пищи, назначенных лекарственных средств, эмоционального состояния пациента.

Ложные сниженные значения HbA1c имеют место при уремии, острых и хронических геморрагиях, а также при состояниях с уменьшением длительности жизни эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

Фруктозамин.

Референтные величины содержания фруктозамина в сыворотке – 205–285 мкмоль/л.

Фруктозамин представляет собой продукт необратимого гликозилирования белков плазмы крови. Степень гликозилирования белков плазмы зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности периода полураспада белков. Количество фруктозамина в крови служит хорошим показателем для ретроспективного контроля за содержанием глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и позволяет оценивать эффективность проводимого лечения без отягощающего больного ежедневного контроля за уровнем гликемии в крови.

В отличие от HbA1c, фруктозамин отражает средний уровень глюкозы в крови за 2-3 нед. до измерения. Это обусловлено периодом полураспада гликозилированных белков, для альбумина он составляет 20 дней, тогда как для гемоглобина он определен длительностью полураспада эритроцитов (60 дней). При оценке результатов исследования фруктозамина как критерия компенсации сахарного диабета, считают, что при содержании его в крови от 280 до 320 мкмоль/л компенсация удовлетворительная, выше 320 мкмоль/л – декомпенсация.

Альбумин в моче (микроальбуминурия).

Микроальбуминурия – это экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии. В норме экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина в моче менее 20 мг/л при ее разовом анализе. При появлении протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут. Поэтому диапазон колебаний концентрации альбумина в моче при микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин.

Исследование на микроальбуминурию используют для скрининга поражения почек и необходимости лечения диабетической нефропатии. Своевременное начало лечения нефропатии существенно снижает затраты и улучшает прогноз в отношении развития почечной недостаточности. Если в суточной моче концентрация альбумина выше 30 мг и эти значения повторяются несколько раз, необходимо проводить лечение, так как данные изменения характерны для начинающейся диабетической нефропатии.

Классификация видов альбуминурии.

Вид альбуминурии	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина в моче мг/л
	При однократном сборе мочи (утренняя порция), мкг/мин	За сутки, мг	
Нормоальбуминурия	Менее 20	Менее 30	Менее 20
Микроальбуминурия	20-200	30-300	20-200
Макроальбуминурия	Более 200	Более 300	Более 200

В настоящее время тест на микроальбуминурию необходимо рассматривать как показатель оценки функции плазматических мембран высокодифференцированных клеток. В норме отрицательно заряженный альбумин не проходит через гломерулярный фильтр почек, прежде всего вследствие наличия высокого отрицательного заряда на поверхности эпителиальных клеток. Этот заряд обусловлен структурой фосфолипидов клеточных мембран. Снижение количества двойных связей в ацильных остатках фосфолипидов уменьшает отрицательный заряд, и альбумин начинает фильтроваться в первичную мочу в повышенном количестве. Все эти изменения возникают при развитии атеросклероза, поэтому микроальбуминурия наблюдается у пациентов с генетическими формами дислипидопроteinемии, у пациентов с ИБС, эссенциальной гипертензией, у 10% практически здоровых людей при скрининговых исследованиях и у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Так как изменение структуры фосфолипидов плазматических мембран высокодифференцированных клеток развивается при атеросклерозе и немедленно сказывается на заряде мембран, микроальбуминурия представляет собой тест раннего определения заболевания.

Конечный уровень знаний.

1. В сыворотке крови в отличие от плазмы отсутствует:

- 1) фибриноген
- 2) альбумин
- 3) комплемент
- 4) калликреин
- 5) антитромбин

2. Понятие «абсорбция» в фотометрии идентично понятию:

- 1) отражение
- 2) пропускание
- 3) рассеивание
- 4) оптическая плотность
- 5) тушение

3. Биохимические анализаторы позволяют:

- 1) повысить производительность работы в лаборатории
- 2) проводить исследования кинетическими методами
- 3) расширить диапазон исследований
- 4) выполнять сложные виды анализов
- 5) все_перечисленное

4. К методам срочной лабораторной диагностики следует отнести определение:

- 1) активности кислой фосфатазы
- 2) белковых фракций
- 3) опухолевых маркеров
- 4) общего холестерина
- 5) билирубина у новорожденных

5. Усиливают анаболизм белков:

- 1) тироксин
- 2) глюкокортикоиды
- 3) СТГ, половые гормоны
- 4) инсулин
- 2) паратгормон

6. К белкам плазмы относят

- 1) кератины
- 2) эластин
- 3) глобулины
- 4) склеропротеины
- 5) коллагены

7. Определение альфа-фетопротейна имеет диагностическое значение при:

- 1) эхинококкозе печени
- 2) первичном раке печени
- 3) инфекционном гепатите
- 4) 4 раке желудка
- 5) 5 осложненном инфаркте миокарда

8. К клеткам, продуцирующим гамма-глобулины, относятся:

- 1) плазматические клетки
- 2) моноциты
- 3) базофилы
- 4) макрофаги
- 5) тромбоциты

9. Фибриноген снижается в крови при:

- 1) инфаркте миокарда

- 2) циррозе печени
- 3) ревматизме
- 4) уремии
- 5) остром воспалении

10. Парапρωтеины появляются в крови при:

- 1) болезни Вальденстрема
- 2) миеломе
- 3) болезни тяжелых цепей
- 4) болезни легких цепей
- 5) всех перечисленных заболеваний

11. Трансферрин - это соединение апо-ферритина с:

- 1) цинком
- 2) железом
- 3) натрием
- 4) кобальтом
- 5) калием

12. Содержание креатинина в крови увеличивается при:

- 1) хронической почечной недостаточности
- 2) гепатите
- 3) гастрите
- 4) язвенном колите
- 5) всех перечисленных состояниях

13. Определение клиренса эндогенного креатинина применимо для:

- 1) оценки секреторной функции канальцев почек
- 2) определения концентрирующей функции почек
- 3) оценки количества функционирующих нефронов
- 4) определения величины почечной фильтрации
- 5) ни для одной из перечисленных задач

14. Мочевая кислота повышается в сыворотке при:

- 1) гастрите, язвенной болезни
- 2) гепатитах
- 3) лечении цитостатиками
- 4) эпилепсии, шизофрении
- 5) всех перечисленных заболеваний

15. Основная физиологическая роль гаптоглобина:

- 1) связывание гемоглобина
- 2) антипротеолитическая активность
- 3) участие в реакции иммунитета

- 4) участие в свертывании крови
- 5) все перечисленное верно

16. Гипогаммаглобулинемия наблюдается при:

- 1) лимфосаркоме
- 2) миеломной
- 3) облучении
- 4) длительных хронических заболеваниях
- 5) при всех перечисленных состояниях

17. Наиболее выраженное повышение С-реактивного белка наблюдается при:

- 1) вирусных инфекциях
- 2) склеродермии
- 3) бактериальных инфекциях
- 4) лейкемии
- 5) все перечисленное верно

18. Гипоальбуминемия наблюдается при:

- 1) циррозе печени
- 2) кровотечении
- 3) гипертиреозе
- 4) нефротическом синдроме
- 5) все перечисленное верно

19. Альфа-1 - антитрипсин— это:

- 1) белок острой фазы
- 2) ингибитор сериновых протеиназ
- 3) ингибитор лейкоцитарной эластазы
- 4) все перечисленное верно
- 5) все перечисленное неверно

20. Всасывание углеводов происходит главным образом в:

- 1) ротовой полости
- 2) желудке
- 3) тонкой кишке
- 4) толстой кишке
- 5) все перечисленное верно

ТЕМА: СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА.

Основные вопросы темы.

- 1) Функции системы гемостаза в организме
- 2) Виды гемостаза
- 3) Составляющие элементы первичного гемостаза
- 4) Роль тромбоцитов в гемостазе
- 5) Характеристика коагуляционного гемостаза. Плазменные факторы коагуляции
- 6) Основные компоненты фибринолитической системы
- 7) Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза
- 8) Методы исследования коагуляционного гемостаза. Методы оценки коагуляционного гемостаза
- 9) Понятие о протромбиновом времени. Способы выражения ПТВ
- 10) Методы определения фибриногена

Актуальность темы.

Гемостаз – это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой стороны – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов.

Система гемостаза включает в себя:

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

Составляющие элементы первичного гемостаза:

А. Сосуды и ткани:

- Сосуды различного калибра спазмируются в ответ на выделение сосудосуживающих субстанций, таких как серотонин, адреналин, норадреналин и др.;
- эндотелий сосудов в неповрежденном виде обладает антикоагуляционными свойствами (гепариноиды на поверхности эндотелия), а при повреждении становится мощным прокоагулянтом.

Б. Морфологические элементы крови:

- тромбоциты;
- эритроциты;
- лейкоциты.

Роль тромбоцитов в гемостазе:

- на поверхности тромбоцитов происходит большинство реакций плазменного гемостаза;
- адгезия тромбоцитов – способность активированных тромбоцитов прилипать к стенке сосуда на месте повреждения;

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

Роль тромбоцитов в гемостазе:

- на поверхности тромбоцитов происходит большинство реакций плазменного гемостаза;
- адгезия тромбоцитов – способность активированных тромбоцитов прилипать к стенке сосуда на месте повреждения;
- агрегация тромбоцитов – способность их прилипать друг к другу с образованием агрегатов.

Коагуляционный гемостаз.

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

Плазменные факторы коагуляции:

Фактор I (фибриноген) – белок, который синтезируется в печени.

Концентрация фибриногена в крови составляет 2-4 г/л. Уменьшение концентрации менее 1 г/л угрожает пациенту кровотечением.

Фактор II (протромбин) – гликопротеид, синтезируется в печени. Для синтеза этого фактора необходим витамин К. В результате воздействия на него мультиферментного комплекса протромбиназы образуется ключевой фермент гемостаза – тромбин.

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

Фактор IV (кальций) – участвует во всех этапах плазменного гемостаза.

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

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

Факторы VIII, IX, XI – антигемофильные факторы. Активированные факторы VIIa и IXa на фосфолипидной поверхности мембран образуют теназный комплекс, который образует главный компонент протромбиназы – фактор Xa.

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

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

Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор). Образует Д-Д связи в нестабильном полимере фибрина, что стабилизирует последний.

Основные компоненты фибринолитической системы.

1. **Плазминоген** – это профермент из которого образуется фибринолитический фермент плазмин.

2. **Активаторы плазминогена** – превращают плазминоген в плазмин:

- тканевой активатор плазминогена (ТПА) – является главным активатором в плазме;

- урокиназный активатор плазминогена (УПА) – является главным активатором в тканях.

3. Ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП):

- ИАП1 – образуется в эндотелии сосудов;

- ИАП2 – образуется в плаценте.

4. **Ингибиторы плазмина:** α 2-антиплазмин, α 2-макроглобулин и α 1-антитрипсин.

5. **Рецепторы урокиназного активатора плазминогена** – обеспечивает протекание фибринолиза в тканях.

6. Рецептор плазминогена.

7. Тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI).

Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

1. Определение времени кровотечения.

Многочисленные модификации теста основаны на точном измерении длительности кровотечения из ранки на мочке уха, дистальной фаланги пальца руки или верхней трети ладонной поверхности предплечья.

Метод Дьюке.

Стерильным скарификатором или плоским ланцетом прокалывают нижний валик мочки уха (глубина прокола 3,5-4 мм) и включают секундомер. Предварительно мочку уха согревают. Выступающие капли крови каждые 30 с промокают фильтровальной бумагой, не прикасаясь к ранке. В момент, когда новые капли крови не образуются, выключают секундомер и определяют общую длительность кровотечения, а также оценивают размеры капель.

В норме время кровотечения по Дьюку не превышает **4 мин.** Его увеличение наблюдается при выраженных тромбоцитопениях или/и тяжелых нарушениях их функции (тромбоцитопатиях). Следует помнить также, что у 60% больных с этой патологией тест оказывается отрицательным.

Метод Айви.

Несколько более чувствительным является тест Айви, когда оценивают время кровотечения из надрезов на коже ладонной поверхности верхней трети предплечья на фоне искусственного повышения венозного давления с помощью манжеты для определения АД, в которой поддерживают давление 40 мм рт. ст. По ходу предплечья прикладывают соответствующий шаблон и скальпелем делают два надреза длиной 9 мм и глубиной 1 мм. Засекают время. Не касаясь надрезов, осторожно промокают кровь фильтровальной бумагой каждые 30 с до остановки кровотечения в обеих ранках. Рассчитывают среднее время по двум надрезам. В норме время кровотечения по Айви не превышает 7 минут.

2. Подсчет количества тромбоцитов.

В настоящее время используется три метода подсчета тромбоцитов в крови:

- В камере Горяева;
- в мазках крови;
- автоматический метод.

Подсчет в камере Горяева. Является самым точным, но достаточно трудоемким. Подсчет тромбоцитов в 1 л проводится по стандартной методике с учетом разведения крови и объема большого квадрата счетной сетки Горяева с применением фазово-контрастного микроскопа для лучшего контрастирования тромбоцитов.

Исследуемую кровь разводят в 200 раз раствором аммония оксалата или раствором, содержащим натрия хлорид, фурациллин и дистиллированную воду. Разведенную кровь перемешивают и оставляют на 30 минут для гемолиза эритроцитов. Затем заполняют камеру Горяева и подсчитывают тромбоциты в 25 больших квадратах.

Подсчет в мазках крови. Метод основан на подсчете числа тромбоцитов на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом на 1 л крови. Кровь смешивают с раствором магнeзии сульфата или ЭДТА. Мазки готовят на предметных стеклах и окрашивают их по Романовскому-Гимзе. В каждом поле зрения микроскопа подсчитывают число эритроцитов и тромбоцитов, передвигая мазок до тех пор, пока не будут просчитаны 1000 эритроцитов. Зная число эритроцитов в 1 л крови, рассчитывают количество тромбоцитов в этом объеме.

Автоматический метод. Данный метод с использованием современных анализаторов значительно облегчает и ускоряет исследование, в связи с чем находит все большее распространение в клинической практике.

3. Оценка агрегации тромбоцитов.

Определение агрегационной способности тромбоцитов можно выполнить с помощью следующих методов:

Качественные методы (общее ориентировочное представление об агрегационной активности) основаны на визуальном определении тромбоци-

тарных агрегатов, образующихся при смешивании тромбоцитарной плазмы с различными, чаще естественными, стимуляторами агрегации:

- **в пробирке** – макроскопический способ;
- **на предметном стекле** – микроскопический способ.

В качестве стимуляторов агрегации используют растворы АДФ, тромбина, адреналина, коллагена, ристомидина. Регистрируют время образования крупных агрегатов тромбоцитов, которое в норме обычно не превышает **10-60 с**.

Количественная фотометрия – это регистрация процесса агрегации с помощью агрегометров (наиболее полная оценка агрегационной способности тромбоцитов). Метод заключается в графической регистрации изменения оптической плотности тромбоцитарной плазмы при перемешивании ее со стимуляторами агрегации.

Образование тромбоцитарных агрегатов ведет к увеличению светопропускающей способности тромбоцитарной плазмы.

Полученные при этом агрегатограммы анализируют по нескольким количественным параметрам:

1. Времени начала агрегации после добавления соответствующего стимулятора.
2. Амплитуде агрегатограммы на 2-й и 6-й минутах исследования.
3. Общей площади агрегатограммы.

В зависимости от используемого стимулятора и его дозы агрегатограмма может иметь различную форму:

- при использовании в качестве стимуляторов агрегации тромбоцитов коллагена, тромбина, ристомидина регистрируют одну большую волну агрегации;
- при добавлении к тромбоцитарной плазме малых доз АДФ – двухволновую агрегатограмму.

Отсутствие на агрегатограммах, полученных при использовании в качестве стимулятора малых доз АДФ, второй волны агрегации свидетельствует об уменьшении в тромбоцитах гранул, содержащих биологически активные вещества (недостаточность пула хранения), или о нарушении реакции высвобождения этих веществ из тромбоцитов.

Методы исследования коагуляционного гемостаза.

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

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

Методы оценки коагуляционного гемостаза АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время).

АЧТВ используется как скрининговый тест для оценки внутреннего пути активации коагуляционного гемостаза, скрининговой диагностики волчаночного антикоагулянта и мониторинга за антикоагулянтным действием гепарина.

Метод основан на измерении времени свертывания бестромбоцитарной плазмы при добавлении в нее оптимального количества кальция хлорида или каолина, что обеспечивает стандартизацию контактной активизации факторов свертывания. Реагент для АЧТВ содержит контактный активатор (суспензия каолина) и фосфолипиды (кефалин). Контакт плазмы с частицами каолина стимулирует продукцию активного фактора XII (XIIa), предоставляя поверхность для функционирования высокомолекулярного кининогена, калликреина и фактора XIIa. Фосфолипиды необходимы для образования комплексов с активным фактором X (Xa) и протромбином.

После определённого времени инкубации в реакционную смесь добавляется хлорид кальция. Тем самым имитируется запуск свертывания по внутреннему пути и выявляется возможный дефицит факторов, участвующих в нем, либо наличие ингибиторов свертывания.

Укорочение АЧТВ иногда определяется у больных с тромбофилией. Это может быть связано с резистентностью фактора V к активному протеину C, повышенным уровнем фактора VIII или активированных факторов свертывания. Однако чаще всего укорочение АЧТВ объясняется нарушениями работы с кровью на преаналитическом этапе.

Удлинение АЧТВ происходит при:

- врожденном или приобретенном дефиците факторов II, V, VIII, IX, X, XI, XII, прекалликреина, снижении активности ф-VIII на фоне болезни Виллебранда;
- лечении гепарином, гирудином или апротинином (ингибитор контактной фазы коагуляции);
- присутствии в крови ПДФ, волчаночного антикоагулянта;
- нарушении функции печени;
- коагулопатии потребления (ДВС-синдром);
- тяжелой дисфибриногенемии или афибриногенемии.

Протромбиновое время (ПТВ).

Протромбиновое время – широко используемый скрининговый тест для оценки внешнего пути активации коагуляционного гемостаза. ПТВ обычно используется для определения активности фактора VII и контроля за лечением непрямых антикоагулянтами.

ПТВ представляет собой коагуляционный тест, в котором определяют время свертывания плазмы пациента после добавления к ней смеси тканевого тромбопластина и ионов кальция, что приводит к запуску свертывания по внешнему пути.

ПТВ удлиняется при: дефиците факторов VII, X, V, протромбина и фибриногена, в том числе при тяжелых заболеваниях печени, наличии аутоантител против факторов свертывания.

Существует несколько способов выражения ПТВ:

- **Протромбиновый индекс (ПТИ)** = ПВстандартной плазмы/ ПВпациента (0,8-1,2). Увеличение свидетельствует о гиперкоагуляции, а уменьшение о гипокоагуляции.

- **Протромбиновое отношение (ПО или PR)** = ПВпациента /ПВстандартной плазмы (0,94-1,1).

- **Международное нормализованное отношение (МНО или INR)**, которое рассчитывается следующим образом:

$$\text{МНО} = \text{ПО}^{\text{МИЧ}}$$

МИЧ (ISI) – международный индекс чувствительности, соотносящий активность тканевого фактора из животных источников со стандартом тканевого фактора у человека (рекомендуемое ВОЗ значение МИЧ до 1,2).

Тромбиновое время (ТВ).

Метод заключается в определении времени свертывания плазмы при добавлении в нее раствора стандартного тромбина, который обладает способностью индуцировать превращение фибриногена в фибрин без участия других факторов свертывания крови.

Определение тромбинового времени позволяет оценить конечный этап коагуляционного гемостаза (фибринообразование). ТВ зависит от концентрации фибриногена, его свойств и наличия в крови ингибиторов тромбина (гепарин, антитромбин III). Определение ТВ используют в целях выявления дисфибриногемий и оценки антикоагулянтной активности крови.

Пролонгированное ТВ наблюдается при значительном снижении уровня фибриногена крови (менее 0,5 г/л), наличии продуктов деградации фибрина, в том числе при ДВС-синдроме, тромболитической терапии или присутствии в крови аномальных форм фибриногена (при врожденной патологии и вследствие заболеваний печени).

Присутствие антикоагулянтов прямого действия, в частности гепарина, также вызывает удлинение тромбинового времени (комплекс гепарин-антитромбин нейтрализует добавленный тромбин). Антикоагулянты непрямого действия не влияют на результаты теста. Удлинение тромбинового времени, помимо этого, может быть связано с присутствием аутоантител к тромбину или наличием в плазме парапротеинов, которые препятствуют полимеризации мономеров фибрина.

Удлинение тромбинового времени наблюдается при:

- гипофибриногемии (менее 0,5 г/л);
- дисфибриногемии (наследственные, приобретенные);

- повышенном содержании в крови продуктов деградации фибрина (ДВС-синдром; фибринолитическая терапия);
- присутствии в крови антикоагулянтов прямого действия (гепарина, гирудина, синтетических антитромбинов);
- парапротеинемии.

Укорочение тромбинового времени может произойти при:

- повышенном риске тромбообразования (I-я стадия ДВС-синдрома);
- значительном повышении концентрации фибриногена в крови.

Фибриноген.

Фибриноген представляет собой белок, синтезирующийся в печени и являющийся предшественником фибрина. Определение концентрации фибриногена в плазме крови является один из рутинных тестов коагулограммы.

Методы определения.

Определение по Клауссу.

Определение фибриногена по Клауссу считается наиболее адекватным тестом, выполняется на коагулометрах. Оно основано на определении времени образования сгустка при добавлении высокой концентрации тромбина к разбавленной в 10-20 раз плазме. При этом логарифм времени образования сгустка прямопропорционален логарифму концентрации фибриногена. Если время свертывания очень короткое (<5 с), то тест проводится с использованием разведенной плазмы. Гепарин не оказывает влияния на результаты определения.

Гравиметрический метод.

Принцип данного метода заключается в высушивании и взвешивании сгустка, который образуется при добавлении к плазме 0,2 мл стандартного раствора тромбина.

Турбидиметрический метод.

При этом определение фибриногена осуществляется по изменению мутности плазмы с использованием батроксомбина. Метод широко используется при автоматических вариантах определения фибриногена.

Иммунохимические методы.

Методы из данной группы основаны на турбидиметрическом или нефелометрическом способе регистрации, использовании поликлональных антител и адаптированы к иммунохимическим анализаторам. Как правило, для каждого иммунохимического анализатора применяется специфический тест-набор на фибриноген. Недостатком данных методов является то, что они не дифференцируют нативный фибриноген и продукты его деградации. Это особенно важно при ведении больных, которым проводится тромболитическая терапия, при обширных тромбозах и ДВС-синдроме, когда происходит значительное увеличение в плазме ПДФ.

Клиническое значение:

Фибриноген - острофазный белок. Его концентрация увеличивается при тяжелых бактериальных инфекциях, травмах и тромбозах. К значительному росту уровня фибриногена приводят заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитикоуремический синдром), коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит), ночная пароксизмальная гемоглобинурия, новообразования (рак легких). При атеросклерозе наблюдается устойчивое увеличение фибриногена, трудно корригируемое лекарственными препаратами. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при этом повышается пропорционально росту его уровня. Повышение концентрации фибриногена в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями предшествует развитию инфаркта миокарда и инсульта. Корреляция между уровнем данного белка и развитием этих осложнений особенно четко прослеживается у пациентов молодого возраста. Определение уровня фибриногена является одним из наиболее чувствительных тестов для выявления бессимптомных стадий поражения периферических сосудов.

Дисфибриногенемия представляет собой относительно часто встречающееся состояние, причем оно может определяться несколькими мутациями, одни из которых не сопровождаются, а другие сопряжены с кровотечениями.

Снижение концентрации фибриногена в плазме наблюдается при:

- врожденном дефиците;
- печеночно-клеточной недостаточности;
- ДВС-синдроме;
- острых фибринолитических состояниях;
- поражениях костного мозга (лейкоз, опухолевые метастазы).

Референтные значения:

2-4 г/л.

Определение высокомолекулярных производных фибриногена.

Наиболее важными в практическом отношении высокомолекулярными производными фибриногена являются:

1) Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК).

Они представляет собой высокомолекулярные растворимые комплексы фибрин-мономера с фибриногеном и с продуктами расщепления фибриногена/фибрина. В норме РФМК не обнаруживаются. Их появление в плазме свидетельствует о нарушении процесса нормальной полимеризации фибрин-мономеров.

2) Продукты деградации фибриногена (ПДФ). Вещества, в не больших количествах образующиеся и в норме в результате расщепления фибрина.

Определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Для выявления РФМК в клинике чаще используются так называемые *паракоагуляционные тесты*. Они основаны на феномене неферментативного

свертывания РФМК при добавлении к плазме, в которой содержатся РФМК, 50% раствора этанола или 1% раствора протамина сульфата.

Проба с 50% раствором этанола является более чувствительной. В пробирку набирают 0,15 мл 50% этанола и 0,5 мл плазмы. Её встряхивают и помещают в штатив при комнатной температуре. Проба расценивается как положительная, если через 1–10 мин в пробирке образуется гель.

Проба с протамина сульфатом позволяет выявить не только полимеризацию фибрин-мономеров, высвобождающихся из РФМК, но и обнаружить осаждение ранних продуктов расщепления фибриногена/фибрина. Перед началом исследования предварительно готовят 5 разведений 1% раствора протамина сульфата (в 5, 10, 20, 40 и 80 раз). В каждое из приготовленных разведений добавляют 0,2 мл плазмы. Пробирки оставляют на 30 мин при комнатной температуре. Оценка результатов проводится так же, как и в пробе с этанолом. В норме отрицательный результат обнаруживают во всех разведениях протамина сульфата. Если хотя бы в одном из разведений образуется гель, результат оценивается как положительный.

Положительная проба с этанолом, а также положительный результат протаминсульфатной пробы в первых двух разведениях свидетельствует о наличии в плазме РФМК. Образование геля во всех разведениях протамина сульфата больше характерно для повышения уровня ранних продуктов расщепления фибриногена/фибрина.

Положительные результаты обеих проб встречаются при ДВС-синдроме, а также массивных тромбозах и тромбоэмболиях, сопровождающихся активацией системы фибринолиза.

Определение продуктов деградации фибрина (ПДФ)

D-димеры.

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

Определение D-димеров может проводиться иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител, иммунодиффузии, методом турбидиметрии, а также латекс-агглютинации.

Повышение уровня D-димеров в крови наблюдается при венозных тромбозах, атеротромбозе, тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдроме, при массивных оперативных вмешательствах.

На содержание D-димеров влияют такие факторы, как размер тромба, время от начала клинических проявлений до назначения антикоагулянтной терапии, длительность приема антикоагулянтов.

Конечный уровень знаний.

1. Тромбоциты образуются в:

- 1) селезенке
- 2) костном мозге
- 3) лимфатических узлах
- 4) все ответы правильные
- 5) правильного ответа нет

2. Тромбоцитопения характерна для:

- 1) краснухи новорожденных
- 2) лучевой болезни
- 3) ДВС-синдрома
- 4) ВИЧ-инфекции
- 5) все перечисленное верно

3. Пойкилоцитоз - это изменение:

- 1) формы эритроцитов
- 2) размера эритроцитов
- 3) интенсивности окраски эритроцитов
- 4) объема эритроцитов
- 5) всех перечисленных параметров

4. Подсчет эритроцитов рекомендуется проводить сразу после взятия крови при:

- 1) железодефицитных анемиях
- 2) гемолитических анемиях
- 3) апластических анемиях
- 4) В₁₂- дефицитных анемиях
- 5) всех перечисленных анемиях

5. Основным энергетическим субстратом в эритроцитах является:

1. глюкоза
2. фруктоза (балл - 0)
3. липиды (балл - 0)
4. глутатион (балл - 0)
5. гликоген (балл - 0)

6. Для подсчета тромбоцитов может быть использован любой из перечисленных методов, кроме:

- 1) в камере с применением фазово-контрастного устройства
- 2) в мазках крови
- 3) в камере Горяева
- 4) на гематологическом анализаторе
- 5) тромбоэластограммы

7. Основную массу тромбоцитов периферической крови здоровых людей составляют:

- 1) юные
- 2) зрелые
- 3) старые
- 4) формы раздражения
- 5) регенеративные

8. Снижение количества тромбоцитов в периферической крови происходит в результате:

- 1) редукции мегакариоцитарного аппарата костного мозга, нарушения отшнуровки тромбоцитов от мегакариоцитов
- 2) снижения продолжительности жизни тромбоцитов
- 3) повышенного потребления тромбоцитов
- 4) разрушения тромбоцитов антитромбоцитарными антителами
- 5) всех перечисленных причин

9. Реактивный тромбоцитоз возможен при:

- 1) кровотечениях
- 2) оперативном вмешательстве
- 3) малых дозах ионизирующей радиации
- 4) злокачественных новообразованиях
- 5) всех перечисленных состояниях

10. Повышение количества тромбоцитов наблюдается при любом из перечисленных заболеваний, кроме:

- 1) начального периода хронического миелолейкоза
- 2) миелофиброза
- 3) эритремии
- 4) В₁₂-дефицитной анемии
- 5) всех перечисленных состояниях

11. Выраженная тромбоцитопения наблюдается при:

- 1) лучевой болезни
- 2) дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты
- 3) апластических анемиях
- 4) остром лейкозе
- 5) всех перечисленных заболеваниях

12. В процессах гемостаза тромбоциты выполняют функцию:

- 1) ангиотрофическую
- 2) адгезивную
- 3) коагуляционную
- 4) агрегационную
- 5) все перечисленные функции

13. Подсчитано 80 тромбоцитов на 1000 эритроцитов, количество эритроцитов в крови равно $4,0 \times 10^{12}/л$, число тромбоцитов в крови составляет:

- 1) $240 \times 10^9/л$
- 2) $280 \times 10^9/л$
- 3) $300 \times 10^9/л$
- 4) $320 \times 10^9/л$
- 5) $340 \times 10^9/л$

14. Тромбоциты образуются из:

- 1) плазмобласта
- 2) миелобласта
- 3) мегакариобласта
- 4) фибробласта
- 5) лимфобласта

15. Тромбоцитопатии не сопровождаются:

- 1) удлинением времени кровотечения
- 2) удлинением времени свертывания
- 3) нарушением образования протромбиназы
- 4) К-авитаминозом
- 5) ни одним из перечисленных эффектов

16. Тромбоцитопенией сопровождаются все перечисленные заболевания, кроме:

- 1) гиперспленизма
- 2) ДВС-синдрома
- 3) гемофилии
- 4) синдрома Казабаха-Меритта
- 5) ни одного из перечисленных

17. Фибринообразование следует контролировать:

- 1) Фибриногеном
- 2) Протромбиновым временем
- 3) Активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ)
- 4) Антитромбином III
- 5) Определением протеина С.

18. Антикоагулянты непрямого действия можно контролировать:

1. Временем свертывания
2. Тромбиновым временем
3. Протромбиновым временем (МНО)
4. Продуктами деградации фибрина
5. Антитромбином III

19. При гемофилии имеется дефицит факторов

- 1) Плазмы
- 2) Тромбоцитов
- 3) Лейкоцитов
- 4) Эндотелия сосудов
- 5) Фибринолиза

20. Тромбинообразование следует контролировать:

- 1) Тромбиновым временем
- 2) Фактором XIII
- 3) Толерантностью плазмы к гепарину
- 4) Протромбиновым временем
- 5) Антитромбином III

ТЕМА: КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СЛУХОВОМ АНАЛИЗАТОРЕ.

Основные вопросы темы.

- 1) Понятие о дегенеративно-дистрофических изменений костной системы.
- 2) Что такое сенсоневральная тугоухость, причины развития?
- 3) Строение и работа слухового анализатора.
- 4) Пути проведения звуков.
- 5) Строение кортиева органа.
- 6) Биохимические принципы развития дегенеративно-дистрофических процессов в слуховом анализаторе.

Актуальность темы.

Дегенеративно-дистрофические заболевания характеризуются в прогрессирующем нарушении метаболических процессов в хрящевой ткани суставов, изменении структуры костной ткани эпифизов, а также в постепенном вовлечении в процесс дегенерации остальных суставных структур.

Биохимические маркёры метаболизма костной ткани.

Биохимические маркеры дают информацию о патогенезе заболеваний скелета и о скорости ремоделирования. Они могут использоваться для контроля эффективности лечения в короткие сроки и идентифицировать больных с быстрой потерей костной массы. Биохимические маркеры измеряют усредненную скорость ремоделирования всего скелета, а не отдельных его областей. Различают биохимические маркеры формирования и резорбции кости, характеризующие функции остеобластов и остеокластов.

Образование

сыворотка: остеокальцин, общая и специфическая костная щелочная фосфатаза, проколлагеновые С- и N-пептиды

Резорбция

плазма: тартрат-резистентная кислая фосфатаза, пиридинолин и дезоксипиридинолин, продукты деградации коллагена I типа (N- и C-телопептиды);

моча: пиридинолин и дезоксипиридинолин, продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды, кальций и гидроксипролин натошак и гликозиды гидроксизина

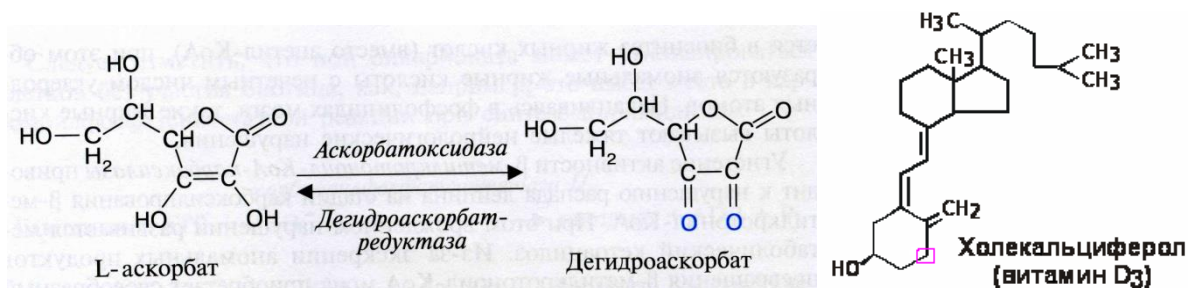
В процессе разрушения костного матрикса коллаген I типа расщепляется, и его небольшие фрагменты поступают в кровяное русло. Пиридиновые сшивки, а также С- и N-телопептиды с поперечными сшивками выводятся с мочой. Скорость костной резорбции оценивается количественным анализом таких продуктов деградации коллагена I типа, как гидроксипролин, пиридинолиновые и дезоксипиридинолиновые поперечные сшивки и специфич-

ческие пептидные фрагменты. Высокоспецифичными маркерами костной резорбции оказались телопептидные фрагменты коллагена I типа.

Факторы, влияющие на метаболизм костей (витамины и гормоны).

Доставка веществ в кость происходит по гаверсовым каналам и лакунам. Рост скелета задерживается в условиях любой недостаточности, в том числе и при недостаточной калорийности пищи. Однако, только при недостатке Ca^{2+} , фосфатов и витаминов (А, D, С) наблюдаются характерные поражения костей.

Аскорбиновая кислота. При её недостатке мезенхимальные клетки не вырабатывают нормальный коллаген, что приводит к нарушению обызвествления.



Витамин D оказывает на кость многоплановое влияние.

1) Повышает проницаемость эпителия кишечника для кальция и фосфора, стимулирует всасывание Ca^{2+} , повышает реабсорбцию кальция, фосфора, натрия, цитратов, аминокислот в проксимальных канальцах почек, поэтому недостаток витамина D проявляется в снижении поступления Ca^{2+} в кровь. Отсюда недостаточное обызвествление кости и развитие рахита при дефиците витамина D.

2) Снижает синтез паратгормона, усиливает синтез щелочной фосфатазы (минерализация в эпифизах), коллагена, регулирует образование белковой стромы, рассасывание костной ткани в диафизах – нормализация минерализации;

3) кальцитриол, кальцитриол снижают пролиферацию, усиливают дифференцировку клеток.

Напротив, при избытке витамина D наблюдается усиленное рассасывание костей и увеличение концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови. Повышение Ca^{2+} и P в крови приводит к значительному их увеличению в моче и образованию камней в почках.

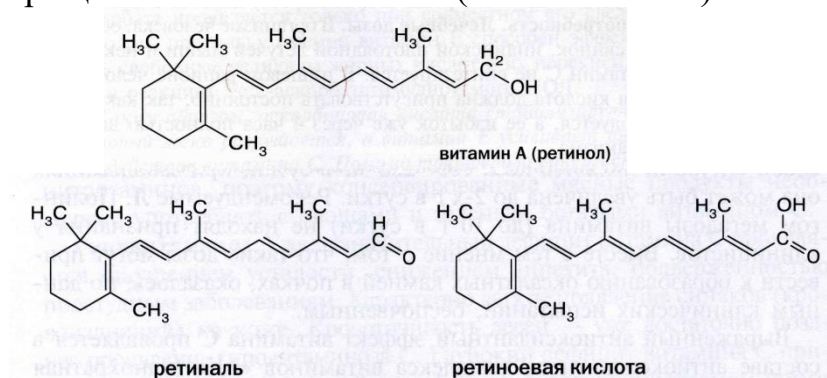
При отравлении витамином D активность гидроксилазы в почках ингибируется избытком субстрата, что препятствует синтезу активных форм витамина. Далее начинается рассасывание костной ткани. Усиление резорбции кости сопровождается подавлением процессов ее образования и торможением дифференцировки костных клеток в активные формы. Вследствие деминерализации костей повышается уровень кальция в крови и его выделение с мочой. Параллельно интенсивно всасывается кальций из кишечника → общая гиперкальциемия, повреждение клеточных мембран → нарушение

функционирования разных органов. В результате деминерализации костей даже незначительные травмы вызывают множественные переломы.

Витамин А.

Биологически активные формы (**ретиновые кислоты**) способны регулировать рост и дифференцировку клеток различных тканей организма. Действие ретиновых кислот направлено и на остеобласты, и на остеокласты. Витамин А снижает продукцию остеобластами коллагена и увеличивает секрецию коллагеназы. Одновременно он стимулирует образование остеокластов и активирует остеокластическую резорбцию.

При недостатке витамина А нарушается рост скелета (остеосклероз), поскольку витамин участвует в синтезе гепарина, кислых мукополисахаридов хрящевой и костной тканей (связывание Са).



При избытке витамина А – у детей наблюдается деформация костей. Это объясняется деполимеризацией и гидролизом хондроитинсульфата, входящего в состав хряща. У взрослых – остеопения, переломы и потеря компонентов костного матрикса.

Сенсорная тугоухость представляет собой полиэтиологическое заболевание. Среди экзогенных причин, приводящих к НСТ, выделяют инфекции (грипп, эпидемический паротит, корь, скарлатина, менингит и др.), интоксикации (аминогликозидные антибиотики, цитостатики, промышленные и бытовые токсины), шумовые и травматические факторы, а также ряд сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ГБ, хроническая почечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения и др.) Существуют острая, хроническая, врожденная и приобретенная формы нейросенсорной тугоухости. Различают также старческую тугоухость, развивающуюся в результате возрастных изменений, происходящих в слуховом анализаторе.

Первое место среди основных причин, способствующих возникновению как внезапной, так и хронической тугоухости, занимают сосудистые нарушения. Это объясняется тесной анатомической и функциональной взаимосвязью слухового анализатора с различными отделами центральной нервной системы.

В последнее время наблюдается увеличение числа случаев так называемой беспричинной тугоухости. Бесспорной причиной этого заболевания является стресс - один из наиболее агрессивных факторов цивилизованного

мира и «виновник» многих распространенных заболеваний XX-XXI вв., в основе патогенеза которых также лежит сосудистый фактор.

Следует отметить, что именно рост сердечно-сосудистых заболеваний в последнее десятилетие, а также постоянное воздействие стрессогенных факторов объясняют частоту нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза.

Как показывает анализ литературы, посвященной данной проблеме, наиболее часто к нарушениям слуха приводят гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсульты, сахарный диабет. Несвоевременная диагностика и запоздалое лечение слуховой дисфункции на фоне этих заболеваний могут вызвать необратимые нарушения слуха.

Таким образом, НСТ сосудистого генеза представляет собой медицинскую и социальную проблему, о чем свидетельствует высокая частота обращаемости больных за слухолучшающей помощью и во ВТЭК.

До сих пор единого мнения по поводу этиопатогенеза нейросенсорной тугоухости не существует. Однако научно-экспериментальными исследованиями доказаны некоторые механизмы развития нейросенсорной тугоухости на фоне сопутствующей патологии. Так, изучено кислотно-щелочное равновесие и динамика некоторых электролитов крови при различных нарушениях звуковоспринимающего аппарата, в частности при болезни Меньера. Показано, что ацидоз, и в частности гипоксия и кислородное голодание тканей, отрицательно влияют на состояние нервных тканей.

Значительные нарушения в сосудах внутреннего уха развиваются при сахарном диабете. В качестве патогенетического фактора при этом выступает образование липидно-белковых комплексов в основной мембране перепончатой улитки.

Острое нарушение слуха вплоть до полной глухоты может возникнуть при почечной недостаточности. Внезапность наступления тугоухости при этом объясняют кровоизлиянием в лабиринт и развитием интоксикации азотистыми шлаками.

Снижение слуха при ангиогенных кохлеовестибулопатиях и липидном дистресс-синдроме обусловлено нарушением микробной экологии толстого кишечника. Такая взаимосвязь, по мнению авторов, укладывается в следующую схему: нарушение микробиоценоза толстого кишечника - накопление эндотоксинов в кишечнике - поступление их по портальной вене в печень - усиление влияния токсикантов - развитие печеночной энцефалопатии - кохлеовестибулярные нарушения.

В литературе, посвященной НСТ, значительное место отводится обсуждению сосудистого генеза данной патологии. Доказано, что атеросклеротические, дисциркуляторные, дистонические изменения в сосудах при атеросклерозе, гипертонической болезни, нейроциркуляторной дистонии приводят к нарушению трофики и функции рецепторов внутреннего уха.

Современные анатомические исследования позволили уточнить особенности и анастомозы сосудистой сети внутреннего уха. Кровоснабжение улитки с функциональной позиции считается весьма неблагоприятным для обеспечения жизнедеятельности рецепторных структур. Несмотря на обшир-

ную капиллярную сеть и наличие анастомозов между системой лабиринтной артерии и сосудами среднего уха и других височных областей, кровоснабжение в сосудах улитки легко нарушается, что всегда обуславливает ухудшение слуха, появление шума, присоединение вестибулярных расстройств. Кроме того, во внутреннем ухе выявлена богатая адренергическая и холинергическая иннервация, оказывающая влияние на обменные процессы и микроциркуляцию. Патоморфологическая картина расстройства микроциркуляции характеризуется явлениями стаза, полнокровия в артериолах и капиллярах слуховой системы.

В основе нейросенсорной тугоухости у больных с гипертонической болезнью лежат анатомические особенности слухового анализатора, в частности кровоснабжение улитки. Внутреннее ухо питается от лабиринтной артерии - конечной ветви системы базилярной артерии. Сеть мелких артериальных стволов создает хорошие условия для кровоснабжения. Но стенки лабиринтной артерии состоят из гладкой мускулатуры, поэтому кровоток в улитке зависит от общего артериального давления и состояния мозгового кровообращения.

Важную роль в патогенезе ГБ играет артериосклероз. Сосудистые изменения, вызываемые ГБ, могут носить характер гидропса лабиринта, сосудистого спазма, внутрилабиринтного кровоизлияния, которые приводят к возникновению вторичных дистрофических и некробиотических нарушений в улитке. У больных с ГБ и внутричерепными кровоизлияниями развивается атрофия радиальных и спиральных волокон слухового нерва улитки в области основного завитка. При каждом повышении АД слух может снижаться в среднем на 12-17 дБ, причем билатеральное вовлечение происходит в том случае, когда циркуляторные нарушения носят систематический характер.

Интерес вызывает состояние внутреннего уха при возрастной, или так называемой «старческой» тугоухости, протекающей на фоне атеросклероза сосудов. Морфологическими исследованиями установлено, что под влиянием возрастных изменений, происходящих в сосудистой системе улитки, изменяется калибр артериол, венул, уменьшается их количество, исчезает часть артериовенулярных анастомозов, причем атеросклероз сосудов избирательно поражает основной завиток улитки, вызывая в ней дегенеративные процессы.

Важную роль в развитии сенсоневральной тугоухости играет шейный остеохондроз. Считают, что причиной, вызывающий так называемый патологический, или ранний пресбиакузис, является не только самостоятельный процесс старения, но и сочетание его с целым рядом других факторов, одним из которых является шейный остеохондроз. Цитируемые авторы выявили признаки нарушения слуха, обусловленные дисциркуляцией в вертебробазилярном бассейне вследствие шейного остеохондроза. Все это свидетельствует о недостаточных компенсаторных возможностях сонных артерий и других систем коллатералей в пожилом возрасте, что и приводит к более глубоким изменениям в соответствующих структурах головного мозга.

Изучение функционального состояния церебральной гемодинамики у больных с нарушениями слуха показало, что расстройства микроциркуляции в вертебробазилярной области, выявленные с помощью реоэнцефалографии, представляют собой патологический фактор, который, наряду с пагубным влиянием на внутреннее ухо, усугубляет микроциркуляторные нарушения, а в ряде случаев приводит к изменениям крупных сосудов. Лиц с указанными изменениями предложено выделять в группу «риска» возможного поражения звукового анализатора.

Результаты, полученные, свидетельствуют о том, что у лиц с НСТ различной этиологии имеют место изменения состояния мозгового кровообращения, проявляющиеся повышением или понижением сосудистого тонуса, понижением кровенаполнения сосудов, затруднением артериального притока и венозного оттока, спазмом сосудов, больше выраженными в бассейне вертебробазилярной системы.

Изучение мозгового кровообращения у больных с ишемической болезнью сердца, страдающих стенокардией напряжения со снижением слуха, показало, что в основе нарушения слуховой функции, первичного или вследствие действия кардиотропных препаратов, также лежат расстройства церебральной и периферической гемодинамики.

Выявить изменения не только экстра-, но и интракраниального артериального и венозного кровотока у больных с вторичными кохлеовестибулярными невритами возможно с помощью транскраниальной доплерографии.

Анализируя данные литературы, посвященной этиопатогенетическим механизмам развития нейросенсорной тугоухости, хотелось бы более подробно остановиться на исследованиях микроциркуляторного звена.

Степень нарушения слуха варьирует в зависимости от сопутствующей сосудистой патологии. Так, наиболее выраженные изменения слуха наблюдаются при гипертонической болезни, при этом степень тугоухости зависит от длительности заболевания, частоты гипертонических кризов и адекватной их коррекции.

Как показывают исследования, наиболее частой формой нарушения слуха при ГБ является ретролабиринтное поражение в виде кохлеарного неврита, корковой тугоухости, значительно реже встречается внутриулитковое поражение периферического рецептора.

При медленно развивающейся гипертонической тугоухости различают две формы - периферическую и центральную. При периферическом поражении встречаются два типа аудиограмм:

- 1) круто нисходящий,
- 2) и не круто нисходящий со значительным понижением на высокие частоты. Первый тип чаще встречается у молодых, второй - у лиц пожилого возраста.

Возможен переход одного типа в другой.

Использование в комплексном аудиологическом обследовании больных с гипертонической болезнью на различных стадиях заболевания методики отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения подтвердило

преобладание ретрокохлеарного типа сенсоневральной тугоухости. Реже встречаются внутриулитковые и смешанные формы нарушения слуха. Авторы также отмечают, что в начальных стадиях гипертонической болезни снижение слуха наблюдается редко, однако больные предъявляют жалобы на шум в ушах. Указывают на необходимость исследования слуховой функции у лиц на разных стадиях гипертонической болезни с целью выявления ранних проявлений ее нарушений.

Аналогичные данные получены также отечественными исследователями при сравнительном анализе слуховой и вестибулярной функции у больных с гипертонической болезнью после лечения современными гипотензивными препаратами.

Проблеме расстройства слуха на фоне острых нарушений мозгового кровообращения посвящено много работ. Целью таких исследований было выявление слуховых нарушений в остром периоде ишемического инсульта и оценка прогностических возможностей сурдологического обследования в остром периоде заболевания. Так, в течение 3 суток инсульт сопровождался субъективно двусторонним снижением слуха, преимущественно III степени тугоухости сенсоневрального типа, центрального генеза, на фоне значительных перепадов артериального давления и повышения коагуляционного статуса крови.

Вторым после снижения слуха отоневрологическим симптомом нейросенсорной тугоухости сосудистой этиологии является наличие объективного или субъективного шума. Предположительно, при шуме у больных с нейросенсорной тугоухостью ведущим становится воздействие на нервную ткань различных неадекватных раздражителей, которыми являются продукты нарушения макро- и микроциркуляции. В возникновении шума центрального генеза имеет значение повышение активности ретикулярной формации. По данным Н. С. Благовещенской, одним из характерных признаков центральных шумов является параллельное колебание их интенсивности и внутричерепного давления. Во время гипертонического приступа с резкой головной болью шум появляется, либо резко усиливается. Центральные шумы характеризуются значительно более слабой интенсивностью. Таким образом, характер, интенсивность и локализация шума могут помочь в уточнении характера и локализации процесса.

Конечный уровень знаний.

1. *Аминогруппа встречается в составе:*
 - 1) белков;
 - 2) нейтральных жиров;
 - 3) углеводов;
 - 4) аминокислот;
 - 5) азотистых оснований.
2. *Какие из указанных соединений содержат фосфор?*

- 1) простые белки;
- 2) гликоген;
- 3) ДНК;
- 4) мРНК;
- 5) аминокислоты;
- 6) нуклеотиды.

3. Что является структурным элементом простых белков?

- 1) моонуклеотиды;
- 2) глюкоза;
- 3) аминокислоты;

4. Структурными элементами нуклеиновых кислот являются:

- 1) моонуклеотиды;
- 2) глюкоза;
- 3) глицерин;
- 4) аминокислоты.

5. Какое из указанных соединений гидрофобно?

- 1) простой белок;
- 2) нейтральный жир;
- 3) гликоген;
- 4) аминокислоты.

6. Какая химическая связь подвергается гидролизу при распаде жиров?

- 1) фосфодиэфирная;
- 2) простая эфирная;
- 3) сложноэфирная;
- 4) гидрофобная.

7. Укажите биологические полимеры:

- 1) простые белки;
- 2) нейтральный жир;
- 3) ДНК;
- 4) гликоген;

8. Какая химическая связь подвергается гидролизу при распаде белков?

- 1) водородная;
- 2) сложноэфирная;
- 3) пептидная;
- 4) гидрофобная.

9. Укажите, какой характер имеет группа-NH₂:

- 1) кислый;
- 2) основной;
- 3) нейтральный;
- 4) амфотерный.

10. Как называется эта химическая связь O...H:

- 1) сложноэфирная;
- 2) дисульфидная;
- 3) пептидная;
- 4) водородная;
- 5) простая эфирная.

11. Как называется эта химическая связь -S-S-:

- 1) сложноэфирная;
- 2) дисульфидная;
- 3) пептидная;
- 4) водородная;
- 5) простая эфирная.

12. Как называется эта функциональная группа =NH:

- 1) спиртовая
- 2) аминогруппа
- 3) альдегидная группа
- 4) иминогруппа

13. Укажите, какой характер имеет –COOH группа:

- 1) кислый;
- 2) основной;
- 3) нейтральный;
- 4) амфотерный.

14. Как называется -CO-NH- связь:

- 1) сложноэфирная;
- 2) пептидная;
- 3) водородная;
- 4) простая эфирная.

15. Структурным элементом крахмала является:

- 1) моонуклеотиды;
- 2) глюкоза;
- 3) фруктоза + глюкоза;
- 4) галактоза.

16. Структурным элементом гликогена является:

- 1) моноклеотиды;
- 2) глюкоза;
- 3) глицерин;
- 4) галактоза.

17. Альдегидная группа встречается в составе:

- 1) белков;
- 2) нейтральных жиров;
- 3) углеводов;
- 4) аминокислот;
- 5) азотистых оснований.

18. Спиртовая группа встречается в составе:

- 1) белков;
- 2) триглицеридов;
- 3) углеводов;
- 4) аминокислот;
- 5) азотистых оснований.

19. Свободная карбоксильная группа встречается в составе:

- 1) белков;
- 2) нейтральных жиров;
- 3) углеводов;
- 4) аминокислот;
- 5) азотистых оснований.

20. Какие из указанных соединений содержат азот?

- 1) простые белки;
- 2) нейтральный жир;
- 3) фосфолипиды;
- 4) гликоген;
- 5) ДНК;
- 6) нуклеотиды.

ТЕМА: КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ЛОР-ОРГАНОВ.

Основные вопросы темы.

- 1) Понятие о воспалительном процессе
- 2) Причины развития воспалительных заболеваний ЛОР-органов
- 3) Классификация медиаторов воспаления
- 4) Калликреин-кининовая система
- 5) Система комплемента
- 6) Активация свободнорадикальных процессов в очаге воспаления
- 7) Антимедиаторы воспаления (ферменты, ингибиторы протеаз)
- 8) Роль эндотелиоцитов в развитии воспаления
- 9) Биохимия межклеточных воздействий в очаге воспаления
- 10) Принципы лабораторной диагностики

Актуальность темы.

Исключительно высока социальная значимость заболеваний уха и верхних дыхательных путей, поскольку на их долю приходится до 15% общего числа больных, причем 60% из них - молодые трудоспособные люди до 30 лет. Эта патология вышла далеко за пределы оториноларингологии, поскольку общеизвестна ее связь с болезнями других внутренних органов и систем. Нос, околоносовые пазухи, глотка, гортань расположены на перекрестке дыхательных и пищеварительных трактов и первыми подвергаются влиянию ряда факторов внешней среды (перегревание, охлаждение, пылевые частицы, пары), а также воздействию микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (токсинов), изменяющих и ослабляющих защитные свойства организма. В норме на слизистой оболочке глотки высевается до 23 видов микроорганизмов. Но считается, что для развития болезни необходимо сочетание целого ряда обстоятельств: наличие флоры, нарушение реактивности организма (ослабление иммунозащитных сил и подавление в связи с этим сопротивляемости) и повышение его чувствительности к воздействию патогенной флоры.

При этом болезнь в ряде случаев развивается в связи с тем, что на фоне депрессии иммунозащитных сил значительно вырастает вирулентность патогенной флоры. К ослаблению защитных сил могут приводить самые различные факторы: перенесенные заболевания (ОРЗ, грипп, ангина, дифтерия и др.), нарушения функций органов (аденоиды, искривление перегородки и полипы носа, гипертрофия слизистой оболочки носа и др.), травмы и ранения. Огромную роль в ослаблении реактивности организма играют психогенные факторы (стрессы, переживания, длительный психоэмоциональный дискомфорт), переутомление.

Немаловажное значение в развитии гнойной инфекции ЛОР-органов играет простудный фактор. Известны, например, опыты ученых, когда после охлаждения различных участков кожи (особенно ступней и шеи) рефлекторно понижалась температура небных миндалин (за счет спазма в них

кровообеспечивающих сосудов), что приводило к нарушению биохимических процессов в самих миндалинах и в свою очередь способствовало развитию ангины. Изучение микробных и микробно-вирусных ассоциаций на поверхности небных миндалин и в содержимом глубоких слоев (лакун и крипт) показало, что максимальная обсемененность β -гемолитическими стрептококками группы А у больных первичными ангинами составляет 52,8 %. Монокультуры золотистого стафилококка выделялись преимущественно при повторных ангинах (61,7%). Стрепто-стафилококковые ассоциации обнаружены у 12,9% больных, пневмококки - у 8,1%, аэробно-анаэробные бактериальные ассоциации - у 7,8%. Среди анаэробов преобладают пепто-стрептококки (43,5%) и бактероиды (51,4%). При гнойном осложнении ангины (перитонзиллит, паратонзиллярный абсцесс) доминировали анаэробы (69,8%). В микробных ассоциациях, выделенных из поверхностных структур миндалин, преобладают микроаэрофильные стрептококки, грибы рода *Candida*, золотистые и эпидермальные стафилококки, энтерококки. У 13,8% больных обнаружена вирусно-бактериальная микстинфекция преимущественно β -гемолитического стрептококка группы А с вирусом гриппа А, а также у 19,2% - сочетание этого стрептококка с аденовирусом. Показано, что даже в процессе адаптации молодых людей к новым климатическим условиям отмечается угнетение интенсивности фагоцитоза. Этиопатогенез гематологических сдвигов у здоровых лиц в процессе такой адаптации является следствием суммарного влияния комплекса факторов, которые в своей совокупности интегрально воздействуют на организм и приводят к нарушению психоэмоционального состояния человека, к дисбалансу в нейроэндокринных взаимодействиях и к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, лежащих в основе значительного повышения частоты инфекционных заболеваний, их гнойных осложнений и хронизации воспалительных процессов. При этом в условиях хронического стресса нарушается единство иммунологической и биоритмологической индивидуальности человека.

В результате длительного стресса (акклиматизация, переутомление, травмы и др.) наблюдается перенапряжение адренергических структур нервной системы, истощаются адаптивные резервы организма, в том числе и функциональные резервы циркулирующих нейтрофилов. Рядом исследователей показано, что наиболее предрасположены к инфекционным заболеваниям и развитию гнойных осложнений те лица, у которых в период адаптации существенно ингибируется функциональное состояние антимикробных систем гранулоцитов.

Биохимические основы развития воспалительного процесса.

Развитие воспалительного процесса связано с синтезом, секрецией и реализацией биологических эффектов ряда медиаторов. Медиаторы воспаления классифицируют по химической структуре (биогенные амины, полипептиды, белки, производные арахидоновой кислоты), по происхождению (гуморальные, клеточные), по эффектам (нецитотоксического и цитотоксиче-

ского действия), по скорости развития эффектов (немедленного и замедленного типа действия).

Основными **группами** медиаторов воспаления являются биогенные амины (гистамин, серотонин), плазменные протеолитические системы (кинины, факторы свертывания и антикоагулянты, компоненты системы комплемента), производные арахидоновой кислоты, кислородные радикалы и гидроперекиси липидов, цитокины.

Гистамин синтезируется из гистидина под действием фермента гистидиндекарбоксилазы, депонируется в тучных клетках, базофилах, тромбоцитах. После высвобождения быстро разрушается гистаминазой эозинофилов. Либераторами гистамина являются термические агенты, бактериальные токсины, протеазы, антигены, взаимодействующие с IgE, C3- и C5-фракции комплемента, катионные белки лейкоцитов.

Серотонин является производным триптофана, образующимся при декарбоксилировании. Разрушается аминоксидазами с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты, выводящейся из организма. Серотонин содержится в нейронах мозга, энтерохромаффинных клетках ЖКТ, тучных клетках, базофилах, тромбоцитах. Секретция серотонина происходит под действием комплексов антиген-антитело, ФАТ, коллагена, тромбина, АТФ.

Кинины образуются в крови и тканях из α_2 -глобулина плазмы (кининогена), расщепление которого происходит под действием калликреинов (плазменного и тканевого). Оба фермента в обычно состоянии не активны и существуют в качестве калликреиногенов, активируемых фактором Хагемана. Калликреины сами могут активировать фактор Хагемана, обладают хемотаксической активностью, вызывают агрегацию форменных элементов крови. Активаторами системы кининов в тканях могут быть гистамин, протеазы, катионные белки лейкоцитов. В крови и тканях кинины быстро расщепляются кининазами, содержащимися во многих клетках, а также инактивируются α_1 -антитрипсином, ингибитором С-фракции комплемента.

Комплемент представляет собой плазменную систему, включающую не менее 18 белков. Он является неспецифическим механизмом, обеспечивающим лизис чужеродных и собственных измененных клеток. Классический путь активации комплемента включается антителами G и M, С-реактивным белком, онкогенными РНК-содержащими вирусами. Этот путь представляет собой каскад ферментативных реакций, в результате которых на каждом этапе образуются физиологически активные фрагменты комплемента. Альтернативный путь активируется ЛПС бактерий, плазмином, тромбином, калликреином, протеазами бактерий и собственных клеток, но при этом необходимо участие специфических плазменных факторов, из которых наиболее важным является пропердин. Считается, что альтернативный путь активации комплемента может включаться также иммуноглобулинами A, D, E. Каждый активированный фрагмент комплемента имеет соответствующий ферментный инактиватор, вследствие чего система в случае необходимости может вернуться в обычное состояние.

Эйкозаноиды образуются в очаге воспаления в результате активации фосфолипаз при повреждении мембран клеток и высвобождения арахидоновой кислоты, являющейся объектом ферментативной активности циклооксигеназы и липооксигеназы. Кроме того, существует неэнзиматическая пероксидация арахидоновой кислоты свободными радикалами кислорода, в результате чего образуются активные липидные гидроперекиси с хемотаксической активностью. В очаге воспаления значительно активизируются **свободнорадикальные процессы** вследствие активной гиперемии и повышения доставки кислорода в ткани. Важным источником свободных радикалов являются активированные нейтрофилы и макрофаги (респираторный взрыв). Свободные радикалы ответственны за повреждение клеток, уничтожение чужеродных клеток, модуляцию активности медиаторов воспаления. Так, свободные радикалы инактивируют $\alpha 1$ -антитрипсин, повышая тем самым протеолитическую активность плазмы крови и способствуя образованию кининов. При остром воспалении свободные радикалы вызывают разрушение межклеточного матрикса, но также могут стимулировать синтез его компонентов, повреждают фибробласты, но одновременно стимулируют их пролиферацию и дифференцировку.

Цитокины в значительном количестве продуцируются в очаге воспаления, в частности, ФАТ, факторы хемотаксиса, ИЛ, ИНФ, ФНО. Кроме того, в очаге воспаления концентрируется много катионных белков, гидролитических ферментов (эластаза, коллагеназа, катепсины, протеазы с кининогенной активностью).

Значение медиаторов заключается в обеспечении связи между отдельными клетками-участниками воспаления, потенцировании или ингибировании эффектов друг друга, участии в межклеточной коммуникации и регуляции пролиферации, дифференцировки, запрограммированной гибели клеток в очаге воспаления, реализации острофазового ответа организма, проявлении определенной «тканевой специфичности» воспалительной реакции, управлении ходом воспаления.

На всех этапах развития воспаления высвобождаются и начинают действовать вещества, которые предупреждают избыточные эффекты медиаторов. Это так называемая система **антимедиаторов** воспаления. Соотношение медиаторов и антимедиаторов воспаления во многом определяет особенности формирования, развития и затухания воспалительного процесса.

К антимедиаторам воспаления относятся **ферменты** - гистаминаза, разрушающая гистамин, карбоксипептидазы, разрушающие кинины, эстеразы, ингибирующие фракции комплемента, простагландиндегидрогеназы, разрушающие простагландины, арилсульфатаза, разрушающая лейкотриены, СОД и каталаза, инактивирующие свободные радикалы. Кроме того, к антимедиаторам воспаления относятся **ингибиторы протеаз** - $\alpha 1$ -антитрипсин (синтезируется в гепатоцитах), являющийся ингибитором протеаз (трипсина, хемотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина), $\alpha 2$ -макроглобулин и интер- α -трипсин-ингибитор. Эти белки синтезируются в рамках острофазового ответа

и представляют собой ответную реакцию организма на формирование очага воспаления.

В настоящее время ключевой в развитии воспаления представляется роль **эндотелиоцитов** и биологически активных веществ, продуцируемых ими. Кроме того, большинство «классических» вазодилататоров, концентрация которых велика в зоне воспаления, действуют опосредованно, стимулируя эндотелиальные клетки к продукции медиаторов, обладающих вазодилаторной активностью (простациклин и оксид азота). **Простациклин** образуется при стимуляции эндотелиальных клеток тромбином, гистамином, лейкотриеном C₄, ИЛ-1, ФНО. **Оксид азота** продуцируется в стимулированных эндотелиоцитах, имеющих повышенный уровень кальция в цитоплазме. С другой стороны, эндотелиоциты синтезируют вещества с вазоконстрикторным действием, в частности, эндотелин-1, фактор роста тромбоцитов, ФАТ. Все цитокины действуют по паракринному и аутокринному механизмам, вызывая структурную реорганизацию цитоскелета эндотелиальных клеток, что повышает проницаемость сосудов.

Биохимия межклеточных взаимодействий в очаге воспаления, в частности, между эндотелиоцитами и лейкоцитами, достаточно хорошо изучена. Так, установлено, что такие взаимодействия опосредуются преимущественно молекулами **клеточной адгезии** (интегринами, иммуноглобулинами, селектинами). Интегрины и селектины лейкоцитов обеспечивают адгезию циркулирующих клеток к эндотелию, а селектины и члены суперсемейства иммуноглобулинов на эндотелии служат лигандами для лейкоцитарных рецепторов. Нейтрофилы постоянно экспрессируют на своей поверхности адгезивные молекулы, число и функциональный статус которых быстро изменяются в ответ на действие специфических стимулов, в частности, это b₂-интегрины и L-селектин. Врожденный дефицит экспрессии интегринов, возникший в результате мутации гена, кодирующего этот белок, заметно снижает аккумуляцию нейтрофилов в местах попадания инфекционного агента или заживления раны.

Воспаление является очень динамичным процессом, уже спустя 4 часа после его начала в воспалительном инфильтрате и сосудистом русле начинаются изменения: уменьшается число нейтрофилов и возрастает число мононуклеарных лейкоцитов (моноцитов и лимфоцитов). Эти изменения коррелируют со **сменой фенотипа** адгезивных молекул на эндотелиальных клетках. Например, через 6-8 часов после действия воспалительных цитокинов экспрессия селектина уменьшается, но увеличивается синтез молекул межклеточной адгезии ICAM-1. Эти и другие события определяют смену фаз воспаления, реорганизацию эндотелия, миграцию и активацию лейкоцитов. Цитокины, продуцируемые этими клетками (лейкоцитами и эндотелиоцитами) изменяют протеазно/антипротеазный баланс, что приводит к повреждению белков базальной мембраны. Кроме того, активированные эндотелиальные клетки синтезируют большое количество гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, гепаринсульфат, гепарин), которые поддерживают заряд базальной мембраны.

В периоде **репарации** (стадия пролиферации) происходит интенсивный синтез коллагенов, что стимулируется ТФР, ИЛ, в то время как ИФН блокирует экспрессию гена коллагена и выступает, вероятно, в роли эндогенного медиатора, завершающего накопление коллагена в зоне повреждения. При индукции **ТФР** синтеза компонентов внеклеточного матрикса в зоне повреждения появляется значительное количество фибронектина и протеогликанов (гликозаминогликанов, связанных с белками, например, бигликана и декорина). Кроме того, появляются компоненты внеклеточного матрикса, которые отсутствуют в нормальной ткани, например, тенасцин, одна из изоформ фибронектина. При миграции в зону репарации моноцитов и макрофагов происходит дополнительная продукция ТФР, который блокирует процесс деградации внеклеточного матрикса путем снижения синтеза протеаз. ТФР усиливает экспрессию интегринов, что способствует репарации поврежденной ткани. При несбалансированной продукции ТФР этот процесс может стать патологическим, приводя к развитию фиброза или рубца. В норме спустя определенное время экспрессия гена ТФР в клетках очага повреждения блокируется, уменьшается синтез компонентов внеклеточного матрикса и начинается процесс их деградации.

Разрушение матрикса начинается с ферментативного или физического повреждения (например, свободными радикалами) с последующим эндоцитозом поврежденных компонентов и перевариванием их лизосомными протеазами (катепсинами). Матриксные **металлопротеиназы** играют важную роль, так как они секретируются клетками *in situ*, способны катаболизировать все основные компоненты матрикса. Синтез и секреция металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ регулируются некоторыми факторами роста, гормонами, ИЛ-1, ФНО. Кроме того, регулируемым является этап активации металлопротеиназ (превращение проферментов в активную форму с вовлечением свободного цинка в интрамолекулярный протеолитический процесс).

При ненормальной экспрессии некоторых молекул адгезии, дисбалансе продукции цитокинов, нарушении процессов апоптоза клеток, нарушении продукции медиаторов и антимедиаторов воспаления возможно развитие **аутоиммунизации** и хронизации воспалительного процесса.

Клетки эндотелия участвуют в реализации **механизма свертывания крови**, отграничивающего очаг воспаления, за счет секреции ряда цитокинов и экспрессии молекул адгезии и рецепторов, необходимых для адгезии нейтрофилов и моноцитов (Mac-1, LFA-1). Локализация и концентрация на активированных моноцитах фибриногена и фактора X – субстратов специфических протеаз крови, ведет к запуску внутреннего и внешнего механизма свертывания. Важную роль в этих процессах играет **фактор активации тромбоцитов** (ФАТ), синтезируемый эндотелиоцитами, и вызывающий лейкопению вследствие агрегации клеток, хемотаксиса, диапедеза и инфильтрации стенки сосуда, сладж-феномен в сосудах микроциркуляции, транссудацию плазмы с последующим интерстициальным отеком, адгезию нейтрофилов к эндотелию. Образование ФАТ стимулируется тромбином, ИЛ-1 и ФНО,

что может быть одним из механизмов хронизации воспаления: в очень низкой концентрации ФАТ стимулирует макрофаги к синтезу ИЛ-1 и ФНО, что стимулирует дополнительную пролиферацию клеток, деструкцию тканей и дальнейшую продукцию ФАТ.

С другой стороны, естественные механизмы ограничения тромбообразования включают инактивацию тромбина и активных факторов свертывания **плазменными ингибиторами протеиназ** в жидкой фазе и на поверхности эндотелия сосудов, инактивацию тромбина тромбомодулином эндотелия и блокирование образования тромбина системой протеина С, освобождение гепарина, синтезируемого и депонируемого тучными клетками, и гепариноподобных гликозаминогликанов, вырабатываемых эндотелием, освобождение эндотелием тканевого активатора пламиногена и антиагрегационных простагландинов. Прямая инаktivация тромбина и других протеаз крови осуществляется семейством **серпинов** (ингибиторы сериновых протеаз), включающих α_1 -антитрипсин, антитромбин III, антихимотрипсин, ингибитор протеина С, α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин. В большинстве случаев ингибирование протеиназ характеризуется образованием необратимых комплексов между реактивным участком ингибитора и активным центром протеиназы. Все серпины состоят из одной полипептидной цепи, которая имеет напряженную («стрессированную») конформацию до образования комплекса с протеазой, после гидролиза пептидной связи происходят значительные изменения конформации серпина, его релаксации. В такой форме серпины взаимодействуют с рецепторами гепатоцитов, осуществляющих клиренс комплексов «ингибитор-протеаза». Такой механизм регуляции нарушается вследствие повреждения серпинов, вызванного их протеолизом или окислением.

Таким образом, важным компонентом воспаления является **ответ острой фазы**, обусловленный локальной продукцией цитокинов, с кровотоком доставляемых в печень, их стимулирующим действием на гепатоциты, в результате чего изменяется спектр некоторых белков и пептидов, продуцируемых этими клетками «на экспорт».

Содержание некоторых белков при воспалении **уменьшается** (альбумин, трансферрин), других – **увеличивается** (фибриноген, протромбин, пламиноген, фактор VIII, компоненты комплемента, ингибиторы протеолитических систем (α_1 -антитрипсин, α_1 -антихимотрипсин), гаптоглобин, ферритин, гемопексин, церулоплазмин, неспецифический опсонизирующий агент – С-реактивный белок).

Свое название **С-реактивный белок** получил из-за способности преципитировать С-полисахарид клеточной стенки пневмококка. СБ усиливает подвижность лейкоцитов, влияет на функциональную активность Т-лимфоцитов, инициируя реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза и связывания комплемента. Повышение СРБ в крови начинается через 14-24 часов с момента начала воспаления и исчезает в ходе реконвалесценции. СРБ синтезируется в печени и состоит из 5 кольцевых субъединиц. Уровень СРБ отражает интенсивность воспалительного или некротического процесса.

Кроме того, повышение уровня СРБ в крови наблюдается при опухолях, инфекциях, диффузных болезнях соединительной ткани, туберкулезе, инфаркте миокарда, состояниях после тяжелых операций.

Существуют острофазовые белки, функция которых неизвестна, в частности, ороомукоид, сывороточный компонент амилоида, G-глобулин. Синтез всех белков острой фазы является целесообразным для организма, коль скоро он обеспечивает регуляцию локальных процессов в очаге воспаления (предупреждение распространения повреждения, предотвращение избыточной активации механизмов деградации биомакромолекул, контроль окислительного стресса) и является связующим звеном между местными и общими реакциями организма при воспалении.

Одной из разновидностей воспалительного процесса являются **аутоиммунные процессы**, обусловленные: 1) снижением функции Т-супрессоров; 2) изменением антигенных свойств клеток; 3) поступлением в кровь секвестрированных антигенов; 4) нарушением функциональной активности иммунокомпетентных клеток вследствие мутаций генов, кодирующих белки, участвующие в регуляции иммунного ответа, и срыва иммунологической толерантности.

Диагностическими иммунологическими маркерами аутоиммунных заболеваний соединительной ткани являются антиядерные антитела и антитела к цитоплазматическим антигенам.

Аутоантитела к ДНК и гистонам могут вырабатываться к двухцепочечной или одноцепочечной ДНК. Эти антитела неспецифичны по отношению к определенным заболеваниям, хотя, например, антитела к двухцепочечной ДНК более характерны для СКВ, и их титр связан с прогрессированием этого заболевания. Специфичным для СКВ является обнаружение антител к Sm цитоплазматическому компоненту, однако концентрация этих антител, в отличие от антиядерных антител, не меняется при терапии СКВ. Клинически присутствие **Sm-антител** связано с более агрессивным течением заболевания, поражением центральной нервной системы, развитием психозов, относительно сохранной функцией почек. Часто при СКВ, РА, склеродермии обнаруживаются антитела к гистонам. **Антитела к нуклеосомам** появляются значительно раньше, чем к двухцепочечной ДНК и обнаруживаются у 84-88% пациентов с СКВ. Известно, что нуклеосомы состоят из приблизительно 140 пар оснований ДНК, обернутой вокруг ядра из белков-гистонов H2A, H2B, H3 и H4. Гистон H1 взаимодействует с нуклеосомой и в комплексе с ДНК связывает прилегающие нуклеосомы. Комплексы антиядерных антител с нуклеосомами могут связывать гепарансульфат гломерулярной базальной мембраны через гистоновую часть нуклеосомы у пациентов с СКВ. Антинуклеосомные антитела – более чувствительный маркер СКВ, склеродермии, чем антитела к двухцепочечной ДНК.

Антитела к цитоплазматическим компонентам (SS-A, SS-B, RNP-70, RNP/Sm), а также антитела к центромере В и топоизомеразе (Scl-70) являются диагностическими параметрами диффузных болезней соединительной ткани, позволяющими осуществлять дифференциальную диагностику:

например, частота нахождения антител к RNP/Sm максимальна при т.н. смешанных заболеваниях соединительной ткани, антител к Scl-70 – при склеродермии, антител к SS-A и SS-B – при синдроме Шегрена.

Антитела к Fc-фрагментам IgG (**ревматоидный фактор**), обычно являющиеся IgM, характерны для ревматоидного артрита, хотя могут обнаруживаться при синдроме Шегрена, склеродермии, дерматомиозите, В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях.

Антимитохондриальные антитела – гетерогенная группа аутоантител против различных белков, расположенных на внутренней и наружной мембранах митохондрий. Эти антитела имеют диагностическое значение для первичного билиарного цирроза – хронического заболевания печени, протекающего с воспалением и обструкцией внутрипеченочных желчных протоков, циррозом и развитием печеночной недостаточности.

Открытие антител к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам (**ANCA**), высоко специфичных для системных некротизирующих васкулитов, в первую очередь для гранулематоза Вегенера, улучшило диагностику этих заболеваний. Наиболее значимыми являются антитела к ферментам первичных гранул – протеиназе-3 и миелопероксидазе. В отличие от СРБ, не отмечается завышенности повышения титра ANCA при присоединении инфекционных осложнений, что позволяет осуществлять точную диагностику степени тяжести васкулита.

Антитела к базальной мембране клубочков почек (**анти-GBM**) непосредственно вызывают развитие гломерулонефрита, в том числе при синдроме Гудпасчера (поражение легких). При этом заболевании титр антител коррелирует с активностью процесса, поэтому их определение используют для мониторинга болезни.

Изучение **антифосфолипидных антител** началось с разработки Вассерманом серологического метода диагностики сифилиса, было обнаружено, что основным компонентом, с которым реагируют антитела в реакции Вассермана, является отрицательно заряженный фосфолипид кардиолипин. Затем в сыворотке больных СКВ был обнаружен ингибитор свертывания крови, названный **волчаночным антикоагулянтом**. Впоследствии оказалось, что антикардиолипиновые антитела являются маркером так называемого **антифосфолипидного синдрома**: венозные и/или артериальные тромбозы, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопения, а также другие неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. Первичный антифосфолипидный синдром развивается самостоятельно, без присутствия аутоиммунных заболеваний, вторичный – на фоне СКВ. Антифосфолипидные антитела обнаруживаются у 2-4% здоровых людей, чаще у лиц пожилого возраста, частота обнаружения увеличивается у больных с воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства), после перенесенного инфаркта миокарда или инсульта, при рецидивирующих спонтанных абортах, у 1/3 больных СКВ. Клинические проявления антифосфоли-

пидного синдрома могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит. Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство антител, которые распознают антигенные детерминанты анионных и нейтральных **фосфолипидов**(кардиолипин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидная кислота) и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и **фосфолипидсвязывающих белков**(аннексин V, протромбин, b2-гликопротеин I (аполипопротеин II), кининогены).

Антитела к фосфолипидсвязывающим белкам могут выявляться в различных сочетаниях, и их активность тесно связана с процессами тромбообразования: активация тромбоцитов и повреждение эндотелия происходят вследствие связывания аутоантител с белками свертывания на поверхности фосфолипидов. При этом антитела собственно к фосфолипидам мембран тромбоцитов и эндотелия выполняют триггерную функцию при активации и повреждении клеток.

Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома до недавнего времени была основана на определении волчаночного антикоагулянта в помощью функциональных тестов и антител к кардиолипину с использованием ИФА. Волчаночный антикоагулянт (антитела), связываясь *in vitro* с фосфолипидами, удлиняет фосфолипид-зависимые тесты коагуляции (например, конверсию протромбина в тромбин). В настоящее время диагностика антифосфолипидного синдрома основана на использовании скрининговых тест-систем для определения антител к различным фосфолипидам, что повышает диагностическую ценность этих исследований.

Конечный уровень знаний.

1. Вторая стадия фагоцитоза называется:

1. Распознавание и контакт
2. Поглощение
3. Сближение
4. Переваривание
5. Образование фагосомы

2. Третья стадия фагоцитоза называется:

1. Распознавание и контакт
2. Поглощение
3. Сближение
4. Переваривание
5. Опсонизация

3. Четвертая стадия фагоцитоза называется:

1. Распознавание и контакт
2. Поглощение

3. Сближение
4. Переваривание
5. Образование фагосомы

4. Вариантом фибринозного экссудата является:

1. Геморрагический
2. Хилезный
3. Крупозный
4. Катаральный
5. Дифтеритический

5. Вариантом серозного экссудата является:

1. Геморрагический
2. Хилезный
3. Крупозный
4. Катаральный
5. Дифтеритический

6. Макрофагами являются:

1. Тучные клетки
2. Базофилы
3. Моноциты
4. Нейтрофилы
5. Лимфоциты

7. Микрофагами являются:

1. Тучные клетки
2. Базофилы
3. Моноциты
4. Нейтрофилы
5. Лимфоциты

8. Пролиферации в очаге воспаления непосредственно способствуют:

1. Лимфокины
2. Гистамин
3. Монокины
4. Брадикинин
5. Тромбоцитарный фактор роста

9. Первичная альтерация в очаге воспаления возникает под действием:

1. Экзогенного флогогена
2. Лизосомальных ферментов
3. Эндогенного флогогена
4. Медиаторов воспаления

5. Трефионов

10. Вторичная альтерация в очаге воспаления возникает под действием:

1. Экзогенного флорогена
2. Лизосомальных ферментов
3. Эндогенного флорогена
4. Медиаторов воспаления
5. Трефионов

11. Гранулемой называется:

1. Незавершенный фагоцитоз
2. Хроническое воспаление
3. Морфологическое образование при хроническом воспалении
4. Мононуклеары крови
5. Аутоимунное воспаление

12. К медиаторам воспаления пептидной природы относятся:

1. Плазмин
2. Тромбоксан
3. Брадикинин
4. Гистамин
5. Простагландины

13. К медиаторам воспаления липидной природы относятся:

1. Плазмин
2. Тромбоксан
3. Брадикинин
4. Гистамин
5. Простагландины

14. К медиаторам воспаления - биогенным аминам относятся:

1. Плазмин
2. Тромбоксан
3. Брадикинин
4. Гистамин
5. Простагландины

15. Глюкокортикоиды тормозят воспаление преимущественно за счет:

1. Повышения образования брадикинина
2. Угнетения фагоцитоза
3. Угнетения синтеза простагландинов
4. Снижения венозной гиперемии
5. Усиления пролиферации

16. Покраснение очага воспаления - это следствие:

1. Ишемии
2. Сладжа
3. Тромбоза
4. Стаза
5. Артериальной гиперемии

17. Возникновению отека при воспалении способствуют:

1. Повышение гидростатического давления в интерстиции
2. Повышение онкотического давления плазмы
3. Повышение онкотического давления интерстиция
4. Понижение гидростатического давления плазмы
5. Повышение гидростатического давления плазмы

18. Боль при воспалении непосредственно вызывается:

1. Плазмином
2. Кининами
3. Протонами
4. Тромбоксаном
5. Калликреиногеном

19. Локальному повышению температуры в очаге воспаления способствуют:

1. Венозная гиперемия
2. Артериальная гиперемия
3. Повышение активности фагоцитов
4. Ишемия ткани
5. Уменьшение теплоотдачи в организме

20. Экссудации при воспалении способствует:

1. Округление эндотелиоцитов капилляров
2. Усиление эндоцитоза эндотелием
3. Выход белков из поврежденных клеток
4. Появление хемотаксинов в очаге
5. Уплотнение эндотелиоцитов капилляров