

Д.Ю. Пушкарь, А.Н. Цибин, П.И. Раснер, Н.Б. Забродина,
Д.В. Котенко, Ю.А. Сулецкая, И.А. Залем, З.С. Шогенов

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В УРОЛОГИИ

Методические рекомендации № 57



100 лет

INVITRO

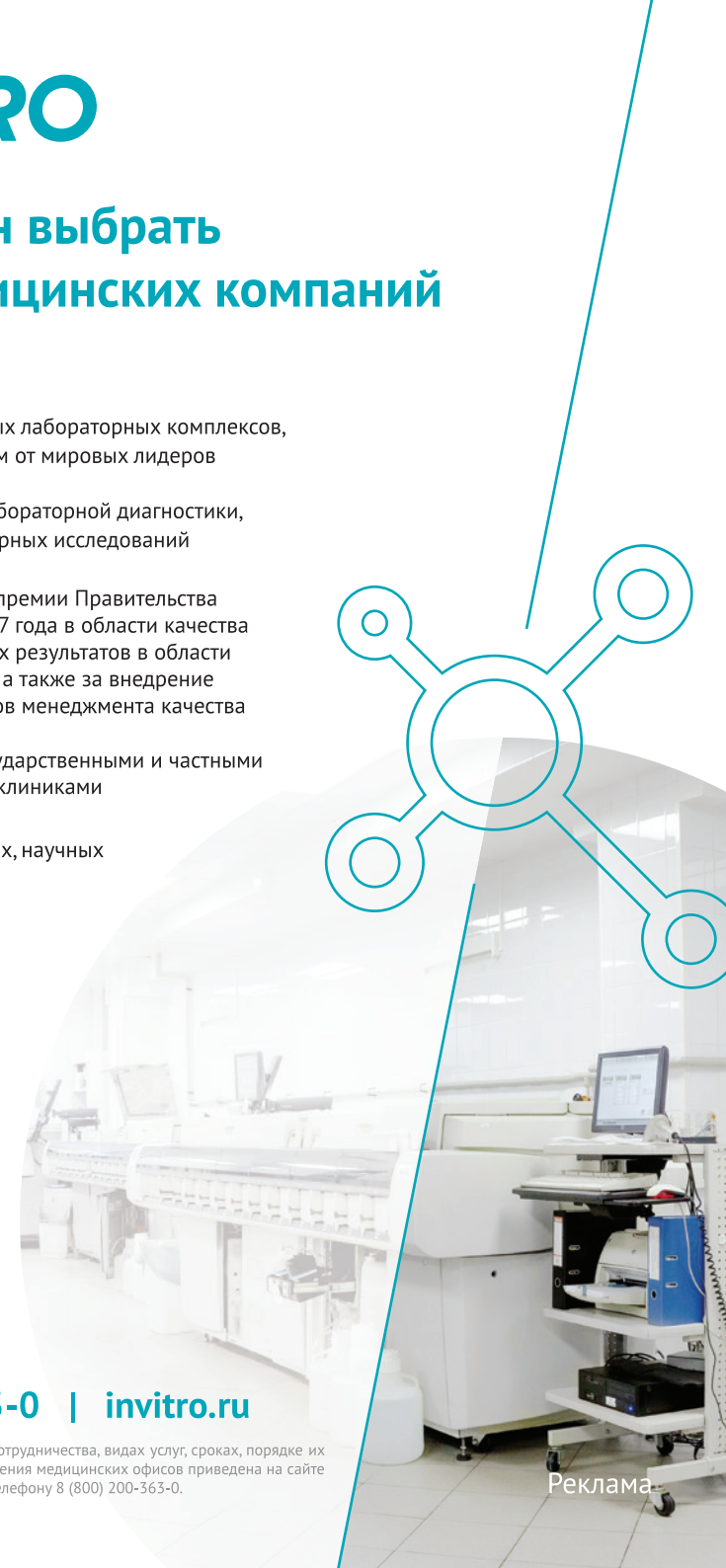
Пять причин выбрать группу медицинских компаний ИНВИТРО

- 1 9 современных и уникальных лабораторных комплексов, оснащенных оборудованием от мировых лидеров
- 2 Мировой опыт в области лабораторной диагностики, более 2000 видов лабораторных исследований
- 3 ООО «ИНВИТРО» - лауреат премии Правительства Российской Федерации 2017 года в области качества за достижение значительных результатов в области качества продукции и услуг, а также за внедрение высокоэффективных методов менеджмента качества
- 4 Сотрудничество с 5 500 государственными и частными медицинскими центрами и клиниками
- 5 Поддержка образовательных, научных и диссертационных проектов

8 (800) 200-363-0 | invitro.ru

Подробная информация об условиях сотрудничества, видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, адресах мест нахождения медицинских офисов приведена на сайте invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 (800) 200-363-0.

Реклама



ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
Департамент здравоохранения города Москвы

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист-уролог
Департамента здравоохранения
города Москвы
д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь



« 04 » сентября 2019 года

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №13



« 16 » 09 2019 года

Лабораторная диагностика в урологии
Методические рекомендации №57

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы; Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы.

Составители: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы Пушкарь Дмитрий Юрьевич; главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Департамента здравоохранения города Москвы Цибин Александр Николаевич; доктор медицинских наук, профессор Раснер Павел Ильич; доктор медицинских наук, профессор Забродина Наталья Борисовна; кандидат медицинских наук Котенко Дмитрий Викторович; Сулецкая Юлия Анатольевна; кандидат медицинских наук Залем Ирина Анатольевна; кандидат медицинских наук Шогенов Заур Султанович.

Рецензенты: Котов С.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии, руководитель университетской клиники урологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Зингеренко М.Б., доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ».

Данные методические рекомендации адресованы урологам, врачам общей практики, терапевтам, врачам-специалистам амбулаторных и стационарных медицинских организаций, научным сотрудникам научно-практических (исследовательских) организаций, специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, участвующих в оказании медицинской помощи урологическим пациентам, студентам медицинских вузов старших курсов, ординаторам, аспирантам медицинских вузов.

В методических рекомендациях подробно изложены аспекты лабораторной диагностики, применяемой в урологии.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за данные, представленные в учебно-методических рекомендациях.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В УРОЛОГИИ

Методические рекомендации № 57

Москва 2019

Содержание

Список сокращений	6
Введение	8
1. Правила подготовки к лабораторному обследованию урологического пациента	9
1.1. Пробы крови.....	9
1.2. Пробы мочи.....	10
2. Клинический анализ крови. Нормы и интерпретация отклонений	11
3. Исследование мочи. Нормы и интерпретация отклонений	16
3.1. Общеклиническое исследование мочи.....	16
3.2. Микроскопическое исследование осадка.....	21
3.3. Проба по Нечипоренко.....	22
3.4. Стаканные пробы.....	23
4. Биохимические показатели крови	24
4.1. Мочевина.....	24
4.2. Креатинин.....	25
4.3. Мочевая кислота.....	26
4.4. Калий (K ⁺).....	27
4.5. Натрий (Na ⁺).....	27
4.6. Хлор (Cl ⁻).....	27
4.7. Магний/Кальций (Mg ²⁺ /Ca ²⁺).....	28
4.8. Фосфор (P).....	28
5. Скорость клубочковой фильтрации	30
5.1. Проба Реберга–Тареева.....	30
5.2. Вычисления СКФ по концентрации креатинина.....	32
5.3. Вычисления СКФ по концентрации цистатина С.....	33
6. Биомаркеры повреждения почек	34
7. Диагностика нарушений гемостаза и клиническая практика	40
7.1. Активированное частичное тромбопластиновое время.....	43
7.2. Протромбиновое время. Международное нормализованное отношение.....	43
7.3. Тромбиновое время.....	45
7.4. Концентрация фибриногена в плазме.....	46
7.5. D-димеры.....	47
7.6. Растворимые фибрин-мономерные комплексы.....	47
7.7. Тромбоэластограмма.....	48

8. Сепсис и синдром системного воспалительного ответа	53
9. Исследование эякулята	61
9.1. Объем эякулята	62
9.2. pH эякулята	62
9.3. Разжижение/вязкость эякулята	62
9.4. Жизнеспособность сперматозоидов	62
9.5. Определение общего количества/концентрации сперматозоидов	63
9.6. Подвижность сперматозоидов	63
9.7. Морфология сперматозоидов	65
9.8. Агрегация сперматозоидов	65
9.9. Агглютинация сперматозоидов	66
9.10. Лейкоциты	67
9.11. Эритроциты	67
9.12. Антиспермальные антитела	68
9.13. Биохимические параметры семенной жидкости	69
9.14. Правила сбора эякулята	69
10. Онкомаркеры в урологии	71
10.1. Онкомаркеры рака предстательной железы	72
10.2. Онкомаркеры рака мочевого пузыря	77
10.3. Онкомаркеры рака яичка	79
10.4. Онкомаркеры костных метастазов	80
10.5. Онкомаркеры почечно-клеточного рака	81
11. Исследование гормонального профиля	82
11.1. Гонадотропины	82
11.2. Фолликулостимулирующий гормон	83
11.3. Лютеинизирующий гормон	83
11.4. Пролактин	84
11.5. Половые стероидные гормоны	85
11.6. Эстрогены	85
11.7. Гестагены	86
11.8. Андрогены	87
11.9. Тестостерон	88
11.10. Свободный тестостерон	90
11.11. Стероидсвязывающий глобулин в сыворотке крови	90
11.12. Гормональная регуляция менструального цикла	90
11.13. Гормональная регуляция сперматогенеза	91
11.14. Гормоны щитовидной железы: влияние на репродуктивную функцию	93
11.15. Гормональные системы, регулирующие обмен кальция. Гиперпаратиреоз как причина мочекаменной болезни	94
11.16. Вазопрессин, или антидиуретический гормон	95
Список литературы	97

Список сокращений

- АФП – альфа-фетопротеин
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ИЛ – интерлейкин
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МГ – микроглобулин
- МК – мочевая кислота
- МНО – международное нормализованное отношение
- МП – мочевой пузырь
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОПП – острое повреждение почек
- оПСА – общий простатспецифический антиген
- ОФ – острая фаза
- ПЖ – предстательная железа
- ПКТ – прокальцитонин
- ПО – протромбиновое отношение
- ПСА – простатспецифический антиген
- ПСАВ – скорость прироста простатспецифического антигена
- ПСП – пресепсин
- ПТВ – протромбиновое время
- ПТГ – паратгормон
- РПЖ – рак предстательной железы
- РСБ – ретинолсвязывающий белок
- РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс

свПСА – свободный простатспецифический антиген
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ССГ – стероидсвязывающий глобулин
ТВ – тромбиновое время
ТЭГ – тромбоэластография
ТЭМ – тромбоэластометрия
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
Ig – иммуноглобулин
GST – глутатион-S-трансфераза
NAG – N-ацетилглюкозаминидаза
PSCA – антиген стволовых клеток предстательной железы
PSMA – простатический специфический мембранный антиген

Введение

Постановка и решение клинических задач в урологии невозможны без лабораторной службы. По данным литературы, до 70 % клинических решений о выборе метода диагностики и лечения заболевания принимаются на основании результатов лабораторных исследований. Современная лабораторная диагностика представляет собой высокотехнологичное производство. Достоверность полученного результата, качество его интерпретации возможны только в тесном сотрудничестве врача-лаборанта и клинициста.

Данное методическое руководство написано для врачей-клиницистов и не является заменой фундаментальных руководств и учебников по лабораторной диагностике.

1. Правила подготовки к лабораторному обследованию урологического пациента

По данным литературы, более 40 % ошибок лабораторных исследований приходится на преаналитический этап, который включает подготовку пациента к исследованию, забор биологического материала, его транспортировку и пробоподготовку. Последние два фактора мы рассматривать не будем, так как они не находятся в прямой компетенции врача-клинициста.

1.1. Пробы крови

Пробы крови следует брать между 7-ю и 9-ю часами утра, через 12 ч от последнего приема пищи перед проведением диагностических и лечебных процедур. За 1 ч до обследования необходимо воздержаться от курения. Пациенту рекомендуется приходиться в процедурный кабинет заранее (за 15–20 мин), не торопясь, перед сдачей крови спокойно посидеть.

Если пробы берутся из венозных или артериальных катетеров, канюлю следует промывать изотоническим физиологическим раствором в объеме, соизмеримом с объемом катетера. Прежде чем начать забор крови, первые 5 мл крови следует удалить.

При выполнении гепаринзависимых методов (тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) также рекомендуется предварительно удалить 5 мл крови, при этом 1-я порция взятой крови может быть использована для выполнения исследований, не относящихся к системе гемостаза.

При оценке эффектов, вызванных введением профилактических доз гепарина, взятие крови должно осуществляться спустя 3 ч после инъекции. При гепаринотерапии лечебными дозами забор крови следует выполнять непосредственно перед инъекцией гепарина.

Для сохранения достоверных результатов лекарственные средства нужно принимать после сдачи анализа.

Качество проб во многом зависит от правильного заполнения пробирок. Избыточное их заполнение может стать причиной получения ложных результатов из-за отсутствия пузырька воздуха, что является препятствием для правильного смешивания образца. Недобор крови искажает результаты исследований по причине избытка реагентов.

1.2. Пробы мочи

Контейнер для мочи должен быть одноразовым. Если назначено бактериологическое исследование, контейнер должен быть стерильным.

Для общего анализа мочи и анализа по Нечипоренко собирают среднюю порцию утренней мочи (примерно 30–50 мл).

При сборе суточной мочи 1-я утренняя порция выливается. Далее все порции собираются в одну посуду, и утром следующего дня, ровно через сутки, добавляется последняя порция. Перед отправкой в лабораторию необходимо убедиться, что моча хорошо перемешана и объем измерен правильно.

Моча должна исследоваться не позднее чем через 4 ч после сбора (идеально – в течение 1 ч после взятия пробы, за исключением исследования суточной мочи). Суточная моча хранится в сухом прохладном месте. Допускается ее хранение в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С.

2. Клинический анализ крови. Нормы и интерпретация отклонений

Клинический анализ крови – один из основных методов в лабораторной диагностике, отражающий реакцию кроветворных органов на воздействие физиологических и патологических факторов. Наиболее многочисленным форменным элементом крови, содержащим гемоглобин, является эритроцит. Количество эритроцитов у женщин и мужчин разное, RBC-норма составляет $3,8-4,5 \times 10^{12}/л$ и $4,4-5,0 \times 10^{12}/л$ соответственно.

Увеличение содержания эритроцитов в крови называется эритроцитозом. Различают патологический и физиологический эритроцитоз, в зависимости от механизма возникновения – абсолютный (первичный, вторичный), вызванный реактивным усилением эритропоэза, и относительный – характеризующийся уменьшением объема плазмы крови. Чаще всего в клинической практике эритроцитоз является следствием гипоксии. Снижение количества эритроцитов – эритропения – возникает при гемолизе, недостаточной продукции эритроцитов, различных видах анемии, сепсисе, лейкозе, кровотечении, хронической почечной недостаточности (ХПН).

Эритроцитарные индексы рассчитываются исходя из общего количества эритроцитов, уровня гемоглобина и соотношения объемов крови и эритроцитов (гематокрит):

- MCV – средний объем эритроцитов, выражаемый в фемтолитрах, показатель служит для определения водно-солевого состояния и типа анемии.
- RDW – степень разнообразия эритроцитов, показывающая, насколько клетки отличаются друг от друга по объему, – анизоцитоз (нормоциты, микроциты, макроциты, мегалоциты).
- MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, выражается в пикограммах; аналог цветового показателя, свидетельствующий о насыщении клеток гемоглобином (нормохромия, гипо- или гиперхромия).
- MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл. MCHC коррелирует с такими показателями, как MCV и MCH, и рассчитывается исходя из уровней гемоглобина и гематокрита. Показатель MCHC ниже нормы в первую очередь может свидетельствовать о гипохромной анемии или талассемии.

Лабораторный алгоритм деления анемий по эритроцитарным индексам представлен в табл. 1.

Таблица 1. Виды анемий

АНЕМИИ		
Микроцитарные гипохромные	Нормоцитарные нормохромные	Макроцитарные нормо- и гиперхромные
MCV – <80 фл MCH – <24 пг CHC – <32 г/дл RDW – норма или увеличен	MCV – норма MCH – норма MCHC – норма RDW – обычно норма	MCV – >100 фл MCH – >36 пг MCHC – норма RDW – норма или увеличен
Железодефицитная анемия, нарушение синтеза и утилизации порфиринов, гетерозиготная талассемия и др.	Анемия при заболеваниях почек (ХПН), гипопластическая анемия, острая постгеморрагическая, анемия хронических заболеваний	B_{12} - и фолиеводефицитные анемии, аутоиммунная гемолитическая анемия, анемия при хронических заболеваниях печени

Гемоглобин (Hb) – основной компонент эритроцита, представляющий собой железосодержащий белок, обратимо присоединяющий кислород (норма у женщин: 120–140 г/л, у мужчин: 130–160 г/л).

Гематокрит (Ht) – объемная фракция эритроцитов в цельной крови (соотношение объемов эритроцитов и плазмы). Норма у женщин: 0,36–0,43, у мужчин: 0,44–0,48. Повышение показателя наблюдается при эритремии, эритроцитозе, шоке, полиурии. Снижение уровня характерно для анемии и увеличения объема циркулирующей крови за счет увеличения плазмы.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) прямо пропорциональна массе эритроцитов, разнице в плотности эритроцитов и плазмы и обратно пропорциональна вязкости плазмы; определяется степенью агрегации эритроцитов. Наиболее чувствительный метод определения СОЭ – метод Вестергрена (норма: <20 мм/ч). Повышение СОЭ служит признаком наличия в организме инфекционного воспалительного процесса, требует исключения парапротеинемических гемобластозов (60–80 мм/ч), аутоиммунных заболеваний. Нормальное СОЭ исключает наличие воспалительного процесса.

Тромбоциты – форменные элементы крови, выполняющие ангиотрофическую, адгезивно-агрегационные функции, участвуют в процессах свертывания крови и фибринолиза, обеспечивают ретракцию кровяного сгустка (табл. 2). Продолжительность жизни тромбоцитов составляет 7–10 дней, что следует учитывать при подготовке пациента, получающего антитромбоцитарную терапию, к плановому хирургическому лечению. Норма содержания тромбоцитов (PLT) в крови – $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$ (180 000–

$320\,000 \times 10^3/\text{мм}^3$). Клинические признаки тромбоцитопении имеют место в случае, когда их количество $<50 \times 10^9/\text{л}$ (см. табл. 2). При снижении количества тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$ требуется дополнительный анализ: исследование мазков крови, пунктата красного костного мозга.

Тромбоцитарные индексы:

- MPV – единообразие размеров тромбоцитарной популяции, средний объем кровяных пластинок, выражаемый в фемтолитрах (норма: 7,3–12,4 фл).
- PDW – показатель гетерогенности тромбоцитов по объему, количественно – степень анизозитоза тромбоцитов (норма: 10–20 %).
- PCT (тромбокрит) – аналог гематокрита, выражается в процентах и обозначает долю тромбоцитов в цельной крови (норма: 0,150–0,400 %).

Таблица 2. Критические значения параметров крови при разной степени кровопотери (A. Reissigl, 1999)

Кровопотеря, %		Критические значения	Последствия
<15	I	Нормальная компенсация возможна	Отсутствуют или транзиторная гипотензия
<30		Волемия <90 % от нормы	Уменьшенный сердечный выброс
<40	II	Гематокрит < 25 %	Недостаточный объем транспорта кислорода
<60	III	Коллоидно-осмотическое давление <15 мм рт. ст.	Риск отека легких
<80	IV	Факторы свертывания <30 % от нормы	Нарушения в системе свертывания крови
>80	V	Тромбоциты <50 000 в 1 мм^3 крови	

Количество лейкоцитов (WBC) – совокупность всех видов лейкоцитов в циркулирующей крови. В мазке крови эти клетки представлены в виде двух популяций: гранулоцитов и агранулоцитов (табл. 3).

Клетки-гранулоциты (зернистые лейкоциты) содержат гранулы, которые наполнены биологически активными веществами. Гранулоциты представлены в виде 3 субпопуляций: эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, а нейтрофилы, в свою очередь, делятся на палочкоядерные, сегментоядерные и миелоциты (не завершившие свое созревание нейтрофилы):

- NEUT, нейтрофилы (миелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные); основная их функция – защита организма от бактериальных инфекций, которая осуществляется главным образом с помощью фагоцитоза;
- BASO, базофилы; их повышение – аллергическая реакция, воспаление;
- EO, эозинофилы; повышение – аллергия, глистная инвазия, период выздоровления.

Представители агранулоцитарного ряда – лимфоциты (иммунокомпетентные клетки) и моноциты (макрофаги):

- LYM, лимфоциты – отнесены к классу иммунокомпетентных клеток, их различные популяции и субпопуляции (Т- и В-лимфоциты) участвуют в осуществлении клеточного и гуморального иммунитета;
- MON, моноциты – самые крупные клетки, являющиеся частью мононуклеарной фагоцитарной системы, в виде макрофагов присутствуют во всех воспалительных очагах.

Таблица 3. Нормы процентного соотношения лейкоцитов в мазке

Формы лейкоцитов	Содержание лейкоцитов	
	%	абсолютные значения ($\times 10^9/\text{л}$)
Нейтрофилы палочкоядерные	1–6	0,04–0,3
Нейтрофилы сегментоядерные	47–72	2,0–5,5
Эозинофилы	0,5–5	0,02–0,3
Базофилы	0–1	0,0–0,065
Лимфоциты	19–37	1,2–3,0
Моноциты	3–11	0,09–0,6

Лейкемоидные реакции – патологические реакции системы крови, характеризующиеся изменениями в периферической крови (увеличением общего количества лейкоцитов до $30\text{--}10^9/\text{л}$ и выше, появлением незрелых форм лейкоцитов), сходными с таковыми при лейкозах и исчезающими после купирования вызвавшего их первичного процесса. При этом клеточный состав костного мозга (в отличие от лейкозов) остается нормальным. Выделяют 2 большие группы лейкемоидных реакций: миелоидного и лимфатического (моноцитарно-лимфатического) типов. Вызывать лейкемоидные реакции могут вирусы, токсины тканевых гельминтов, сепсис, продукты распада клеток крови и опухолей и др.

Опухоль, возникающая из кроветворных клеток с обязательным поражением костного мозга и вытеснением нормальных ростков кроветворения, называется

лейкозом. Это обширная группа заболеваний. В основе развития лейкозов лежит не извращение деятельности всей системы кроветворения, а появление опухолевых клеток из одной мутировавшей клетки.

Острые лейкозы – это опухоли, состоящие из молодых недифференцированных кроветворных клеток.

Хронические лейкозы отличаются от острых дифференцировкой опухолевых клеток и более длительным стадийным течением.

3. Исследование мочи.

Нормы и интерпретация отклонений

3.1. Общеклиническое исследование мочи

Общеклиническое исследование мочи включает определение физических свойств, химического состава и микроскопического изучения осадка.

Количество. У здоровых людей суточное количество мочи составляет от 0,8 до 2 л. Выраженное снижение диуреза – это олигурия (<600 мл/сут); отсутствие мочи или ее количество не более 50 мл/сут – анурия (в соответствии с причиной может быть преренальная, ренальная и постренальная).

Цвет. В норме цвет мочи соломенно-желтый.

Прозрачность. В норме – прозрачная.

Плотность. В норме колебания в течение суток составляют $\geq 1,008$ – $1,025$ г/л.

В настоящее время исследование мочи проводят на автоматических анализаторах с использованием тест-полосок (табл. 4), которые представляют собой одноразовые пластиковые или бумажные полоски, на которых сорбированы реагенты, образующие определенного цвета окрашивание с выявляемым соединением.

Анализ мочи с помощью тест-полосок должен быть выполнен не позднее чем через 2 ч после забора материала для исследования.

Таблица 4. Интерпретация анализа мочи

Параметр	Норма, клиническое значение	Возможные ошибки	Влияющие факторы
Относительная плотность	<p>Увеличивает плотность глюкоза, белок.</p> <p>Снижение плотности регистрируется при ХПН, остром поражении почечных канальцев, почечном диабете.</p> <p>Относительная плотность имеет важное значение при анализе мочи на присутствие наркотиков или запрещенных препаратов у спортсменов</p>	<p>При $pH \geq 7$ плотность бывает занижена. Ряд анализаторов коррекцию плотности при высоком pH проводят автоматически</p>	<p>Аскорбиновая кислота занижает плотность.</p> <p>Лекарственные средства и их метаболиты</p>
pH	<p>Свежевыпущенная моча в норме имеет $pH = 5-6$. Стойко кислая или щелочная моча указывает на возможные нарушения кислотно-щелочного баланса. Если свежая моча имеет $pH = 7-8$ в течение дня, нужно рассматривать возможность инфекции мочевыводящих путей. При щелочной pH в моче эритроциты и лейкоциты лизируются быстрее</p>	<p>При длительном хранении образца моча становится щелочной в результате контакта с воздухом и ростом числа бактерий. Определение pH при этом теряет какое-либо диагностическое значение</p>	<p>Питание (употребление животного белка ведет к подкислению мочи, а вегетарианская диета – к защелачиванию)</p>
Белок	<p>В норме (отсутствует) или его концентрация $< 0,002$ г/л. Внепочечная протеинурия: при воспалительных заболеваниях мочевых путей и половых органов. Почечная: белок попадает из паренхимы почек при повышенной проницаемости гломерул (острый, хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, нефропатия беременных, лихорадочные состояния, ХСН, амилоидоз почек, ГБ, геморрагическая лихорадка/васкулит)</p>	<p>Ложноположительные результаты могут быть при приеме лекарств, содержащих хинины или хиннолы, обусловлены выраженной гематурией, повышенной плотностью ($pH > 8$)</p>	<p>Влияющие факторы указаны в инструкции к полоскам.</p> <p>Полоски разных производителей имеют различную чувствительность на белок</p>

(Продолжение таблицы 4)

Параметр	Норма, клиническое значение	Возможные ошибки	Влияющие факторы
Лейкоциты	<p>В норме при исследовании тест-полосками отсутствуют. Тест на лейкоцитарную эстеразу положительен при содержании лейкоцитов в моче > 10–20 клеток/мкр.</p> <p>Лейкоцитурия – важный симптом воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей при бактериальных инфекциях (цистит, уретрит, пиелонефрит) в подавляющем большинстве случаев; при абактериальных инфекциях, связанных с грибами, вирусами; при паразитарных инфекциях, например шистосомозе.</p> <p>Абактериальная лейкоцитурия может регистрироваться при разрешающемся остром воспалении или хроническом воспалительном процессе между обострениями, при туберкулезе, опухоли, нефропатиях, индуцированных анальгетиками, гломерулопатиях, нарушении оттока мочи, интоксикациях</p>	<p>В образцах мочи с интенсивной окраской за счет билирубина или нитрофуранов может быть неспецифическое изменение окраски в тест-зоне. При протеинурии >20 г/л развитие лейкозурии >20 г/л развитие окраски тестового поля ослабляется так же, как и при приеме высоких доз цефалексина и гентамицина</p>	<p>Тест позволяет обнаружить не только целые, но и лизированные лейкоциты, которые не выявляются при микроскопии осадка мочи.</p> <p>Следует иметь в виду, что при спонтанном исследовании мочи женщин в 30–40 % образцов будут положительные результаты по лейкоцитам</p>
Нитриты	<p>В норме нитриты в моче отсутствуют. Тест на скрытую бактериурию. <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Salmonella</i>, некоторые энтерококки, стафилококки и др.</p>	<p>Возникает ложноположительный результат, когда имеют место усиленный диурез с частым мочеиспусканием, парентеральное питание, безовощная диета, голодание.</p>	<p>Отсутствие изменения окраски при однократном тестировании не исключает развития инфекций из-за колебания содержания нитритов в моче.</p>

Параметр	Норма, клиническое значение	Возможные ошибки	Влияющие факторы
Нитриты	патогенные бактерии восстанавливают присутствующие в моче нитраты в нитриты	Ложноположительный результат – при длительном хранении мочи (>4 ч) в теплом месте	В этих случаях необходим повторный анализ. Некоторые виды бактерий (стрептококки, нейсерии и др.) не обладают способностью восстанавливать нитраты и нитритов не образуют
Эритроциты и гемоглобин	Тест позволяет выявить эритроциты, гемоглобин, миоглобин (реакция более чувствительна к последним двум). Физиологическая микрогематурия составляет <3 эритроцитов/мкр: >5 в 1/мкр считают патологическим признаком. Основные причины: нефрологические и урологические заболевания – мочекаменная болезнь, воспаление, опухоль, травма и т.д.	К ложноотрицательным результатам могут привести высокое содержание аскорбиновой кислоты, белка или полное отсутствие гемолиза эритроцитов (в осадке при этом присутствуют)	Тест специфичен к гемоглобину и миоглобину. На результат не влияют другие клеточные составляющие. Содержание белка >5 г/л может подавлять цветовую реакцию, обусловленную наличием гемоглобина
Глюкоза	В норме в моче отсутствует. Имеет диагностическую ценность: <ul style="list-style-type: none">– при сахарном диабете;– при почечной глюкозурии (снижение уровня почечного порога);– при алиментарной глюкозурии (например, при проведении теста толерантности к глюкозе)	Ложноотрицательные (пониженные и отрицательные) результаты регистрируются при высоком содержании аскорбиновой кислоты	Влияющие факторы указаны в инструкции к полоскам

(Окончание таблицы 4)

Параметр	Норма, клиническое значение	Возможные ошибки	Влияющие факторы
Кетоновые тела	В норме отсутствуют. Выявляются при декомпенсации сахарного диабета, тяжелых лихорадках, алкогольной интоксикации, гиперинсулинизме, гиперкатехолаемии, длительном голодании	Каптоприл и вещества, содержащие свободные сульфгидрильные группы, дают ложноположительные результаты	Глюкоза, белок, аскорбиновая кислота, консерванты мочи в обычных концентрациях не влияют на результаты теста
Билирубин	В норме отсутствует. Билирубинурия появляется при ситуациях, связанных с увеличением концентрации конъюгированного билирубина в плазме. Используют как экспресс-метод для дифференциальной диагностики гемолитических желтух и желтух другого происхождения. Билирубинурия регистрируется при паренхиматозной и обтурационной желтухах	Аскорбиновая кислота, нитриты, МК, длительное хранение мочи на свету могут привести к ложноотрицательным значениям. Ложноположительные результаты вызываются лекарственными окрашивающими мочу в красный цвет	Компоненты мочи, вызывающие интенсивную желтую окраску, могут изменить оттенок
Уробилиноген	Норма: <17 мкмоль/л (10 мг/л). Дифференциальная диагностика желтух (при механической желтухе отсутствует), регистрируется при поражении печени (инфекционной и неинфекционной природы), холангитах, энтероколитах, илеитах	Ложноположительные результаты вызываются лекарственными, окрашивающими мочу в красный цвет. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при длительном хранении мочи	Уровень уробилиногена повышается после богатой углеводами пищи. Влияющие факторы более подробно указаны в инструкции к полоскам

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГБ – гипертоническая болезнь, МК – мочевая кислота.

3.2. Микроскопическое исследование осадка

Метод микроскопии осадка мочи относится к полуколичественным исследованиям, т.е. определяется количество элементов в поле зрения. Как известно, микроскопия проводится после концентрирования осадка мочи с помощью центрифугирования, при котором достаточно ощутимой будет потеря клеток (по данным литературы, может разрушиться 20–80 % эритроцитов и/или лейкоцитов), что зависит от разных факторов, таких как объем пробы и продолжительность центрифугирования, и учету не поддается. Подготовка препарата для микроскопии и сам процесс исследования требуют дополнительной стандартизации. При хранении мочи форменные элементы также разрушаются (зависит от рН и плотности мочи).

Подсчет форменных элементов в автоматическом анализаторе мочи – это количественный метод, не нуждающийся в дополнительных исследованиях, при этом универсальным методом остается подсчет форменных элементов в 1 мкл нативной мочи.

Иногда все же необходимо проводить дополнительную идентификацию клеток. Бывают ситуации, когда анализатор указывает количество элементов, а идентификация проводится по микроскопии. Например, анализатор определяет «малые круглые клетки», что при микроскопии оказывается почечным эпителием. Различные популяции лейкоцитов при исследовании нативной мочи не идентифицируются.

Таким образом, форменные элементы оптимально оценивать в автоматическом режиме в единице объема нативной мочи, а микроскопию использовать для подтверждения морфологии патологических форменных элементов. Использование «мочевых станций» не исключает необходимости традиционной световой микроскопии.

Основные элементы организованного осадка включают эритроциты, лейкоциты, эпителий и цилиндры, неорганизованного – кристаллические и аморфные соли.

В норме в осадке мочи обнаруживаются единичные в поле зрения клетки плоского эпителия (уретра) и переходного эпителия (лоханка, мочеточник, мочевой пузырь – МП). Почечный эпителий (канальцы) у здоровых людей отсутствует.

Лейкоциты и эритроциты в норме в осадке мочи отсутствуют либо выявляются единичные. Пиурией считают обнаружение при микроскопии с высоким разрешением 10 лейкоцитов в поле зрения. При микроскопии осадка мочи ранее считалось, что неизменные эритроциты попадают в мочу из мочевыводящих путей, а измененные – из почечной паренхимы. Однако опытным путем доказано, что эритроциты из мочевыводящих путей также могут терять гемоглобин при длительном нахождении в кислой моче. Во избежание неправильной трактовки результатов рекомендуется отмечать общее количество эритроцитов без разделения их на измененные и неизменные.

В норме в осадке мочи могут быть гиалиновые цилиндры (единичные в препарате). Зернистые, восковидные, эпителиальные, эритроцитарные, лейкоцитарные цилиндры и цилиндроиды в норме отсутствуют.

Наличие эпителиальных и зернистых цилиндров указывает на поражение тубулярного аппарата и локализацию патологического процесса в почках.

Восковидные цилиндры обнаруживаются при тяжелых (чаще хронических) поражениях паренхимы почек.

Эритроцитарные цилиндры образуются из скопления эритроцитов. Их наличие свидетельствует о почечном происхождении гематурии.

Лейкоцитарные цилиндры обнаруживаются редко, практически исключительно при пиелонефритах.

Цилиндроиды – нити слизи, происходящие из собирательных трубочек. Диагностического значения не имеют.

Соли. Выпадение солей в осадок зависит в основном от свойств мочи, в частности от ее pH. Мочевая и гиппуровая кислоты, мочекислые соли, кальция фосфат, сернокислый кальций выпадают в моче, имеющей кислую реакцию. Аморфные фосфаты, трипельфосфаты, нейтральный магния фосфат, кальция карбонат, кристаллы сульфаниламидов выпадают в моче, имеющей щелочную реакцию.

Бактерии в норме отсутствуют или их количество не превышает 2×10^3 /мл. Наличие бессимптомной бактериурии без лейкоцитурии часто регистрируется у женщин после наступления менопаузы и имеет ограниченное клиническое значение лишь при планируемом оперативном лечении на органах мочевого выделения.

Грибы дрожжевые в норме отсутствуют, их обнаруживают при глюкозурии, антибактериальной терапии, длительном хранении мочи.

Простейшие в норме отсутствуют, довольно часто при исследовании мочи обнаруживают *Trichomonas vaginalis*.

Микобактерии туберкулеза при традиционной микроскопии не определяют, при подозрении на инфицирование проводят комплексное обследование: бактериологическое исследование мочи, мокроты, отделяемого из других органов, используют иммунохимические методы диагностики и метод полимеразной цепной реакции.

3.3. Проба по Нечипоренко

Проба по Нечипоренко используется для количественного определения содержания в 1 мл мочи эритроцитов, лейкоцитов и цилиндров. Для анализа используется средняя порция утренней мочи. Это исследование назначается после общего анализа мочи, если были выявлены отклонения от показателей референтных значений форменных

элементов. Референтные величины при пробе по Нечипоренко: эритроциты – <1000 в 1 мл мочи, лейкоциты – <2000 в 1 мл мочи, цилиндры – <20 в 1 мл мочи.

За 2–3 дня до исследования не следует принимать мочегонные и противовирусные препараты, антибиотики. Необходимо минимизировать жирную, острую, сладкую пищу, белковые продукты, исключить алкоголь. За день до процедуры не перетомляться, избегать стрессов. Женщинам накануне исследования не спринцеваться, не использовать вагинальные свечи. Нельзя сдавать мочу во время месячных и 2–3 дня после них.

С внедрением в лаборатории современных «мочевых станций» и автоматизации анализа мочи практикующими урологами рассматривается возможность исключения данного метода из диагностического процесса, так как в общеклиническом анализе регистрируются количественные результаты элементов мочевого осадка в перерасчете на единицы объема.

3.4. Стаканные пробы

Несмотря на то что современная медицина располагает высокоэффективными способами диагностики урологических заболеваний, стаканные пробы по-прежнему используются в установлении локализации патологического процесса. Проведение данной пробы малоинформативно, если в общем анализе мочи отсутствуют изменения. Перед пробой больной не должен мочиться 3–5 ч. При двухстаканной пробе моча собирается в 2 сосуда: в 1-м должно быть 100 мл мочи, во 2-м – остальной объем. При трехстаканной пробе: в 1-й помещается начальная порция, во 2-й – средняя, в 3-й – конечная. Наличие патологических примесей (лейкоциты, эритроциты) только в 1-й порции указывает, что их источник – в мочеиспускательном канале. Патологические примеси определяются примерно в одинаковом количестве во всех порциях мочи при локализации процесса в почке, мочеточнике, а также МП, если они поступают из очага поражения постоянно. Если лейкоциты, гной, слизь или эритроциты обнаруживаются только в последней порции мочи, следует предполагать локализацию очага в МП или предстательной железе (ПЖ).

Трехстаканную пробу иногда дополняют массажем ПЖ и семенных пузырьков. Пациент мочится в первые 2 сосуда, оставляя часть мочи в МП. После этого делают массаж ПЖ и пациент заполняет мочой 3-й сосуд. Изменения в последней порции мочи указывают на воспалительный процесс в ПЖ или семенных пузырьках.

4. Биохимические показатели крови

Почечный профиль – набор специфических биохимических тестов, который позволяет получить обширную информацию о функциональном состоянии почек.

4.1. Мочевина

Мочевина – низкомолекулярное гидрофильное соединение, конечный продукт метаболизма белков в организме. Она удаляется из организма посредством клубочковой фильтрации, 40–50 % ее реабсорбируется канальцевым эпителием почек и активно секретируется тубулярными клетками. При патологии сдвиги в концентрации мочевины в крови зависят от соотношения процессов ее образования и выведения.

Референтные значения мочевины определяются возрастом: у взрослых они составляют 2,5–8,3 ммоль/л. У лиц старше 60 лет, особенно у мужчин, уровень мочевины может возрастать примерно до 11 ммоль/л, что связывают, с одной стороны, с задержкой мочевины в организме, с другой – с повышенным катаболизмом белков. Пониженная концентрация мочевины в крови особого значения не имеет. Она возможна после введения глюкозы, при пониженном катаболизме белков, повышенном диурезе, печеночной недостаточности.

Повышение уровня мочевины в крови является основной составляющей азотемии. Различают 2 вида азотемии: продукционную и ретенционную.

Продукционная (надпочечная) – обусловленная повышенным распадом белка. При этом рост мочевины умеренный (до 16 ммоль/л). Если почки не поражены, продукционная азотемия сопровождается возрастанием выделения мочевины с мочой. Такого рода азотемию наблюдают при потреблении очень большого количества белковой пищи, различных воспалительных процессах с выраженным усилением катаболизма белков, при обезвоживании.

Ретенционная (почечная и подпочечная) азотемия связана с задержкой мочевины в организме в результате нарушения выделительной функции почек, в том числе из-за наличия препятствия в мочевых путях. При этом уровень мочевины может повышаться более чем в 10 раз. Поскольку ретенционная азотемия вызвана нарушением функции нефронов и скорости клубочковой фильтрации (СКВ), выделение мочевины с мочой уменьшается.

Референтные значения мочевины в моче: 24–40 г/сут (430–710 ммоль/сут).

В клинической практике определение мочевины в моче используют чаще для контроля за состоянием процессов анаболизма и катаболизма в организме, расчета

азотистого баланса. Это имеет большое значение, особенно для реанимационных больных, получающих энтеральное и парентеральное питание.

В США регистрируется азот мочевины или BUN (blood urea nitrogen), для расчета используют коэффициент: мочевины $\times 0,46 = \text{BUN}$.

4.2. Креатинин

Креатинин – конечный продукт распада креатинфосфата. Последний является макроэргическим соединением и участвует в переносе энергии между митохондриями и миофибриллами. Креатинин выводится почками посредством клубочковой фильтрации, но в отличие от мочевины не реабсорбируется. Референтные значения креатинина в крови у женщин: 44–97 мкмоль/л, у мужчин: 62–132 мкмоль/л. Для конкретного пациента уровень креатинина достаточно стабилен и варьирует в узких пределах. Уменьшение содержания его в крови диагностического значения не имеет. Суточное выделение креатинина с мочой относительно постоянно, эквивалентно суточному образованию и непосредственно зависит от мышечной массы и выделительной способности почек. При питании, богатом животными белками, выделение креатинина с мочой повышается. Референтные значения креатинина в моче у женщин: 5,3–15,9 ммоль/сут (97–177 мкмоль/(кг/сут)), у мужчин: 7,1–17,7 ммоль/сут (124–230 мкмоль/кг/сут).

Креатинин и мочевины повышаются примерно в одно и то же время, но на уровень мочевины помимо скорости выведения влияет и скорость образования, а на уровень креатинина – только скорость выведения.

У больных с острой почечной недостаточностью (ОПН) важное значение имеет величина нарастания уровня мочевины. Так, при неосложненных случаях этот показатель повышается на 5–10 ммоль/л/сут, а при наличии инфекции, травмы – на 25 ммоль/л/сут. Диагноз ОПН ставят при концентрации креатинина в сыворотке крови 200–500 мкмоль/л, увеличении этого показателя на 45 мкмоль/л при исходном значении <170 мкмоль/л или при повышении уровня креатинина по сравнению с исходным в 2 раза. Следует отметить, что увеличение концентрации креатинина и мочевины в крови при ОПН – поздний ее признак и возникает, когда поражено >50 % нефронов (табл. 5).

Определение отношения креатинина в моче к креатинину плазмы позволяет отличить преренальную ОПН от ренальной. При преренальной ОПН почки на уменьшение перфузии отвечают усилением сохранения натрия и воды – концентрация неабсорбируемого креатинина в моче повышается, регистрируемое отношение становится >40, тогда как при ренальной ОПН способность сохранять воду нарушена: отношение <20.

Таблица 5. Причины изменения концентрации мочевины и креатинина крови

Значение	Причины, влияющие на снижение СКФ*	
	Мочевина	Креатинин
Повышение ↑	<ul style="list-style-type: none"> – ОПН/ХПН; – острые/хронические гломеруло-нефриты; – нефросклерозы (воспалительно-го/токсического генеза); – синдром длительного сдавления (сочетание задержки выведения мочевины с повышенным распадом белков); – артериальная гипертензия со злокачественным течением; – гидронефроз; – поликистоз 	<p>Те же причины, что и для мочевины;</p> <ul style="list-style-type: none"> – беременность на поздних сроках; – интенсивные физические нагрузки; – жареное мясо: транзиторное повышение значения (30 % через 7 ч)
Снижение ↓	<ul style="list-style-type: none"> – Безбелковая диета; – рост утилизации белка (дети, беременные); – заболевания печени, гемодиализ 	<ul style="list-style-type: none"> – Потеря мышечной массы; – операция; – лечение кортико-стероидами

*СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

4.3. Мочевая кислота

Мочевая кислота – продукт обмена пуриновых оснований, входящих в состав сложных белков – нуклеопротеидов. Образовавшаяся МК выделяется почками. Во внеклеточной жидкости, в том числе и плазме крови, присутствует в виде солей натрия (урата) в концентрации, близкой к насыщению. Поэтому существует возможность кристаллизации при превышении максимальных нормальных значений. Референтные значения МК для женщин: 155–476 мкмоль/л, для мужчин: 268–518 мкмоль/л.

Повышение концентрации МК в крови (гиперурикемия) имеет большое значение для диагностики подагры. Различают первичную подагру (когда накопление МК не вызвано каким-либо другим заболеванием) и вторичную (вследствие нарушения работы почек, повышенного образования пуринов при гематологических заболеваниях, после облучения рентгеновскими лучами, при голодании, злокачественных новообразованиях и др.)

Определение уровня МК в крови имеет важное диагностическое значение при бессимптомной гиперурикемии и скрытом развитии подагрической почки. Гиперурикемия может носить волнообразный характер. Для получения более точных

данных пациентам в течение 3 дней необходимо перед исследованием назначать малопуриновую диету. Кроме того, следует знать, что во время острого приступа подагры примерно у 40 % больных концентрация МК в сыворотке крови снижается до нормальных значений.

Около 70 % общего количества МК выводится из организма с мочой. Определение МК в моче необходимо проводить совместно с ее определением в крови: это позволит во многих случаях установить, избыточна ли продукция МК в организме или нарушено ее выведение.

Признаком гиперпродукции МК в организме считают ее выведение с мочой в объеме >800 мг/сут в случае проведения исследования без ограничения в диете или 600 мг/сут при низкопуриновой диете.

Почки – это центральный орган регуляции минерального обмена организма. Для лабораторного контроля данной функции выполняют оценку значений электролитов (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca/iCa), микроэлементов – Mg.

4.4. Калий (K^+)

Калий (K^+) – электролит, содержащийся преимущественно внутри клеток. Повышение уровня калия в крови чаще всего наблюдается при ОПН и ХПН, резком уменьшении количества выделяемой мочи или полном ее отсутствии, что чаще всего связано с тяжелыми заболеваниями почек. Референтные значения калия в крови: 3,5–5,5 ммоль/л.

При повышении значения калия >7 ммоль/л развивается нарушение ритма сердца, тонуса мышц.

4.5. Натрий (Na^+)

Натрий (Na^+) – электролит, содержащийся преимущественно во внеклеточной жидкости и в меньшем количестве – внутри клеток. Наиболее важным регулятором баланса натрия является почка, а основным параметром – СКФ. Транспорт натрия осуществляется на протяжении всего нефрона, а регуляция транспорта обеспечивается различными биологически активными веществами. Наиболее важный регулятор – альдостерон. Повышение реабсорбции натрия приводит к повышенной секреции калия в просвет канальцев. Референтные значения натрия в крови: 136–145 ммоль/л.

4.6. Хлор (Cl^-)

Хлор (Cl^-) – один из главных электролитов, который находится в крови в ионизированном состоянии и играет важную роль в поддержании водно-электролитного

и кислотно-основного балансов в организме. Референтные значения хлора: 98–107 ммоль/л.

4.7. Магний/Кальций (Mg^{2+}/Ca^{2+}).

В настоящее время достоверно установлено, что дисбаланс магния и кальция в моче потенцирует камнеобразование в почках. В крови 60–75 % магния находится в ионизированной форме. Распространенность дефицита магния в популяции составляет от 16 до 42 %. Магний и цитрат-анион подавляют кристаллизацию оксалатов в моче. Наблюдения за пациентами с рецидивирующей мочекаменной болезнью показали, что цитрат магния увеличивает время агрегации кристаллов оксалата кальция в моче, тем самым значительно способствуя замедлению камнеобразования. Известно, что уровни магния выше у здоровых людей, чем у пациентов с оксалатными камнями. Это позволяет предположить, что повышенное содержание магния в моче может предотвратить осаждение соединений кальция и таким образом профилактировать, или замедлять, возникновение оксалатных камней. При длительной заместительной терапии магнием (200–250 мг солей в день) доля рецидивов камнеобразования у пациентов с оксалатными камнями снижается на 90 %. Референтные значения магния в сыворотке крови: 0,8–1,0 ммоль/л. Референтные величины концентрации общего кальция в крови: 2,15–2,5 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,15–1,27 ммоль/л.

Определение концентрации ионов калия, натрия, хлора, магния и кальция может проводиться в суточной моче.

4.8. Фосфор (P)

Обмен фосфора тесно связан с обменом кальция. Основными факторами, регулирующими фосфорный обмен, являются паратиреоидный гормон, снижающий концентрацию фосфора посредством активации его выведения почками; 1,25-дигидрокси-холекальциферол, повышающий всасывание в кишечнике; кальцитонин, оказывающий гипофосфатемический эффект; инсулин, понижающий концентрацию фосфора путем стимуляции его переноса в клетку.

Концентрация фосфора в сыворотке крови у женщин: 0,90–1,32 ммоль/л, у мужчин: 0,74–1,20 ммоль/л.

Из-за нарушения всасывания фосфатов в кишечнике, повышения экскреции почками или перехода внутрь клеток может возникнуть гипофосфатемия. Глюкозурия повышает экскрецию фосфатов с мочой, поэтому у больных с диабетическим кетоацидозом наблюдается их дефицит, несмотря на нормальное или даже повышенное содержание неорганического фосфора в сыворотке крови. При остром дефиците

фосфатов снижается сократительная способность сердечной мышцы, а при хроническом развивается кардиомиопатия. Хроническая гипофосфатемия вызывает остеомаляцию у взрослых.

Гиперфосфатемия чаще всего обусловлена почечной недостаточностью, а также возможна при гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, рабдомиолизе, распаде опухолей, метаболическом и респираторном ацидозе. Гиперфосфатемия при нефритах и нефрозах – один из неблагоприятных прогностических признаков. Клинические проявления гиперфосфатемии обусловлены гипокальциемией и эктопической кальцификацией мягких тканей (включая почки). Хроническая гиперфосфатемия способствует развитию почечной остео дистрофии.

Референтные величины выделения неорганического фосфора с мочой составляют 12,9–42,0 ммоль/сут. Механизмы повышенного выделения фосфора с мочой следующие: фосфатурия почечного происхождения обусловлена нарушением реабсорции фосфора в проксимальных канальцах почек (фосфатный диабет), фосфатурия внепочечного происхождения – первичной гиперфункцией паращитовидных желез, злокачественными опухолями костей с повышенным остеолизом.

5. Скорость клубочковой фильтрации

5.1. Проба Реберга–Тареева

Проба Реберга–Тареева позволяет судить о клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции в почках. Проба основана на том, что креатинин фильтруется только клубочками, практически не реабсорбируется и секретируется канальцами в незначительном количестве. Схема мочеобразования указана на рис. 1.

Порядок проведения пробы следующий: 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 периода времени берут кровь из вены. Определяют концентрацию креатинина в крови и моче, собранной за 2 ч. Рассчитывают коэффициент очищения ($K_{оч}$) или клиренс эндогенного креатинина:

$$K_{оч} = (M/Пл) \times Д \text{ (мл/мин)} \times (1,73 \text{ м}^2/\text{S м}^2),$$

где M – концентрация креатинина в моче, $Пл$ – концентрация креатинина в плазме, $Д$ – минутный диурез в мл/мин (равен количеству мочи, выделенной за 2 ч (мл), деленному на 120 мин), $1,73 \text{ м}^2$ – площадь поверхности тела взрослого человека, S м^2 – площадь поверхности тела пациента, $K_{оч}$ выражает СКФ.

Для определения СКФ можно исследовать мочу, собранную за сутки. Пациент собирает мочу в течение 24 ч при обычном питьевом режиме (1,5–2,0 л жидкости в сутки). Первая утренняя порция мочи не учитывается, но отмечается время ее выведения. С этого момента моча собирается в одну емкость на протяжении суток.

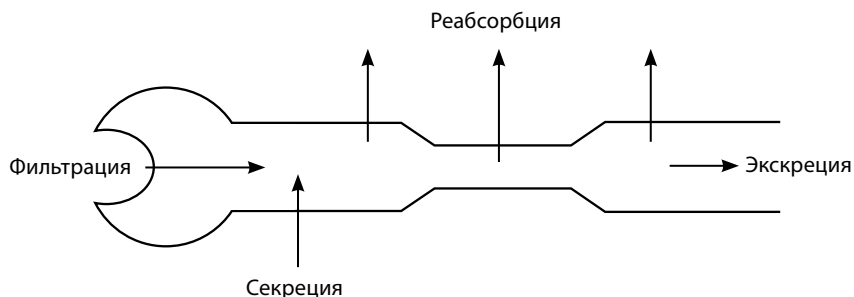


Рис. 1. Механизм мочеобразования (схема)

Хранить емкость следует в прохладном месте. Последний сбор мочи производится на следующее утро в отмеченное накануне время. Моча перемешивается, измеряется ее общее количество, в лабораторию для определения концентрации креатинина достаточно направить 100 мл. В этот же день определяется концентрация креатинина в крови.

Стоит отметить, что классическая проба Реберга – Тареева применяется в настоящее время редко.

В норме СКФ составляет 95 ± 20 мл/мин у женщин и 120 ± 25 мл/мин у мужчин.

Скорость клубочковой фильтрации – чувствительный показатель функционального состояния почек, ее снижение считают одним из ранних симптомов нарушения функции почек. Уменьшение СКФ, как правило, наступает значительно раньше, чем снижение концентрационной функции почек и рост азотемии. При первичных клубочковых поражениях недостаточность концентрационной функции почек выявляют при резком снижении СКФ (приблизительно на 40–50 %).

При хронических заболеваниях, поражающих преимущественно дистальный отдел канальцев почек, СКФ уменьшается позднее, чем концентрационная функция канальцев. Определяя клиренс креатинина, следует помнить, что при его высоком уровне в крови будут получены необоснованно завышенные значения СКФ.

На СКФ оказывают влияние экстраренальные факторы. Так, СКФ снижается при сердечной и сосудистой недостаточности, обильной диарее и рвоте, гипотиреозе, механическом затруднении оттока мочи, поражении печени.

Стойкое падение СКФ до 40 мл/мин при хронической почечной патологии указывает на выраженную почечную недостаточность, падение до 15–5 мл/мин – на развитие терминальной ХПН.

Канальцевую реабсорпцию (КР) рассчитывают по разнице между клубочковой фильтрацией и минутным диурезом (Д) и вычисляют в процентах к клубочковой фильтрации по формуле:

$$КР = [(СКФ - Д)/СКФ] \times 100.$$

В норме канальцевая реабсорбция колеблется от 95 до 99 % клубочкового филтраты. Наибольшее снижение канальцевой реабсорбции наблюдают у больных сахарным диабетом.

Значение СКФ является лабораторным критерием для определения стадии хронической болезни почек (ХБП) (табл. 6).

Хроническая болезнь почек устанавливается при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или наличии маркеров повреждения почек, выявляемых в течение 3 мес и более.

Таблица 6. Стадии ХБП

Стадии	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)*
I	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90
II	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60–89
III	Снижение СКФ средней степени	30–59
IV	Тяжелое снижение СКФ	15–29
V	Почечная недостаточность	<15

*1,73 м² – Площадь поверхности тела взрослого человека.

5.2. Вычисления СКФ по концентрации креатинина

Скорость клубочковой фильтрации можно оценивать только по концентрации креатинина в плазме крови, не проводя анализ суточной мочи. Для этого используют специальные формулы. Эта методика в большинстве учреждений пришла на смену классической пробе Реберга – Тареева.

Формула CKD–EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) рекомендуется в настоящее время к применению для взрослых людей 18–70 лет как наиболее точный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки СКФ:

$$\text{СКФ} = a \times (\text{креатинин крови (мг/дл)} / b) c \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

- a – переменная, имеющая следующие значения: чернокожие: женщины = 166, мужчины = 164; белые/представители других рас: женщины = 144, мужчины = 141;
- b: женщины = 0,7; мужчины = 0,9;
- c: у женщин: уровень креатинина в крови ≤0,7 мг/дл = –0,329; >0,7 мг/дл = –1,209; у мужчин: уровень креатинина в крови ≤0,7 мг/дл = –0,411; > 0,7 мг/дл = –1,209.

Расчет СКФ по уровню креатинина крови ориентирован на условного «среднестатистического» пациента и неприемлем в следующих случаях: размеры тела и мышечная масса пациента резко отклоняются от средних величин (культуристы, пациенты с ампутацией конечностей); выраженное истощение или ожирение (индекс массы тела <15 и >40 кг/м²); беременность; миодистрофия; паралич/парез конечностей; вегетарианская диета; быстрое снижение функции почек (острый нефротический синдром); оценка нефротоксичности препаратов; состояние после трансплантации почки; принятие решения о заместительной почечной терапии.

Сывороточный креатинин не всегда чувствителен при легкой и средней степени нарушения почечной функции. Недостатки креатинина как маркера СКФ:

- уровень креатинина варьирует с возрастом, полом, уровнем метаболизма в мышечной ткани, принимаемыми медикаментами, водно-солевым обменом;
- у креатинина как маркера есть «слепая зона» – 40–90 мл/мин/1,73 м², – в этом диапазоне нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ;
- повышение креатинина начинается только после снижения СКФ до 50 %, ранних стадий снижения СКФ креатинин «не видит»;
- уровень креатинина относительно инерционен: его стационарный уровень устанавливается только через 2–3 дня после наступления ОПН.

5.3. Вычисления скорости клубочковой фильтрации по концентрации цистатина С

Цистатин С – белок, ингибитор протеазы, производится ядерными клетками с константной скоростью, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, реабсорбируется и подвергается метаболизму в проксимальном канальце. Цистатин С – наиболее надежный индикатор сохранности почечной функции, являющийся чувствительным показателем понижения СКФ и эффективным маркером для раннего выявления почечной недостаточности даже при нормальном уровне креатинина. Концентрация его в сыворотке крови зависит от СКФ. В сравнении с креатинином цистатин С является более точным маркером СКФ для пациентов со II–V стадиями ХБП, пожилых (>65 лет), пациентов с диабетом 2-го типа с ХБП, после трансплантации почки, после спинальной травмы, пациентов с циррозом печени, детей.

Для расчета СКФ по цистатину С в ежедневной клинической практике рекомендована формула:

$$\text{СКФ} = 100 \times 1 / \text{цистатин С (мг/л)}$$

В лабораторной диагностике применяют также экзогенные маркеры для определения СКФ: инулин («золотой стандарт»), йогексол, радиоизотопы (⁵¹CrEDTA (⁵¹CrEDTA (⁵¹Хром-EDTA), ^{99m}Tc(Технеций)ДТПА, ¹²⁵I-иотламат)), но эти техники используются редко.

6. Биомаркеры повреждения почек

С учетом непрерывного роста заболеваний, в развитии которых отмечается острое или постепенное/бессимптомное структурное повреждение почек, возникает необходимость ранней и точной диагностики данных состояний. В настоящее время в клинической лаборатории появляются маркеры, способные сообщить сроки, уровни и степень тяжести повреждения нефрона, что открывает широкие перспективы их использования в практике.

Воспаление может сопровождаться снижением локального кровотока во внешнем мозговом слое почек с неблагоприятными последствиями для функции и жизнеспособности канальцев, при этом в состоянии «стресса» клетки почечных канальцев, как и многие другие в организме, синтезируют и выделяют провоспалительные цитокины. Рост их уровня в плазме крови сопровождается повреждениями любых тканей и органов, в том числе и почек. Среди цитокинов можно выделить молекулы, рассматриваемые в качестве потенциальных маркеров почечного повреждения.

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) секретируется и почти полностью расщепляется в проксимальных канальцах почек, – при их повреждении он попадает в мочу и может быть обнаружен в ней. Уровень ИЛ-18 в моче значительно повышается у пациентов с установленным острым повреждением почек (ОПП), в отличие от инфекции мочевыводящих путей, хронических заболеваний почек, нефротического синдрома или преренальной азотемии. Повышение уровня ИЛ-18 в моче позволяет констатировать развитие ОПП за 24 ч до подъема уровня креатинина в сыворотке и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии. Снижение СКФ наряду с ростом уровня ИЛ-18 сопровождается также возрастанием концентрации ИЛ-8 и ИЛ-1 β в плазме крови.

КИМ-1 (kidney injury molecule-1 – молекула повреждения почек) – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа. Молекулы КИМ-1 не обнаруживаются в нормальных тканях почки, но экспрессируются на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения, при этом увеличение сывороточной концентрации КИМ-1 опережает рост уровней мочевины и креатинина. Концентрация КИМ-1 в моче увеличивается даже при небольшом повреждении почек (включая действие нефротоксичных веществ), что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. КИМ-1 считается перспективным маркером для ранней диагностики ОПН. У пациентов с установленным ОПП рост уровня КИМ-1 в моче позволяет предсказать развитие неблагоприятных клинических исходов, включая потребность в диализе и смертность. Кроме того, мочевиная концентрация КИМ-1 увеличивается при ряде хронических заболеваний почек.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) – белок с молекулярной массой 25 кДа, образующийся во всех клетках организма, его синтез возрастает при попадании клеток в «стрессовые» условия. Биологическая значимость *NGAL* состоит в связывании ионов железа и торможении размножения микроорганизмов в очаге повреждения, угнетении процессов апоптоза и стимуляции пролиферативного и репаративного ответа клеток. Из плазмы крови *NGAL* свободно фильтруется в клубочках почек, а далее в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза и расщепляется. В связи с этим экскреция с мочой плазменного *NGAL* может иметь место только при повреждении проксимальных канальцев почки, ведущем к снижению реабсорбции липокалина и, что важнее, увеличению синтеза *NGAL* в клетках самих канальцев. Кроме того, при ОПН обнаружена экспрессия мРНК *NGAL* в дистальных отделах нефрона: в восходящей ветви петли Генле и собирательных трубочках, а также в отдаленных органах. Ген *NGAL* в клетках почек – один из наиболее активируемых вскоре после острой травмы, ишемического или токсического повреждения органа.

Уровень *NGAL* в моче и сыворотке крови коррелирует с уровнем креатинина крови и данными гистологического анализа изменений почечных структур у пациентов с ОПН. Так, концентрация *NGAL* в моче у пациентов с прerenальной ОПН оказывается существенно выше, чем у пациентов без ОПН, несмотря на отсутствие гистологических признаков структурных повреждений канальцев. Тяжелая форма ОПН ассоциирована с диффузным повреждением почечных канальцев (некроз), и маркеры повреждения дистальных почечных канальцев могут быть информативными для обнаружения и этого вида патологии.

У некоторых пациентов при нормальном плазменном уровне креатинина рост концентрации *NGAL* способен указывать на субклиническое ОПП и быть индикатором повышенного риска неблагоприятного исхода. Примерно у 20 % больных с ранним повышением концентрации *NGAL* вообще не отмечается роста уровня креатинина. Важно отметить, что в этой подгруппе «*NGAL*-позитивных-креатинин-негативных» пациентов существенно увеличен риск неблагоприятных клинических исходов, включая смертность от всех причин, потребность в диализе, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и длительность госпитализации в целом.

NGAL мочи также рассматривается в качестве маркера ХБП и ее тяжести. При ХБП/ХПН повышение уровня *NGAL* в моче достоверно коррелирует с ростом концентрации сывороточного креатинина, степенью снижения СКФ и выраженностью протеинурии. Согласно данным литературы, у пациентов с диабетической нефропатией уровни *NGAL* в моче были значительно выше по сравнению с контрольной группой. *NGAL* мочи может также служить ранним маркером почечной травмы у пациентов

с IgA-нефропатией, гипертонической нефропатией, волчаночным нефритом и инфекцией мочевыводящих путей, но уровни NGAL в подобных ситуациях оказываются значительно более низкими по сравнению с обычно определяемыми при ОПП.

Недавнее серийное исследование NGAL мочи после трансплантации почек умерших доноров показало, что повышение уровня NGAL предсказывает отторжение трансплантата даже у пациентов с хорошим диурезом и снижающимся уровнем креатинина сыворотки. У детей с гемолитико-уремическим синдромом измерение уровня NGAL в моче позволило с высокой чувствительностью обнаруживать тяжелое ОПП и предсказывать необходимость диализа. Серийные измерения нескольких мочевых биомаркеров после кардиохирургических вмешательств в педиатрии показали определенную последовательность повышения их уровня при ОПП: спустя 2–4 ч после начала искусственного кровообращения – NGAL и L-белок, связывающий жирные кислоты, через 6–12 ч после операции – KIM-1 и ИЛ-18.

Следует, однако, отметить, что концентрация NGAL в моче сильно варьирует и зависит от клинических условий, ведущих к повреждению ткани почек (хронические заболевания почек, гипертония, системные инфекции, воспалительные заболевания, анемия, гипоксия, злокачественные опухоли и др.). Информативность анализа NGAL мочи снижается при диагностике ОПП у пациентов с уже существующими заболеваниями почек и при СКФ <60 мл/мин.

Уромодулин (uromodulin, Tamm – Horsfall glycoprotein, протеин Тамма – Хорсфалла) – гликопротеин семейства иммуноглобулинов с молекулярной массой 85 кДа, продуцируемый толстым восходящим отделом петли Генле и начальной частью извитого дистального канальца. Является одним из основных белков мочи здорового человека. Предполагается, что этот белок участвует в формировании почечных камней, развитии нефропатии при миеломной болезни, местной иммунологической защите и в модуляции системных иммунных реакций. При исследовании почечных аллотрансплантатов после их острого отторжения экстратубулярный уромодулин был выявлен более чем у 2/3 пациентов. Скорость мочевой экскреции его коррелирует с СКФ, но механизмы этой взаимосвязи неизвестны, так как уромодулин в клубочках не фильтруется. Действует этот белок как защитный фактор против почечных инфекций, индуцируемых уропатогенами.

β2-микроглобулин (β2-МГ) – белок с молекулярной массой 12 кДа, является частью легкой цепи мембраносвязанных HLA-антигенов. Небольшой размер позволяет β2-МГ проходить через мембрану клубочков, после чего он почти полностью поглощается в проксимальных канальцах. При патологии клубочков замедляется скорость фильтрации β2-МГ, поэтому его концентрация увеличивается в крови и уменьшается в моче. При повреждении канальцев уменьшается количество реабсорбированного β2-МГ, поэтому его уровень в моче растет, а в крови падает. Чувствительность анализа

мочевого β 2-МГ в отношении прогноза отторжения почечного трансплантата – 83,3 %, специфичность – 80 %, β 2-МГ неустойчив в кислой среде, поэтому уровень pH мочи должен быть доведен до нейтрального сразу после сбора.

CYR61 (обогащенный цистеином ангиогенный индуктор 61) – белок, связанный с внеклеточным матриксом и играющий важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации, экспрессии генов, дифференцировке и выживании клеток после повреждения. Синтез *CYR61* в проксимальных канальцах начинается в течение 1 ч после эпизода ишемии, достигает максимума через 4–8 ч и остается повышенным по крайней мере 24 ч. Впоследствии, несмотря на прогрессирование ОПП, уровень мочевого *CYR61* снижается.

Кластерин (Clusterin, apolipoprotein J) – димерный гликопротеин, недавно квалифицированный как потенциальный биомаркер канальцевой травмы. Кластерин подавляет апоптоз и участвует в агрегации клеток. В здоровых почках мРНК кластерина не обнаруживается. Его экспрессия возрастает после нефрэктомии, односторонней обструкции мочеточника, почечной ишемии-реперфузии и при воздействии нефротоксических веществ.

J.S. Ozer и соавт. (2010 г.) обнаружили, что повышенный уровень мочевого кластерина и KIM-1 сохраняется и во время регенерации почечных структур. Определение мочевого экскреции кластерина полезно как при мониторинге длительного повреждения почек, так и в последующем (в периоде восстановления). Однако не наблюдалось роста концентрации кластерина при нефротоксининдуцированном ОПП вплоть до 5-х суток повреждения.

Белок теплового шока (HSP72). При ОПП активируются клеточные механизмы, помогающие восстановить нарушенный гомеостаз. Одним из таких компенсаторных механизмов является выработка HSP72. Продукция HSP72 в ответ на клеточный стресс резко возрастает, составляя до 15 % общего клеточного белка. В нескольких исследованиях было показано, что синтез HSP72 в клетках почечных канальцев усиливается после их ишемического и токсического повреждения. Мочевой HSP72 может быть надежным ранним биомаркером ОПП, обладая достаточной чувствительностью для стратификации тяжести травмы канальцев почек и мониторинга их восстановления после ОПП. Увеличение концентрации HSP72 в моче у пациентов с ОПП развивается за 48 ч до повышения сывороточного уровня креатинина. Мочевой уровень HSP72 значительно возрастал в эксперименте после ОПП, индуцированного 10-минутной ишемией почек, и дополнительно повышался по мере увеличения времени пережатия почечной артерии. Следовательно, индукция этого белка в почках пропорциональна степени повреждения их ткани. Количество HSP72 в моче также отражало степень повреждения почечных канальцев в периоды реперфузии и регенерации.

Ретинолсвязывающий белок (РСБ) – низкомолекулярный (21 кДа) белок-липокалин, который является основным переносчиком и депо витамина А в крови, помогая организму адаптироваться к колебаниям поступления ретинола с пищей. РСБ в моче может быть перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек, пригодным для неинвазивной диагностики и мониторинга этой патологии. РСБ может также использоваться в качестве раннего маркера дисфункции трансплантата после пересадки почки. Уровень РСБ мочи значительно повышается при гипертонической нефропатии. В качестве индикатора ранней почечной травмы мочевого РСБ более чувствителен, чем сывороточный креатинин и мочевины.

L-тип белка (Liver, печеночный), связывающий жирные кислоты (L-FABP), в основном экспрессируется в тканях с активным метаболизмом жирных кислот. Его основная функция – участие во внутриклеточном транспорте длинноцепочечных жирных кислот, подвергающихся затем β -окислению в митохондриях. L-FABP почти не обнаруживается в моче здорового человека, но его экскреция значительно возрастает при ишемии. Повышенная экспрессия L-FABP в клетках канальцев и его выделение с мочой были описаны на животных моделях ОПП.

В клинических исследованиях установлена роль мочевого L-FABP как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и ОПН. Уровень L-FABP в моче значительно возрастал у пациентов с потребностью в заместительной почечной терапии или перед смертью. При септическом шоке и ОПП мочевого L-FABP при поступлении был значительно выше у пациентов, которые впоследствии погибли. Концентрации L-FABP, NGAL, ИЛ-18, N-ацетилглюкозаминидазы (NAG) и альбумина у пациентов с преренальной ОПН были существенно выше, чем у пациентов без ОПН, несмотря на отсутствие гистологических признаков структурных повреждений при микроскопии. Уровень мочевого L-FABP повышается при установленном ОПП различной этиологии, в том числе остром некрозе канальцев, сепсисе и введении нефротоксинов.

Глутатион-S-трансфераза (GST и N-ацетилглюкозаминидаза (NAG)). Острая травма почек может привести к увеличению активности этих ферментов в моче в связи с цитолизом – утечкой из клеток из-за разрушения мембран и компенсаторным увеличением синтеза. GST – фермент детоксикации, присутствующий в почках в виде различных изоформ. Иммуногистохимические исследования показали, что основной изоформой в проксимальных канальцах является α -GST, в дистальных – π -GST. В норме эти ферменты в моче, как правило, не выявляются. Экскреция изоформ GST была предложена в качестве маркера поражения почечных канальцев в целом, а также для получения информации о преимущественном повреждении отделов нефрона. Установлена диагностическая значимость π -GST мочи как раннего маркера тяжелой ОПН. Выявлено также, что α -GST мочи может быть полезной в качестве потенциального маркера ОПП, в частности, после операции на сердце, более того, ее активность

помогала предсказывать ОПП на предоперационном этапе. Однако оценка повышения уровня α -GST сложна, поскольку обнаруженные изменения этого биомаркера в ответ на травму проксимальных канальцев и собирательных трубочек разнонаправлены (увеличение и уменьшение соответственно), что затрудняет интерпретацию данных.

NAG – лизосомальный фермент с молекулярной массой >130 кДа, локализованный главным образом в почечных канальцах. Он не фильтруется в клубочках и, следовательно, в моче имеет исключительно канальцевое происхождение. NAG является потенциальным биомаркером ОПП, его тяжести и исходов. Повышение активности/количества NAG в моче указывает на повреждение канальцев, но может также отражать высвобождение лизосомальных ферментов без разрушения клеток. Активность NAG в моче увеличивается при повреждении клеток проксимальных канальцев вследствие клубочковой протеинурии, гипергликемии, почечнокаменной болезни, интерстициального нефрита, отторжения трансплантата или действия нефротоксичных агентов.

Новые биомаркеры способны стать более чувствительными средствами для обнаружения ОПП, чем предлагают существующие подходы. Клиническое обследование больного может включать использование различных панелей биомаркеров, каждая из которых информирует о клубочковой и/или канальцевой дисфункции либо интерстициальном повреждении почек. В некоторых случаях биомаркеры помогают обнаружить умеренную почечную патологию, которая в настоящее время часто остается незамеченной.

7. Диагностика нарушений гемостаза и клиническая практика

Коагулограмма – совокупность лабораторных тестов, направленных на диагностику состояния системы гемостаза.

Гемостаз – совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостность кровеносных сосудов. Гемостаз – результат взаимодействия факторов, индуцирующих свертывание крови, и факторов, препятствующих его развитию. Последние условно объединяют в фибринолитическую (плазминовую) систему.

В свертывании крови различают 2 звена: клеточный (сосудисто-тромбоцитарный) и плазменный (коагуляционный) гемостаз. Схема представлена на рис. 2.

Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (их взаимодействие с чужеродной поверхностью, в том числе с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз. Для оценки состояния данного звена гемостаза в лаборатории используют исследования агрегации тромбоцитов с различными индукторами. Подобные методы применяются при диагностике наследственных и приобретенных тромбоцитопатий.

Плазменный (коагуляционный) гемостаз представляет собой каскад реакций с участием факторов свертывания крови, завершающийся процессом образования фибрина. Образовавшийся фибрин подвергается далее разрушению под влиянием плазмينا (фибринолиз). Процесс плазменного гемостаза делится на 3 фазы (звена):

I – образование протромбиназы (без участия тканевого тромбопластина – внутренний путь; с участием – внешний);

II – образование тромбина;

III – образование фибрина.

Исследование системы гемостаза в клинической практике имеет следующие цели:

- диагностика нарушений системы гемостаза;
- выяснение риска оперативного вмешательства при выявленных нарушениях в системе гемостаза;
- проведение контроля за лечением антикоагулянтами прямого и непрямого действия, а также тромболитической терапией (классификация антитромботических средств представлена в табл. 7).

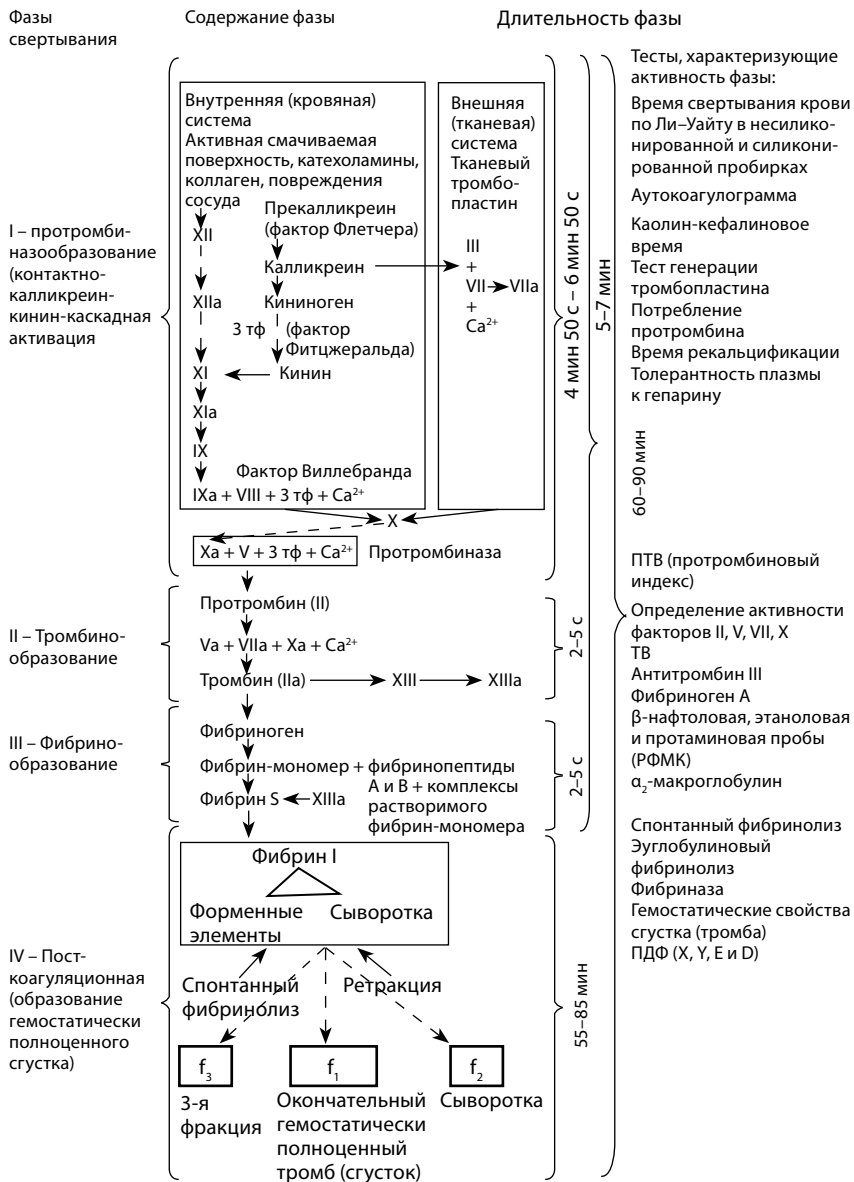


Рис. 2. Схема свертывания крови (по Е.П. Иванову, 1979, 1980)

Примечание. Стрелки сплошные – активирующее действие, пунктирные – превращение факторов в активную форму; ПТВ – протромбиновое время; РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс; ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина.

Таблица 7. Классификация антитромботических средств

Антикоагулянты	Антиагреганты	Фибринолитики
<p>1. Прямого действия: зависимые от антитромбина III гепарины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нефракционный (кальципарин, гепарин натрия); • низкомолекулярные (эноксапарин (клексан), надропарин (фраксипарин), дальтепарин (фрагмин)); • не зависимые от антитромбина III блокаторы активного центра тромбина (сулодексид (Вессел Дуэ Ф)); • комплексоны Ca²⁺ (натрия цитрат) <p>2. Непрямого действия: ингибиторы синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания (кумарины (варфарин, синкумар, пелентан), фенилиндандионы (фенилин))</p> <p>3. Новые оральные антикоагулянты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • прямые ингибиторы тромбина (дабигатран); • прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) 	<p>1. Ингибиторы тромбоксановой системы: ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота).</p> <p>2. Блокаторы аденозиндифосфат-рецепторов тромбоцитов: тиклопидин, клопидогрел (плавикс), тикагрепор (брилнта)</p>	<p>1. Прямого действия: фибринолизин (активированный <i>in vitro</i> плазминоген).</p> <p>2. Непрямого действия: (активаторы эндогенного плазминогена)</p> <ul style="list-style-type: none"> • I поколения: стрептолизаза, стрептодеказа, урокиназа; • II поколения: алтеплаза; • рекомбинантные: проурокиназа и стафилокиназа

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза является одной из самых дорогостоящих в лабораторной практике. Выполнение всех возможных тестов для уточнения характера нарушений для всех пациентов – практически нереальная задача. Поэтому чрезвычайно важно соблюдать этапность проведения тестов, исходить из клинических данных и анамнеза пациента. На I этапе для уточнения направленности нарушений необходимо провести тесты, отражающие состояние целых звеньев системы гемостаза.

Основные показатели коагулограммы:

- АЧТВ;
- ПТВ/Международное нормализованное отношение (МНО);
- ТВ.

Методы определения растворимых комплексов мономеров фибрина и продуктов дегградации фибрина: фибриноген, растворимые РФМК, D-димер.

7.1. Активированное частичное тромбопластиновое время

Активированное частичное тромбопластиновое время – показатель (тест), выявляющий исключительно плазменные дефекты внутреннего пути свертывания крови (I фазы плазменного гемостаза – образования протромбиназы). Референтные пределы: 25,1–36,5 с.

Укорочение АЧТВ наблюдается при гиперкоагуляционном синдроме, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови (фаза гиперкоагуляции).

Удлинение АЧТВ регистрируется при следующих состояниях:

- глубокая гипофибриногемия, лечение активаторами фибринолиза;
- лечение антикоагулянтами прямого действия;
- афибриногемия и гипофибриногемия, как врожденные, так и связанные с тяжелыми поражениями печени;
- ДВС-синдром (фаза гипокоагуляции);
- дефицит фактора VIII (гемофилия А), фактора IX (гемофилия В), факторов XI, XII (протромбиновое время (ПТВ) – норма);
- дефицит факторов II, V и X (одновременное удлинение АЧТВ и ПТВ).

При использовании терапевтических доз гепарина рекомендуемое удлинение АЧТВ в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальной плазмой. При лечебном применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) контроль дозирования не может быть осуществлен по АЧТВ, поскольку НМГ обладают преимущественно анти-Ха-действием.

7.2. Протромбиновое время. Международное нормализованное отношение

Протромбиновое время – тест для оценки внешнего каскада свертывания плазмы. Обычно ПТВ используется для определения активности фактора VII, контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами, при скрининге системы гемостаза, а также для количественного определения фибриногена в автоматических коагулометрах. Референтные значения ПТВ: 9,2–12,2 с.

Укорочение ПТВ регистрируется при следующих состояниях:

- последние недели беременности;

- прием пероральных контрацептивов;
- лечение концентратами факторов протромбинового комплекса.

Удлинение ПТВ возможно, если имеют место:

- дефицит или аномалия факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X) в случаях приема антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, синкумар, пелентан и др.);
- болезни печени и желчевыводящей системы;
- лечение нефракционированным гепарином (НФГ) (тест реагирует лишь на сравнительно высокие концентрации антикоагулянта, например от $\geq 0,5$ МЕ/мл крови);
- ДВС-синдром (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции);
- переливание реополиглокина, препаратов гидроксиэтилкрахмала;
- наличие в крови волчаночного антикоагулянта (возможно);
- дефект при получении крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

Для контроля антикоагулянтного эффекта при применении антикоагулянтов непрямого действия используется определение МНО. Расчет МНО по сравнению с ПТВ позволяет более точно подобрать дозу антикоагулянта и уменьшить риск кровотечений, связанных с его передозировкой. При определении МНО расчеты проводят в два этапа. На I этапе определяют протромбиновое отношение (ПО) по формуле: $ПО = ПТВ \text{ больного} / ПТВ \text{ контрольной нормальной плазмы}$. На II этапе ПО возводят в степень международного индекса чувствительности тромбопластина, который указывает в маркировке фирма-изготовитель.

Референтное значение МНО вне приема антикоагулянтов непрямого действия близко к 1,0 (0,7–1,3). Терапевтический диапазон МНО, как правило, находится в пределах 2,0–3,5. Рекомендуемая в настоящее время степень гипокоагуляции в единицах МНО при приеме антикоагулянтов непрямого действия отличается в зависимости от клинической ситуации.

В данной главе считаем целесообразным описать тактику антикоагулянтной терапии пациента, получающего антикоагулянт непрямого действия (ингибитор синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания), например варфарин, и нуждающегося в плановом хирургическом вмешательстве (с учетом значения МНО).

За 7 дней до операции терапию варфарином следует заменить назначением (НФГ) или НМГ в лечебных дозах. Хирургическое вмешательство можно безопасно проводить при значениях МНО $< 1,5$. Если, несмотря на отмену варфарина, сохраняется МНО $\geq 1,5$, то в течение 1–2 дней могут быть назначены небольшие дозы витамина К (2–3 мг, *per os*). После перенесенной операции рекомендуется возобновить лечение

варфарином по достижении адекватного гемостаза. Алгоритм обратного перевода пациента с терапии НФГ/НМГ на варфарин (антикоагулянт непрямого действия, ингибитор синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания) отражен в табл. 8.

Таблица 8. Алгоритм насыщения варфарином на фоне гепаринотерапии

МНО	Действие
	Назначить гепарин (НФГ или НМГ) + варфарин в дозе 5 мг; принимать в течение 2 дней
	На 3-й день измерить МНО
<1,8	Продолжить прием гепарина в лечебной дозе
	Увеличить дозу варфарина на 1/4 таблетки
	Через 1 день определить МНО
1,8–2,0	Продолжить прием гепарина в половинной лечебной дозе
	Дозу варфарина не менять
	На следующий день определить МНО
2,0–3,0	Отменить гепарин. Дозу варфарина не менять. Определить МНО через 1–2 дня. Далее – коррекция дозы под контролем МНО

7.3. Тромбиновое время

Тромбиновое время – тест, который характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, на него влияют концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина. Референсные значения ТВ: 18–24 с.

Укорочение ТВ отмечается при:

- гиперфибриногенемии (уровень фибриногена $\geq 6,0$ г/л);
- начальной (гиперкоагуляционной) фазе острого и подострого ДВС-синдрома.

Удлинение ТВ фиксируется при:

- гепаринотерапии обычным гепарином (тест реагирует на сравнительно низкие концентрации антикоагулянта, приблизительно от 0,05 МЕ/мл крови);
- гипофибриногенемии (уровень фибриногена $< 1,0$ г/л) в случае развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии (стрептокиназа,

актилизе и др.). В последнем случае конечный этап свертывания крови ингибируется продуктами деградации фибриногена и фибрина (фрагментами D и D-димеров);

- влиянии других ингибиторов полимеризации фибрин-мономера (парапротеины, миеломные белки и др.);
- при дефектах во время получения крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

7.4. Концентрация фибриногена в плазме

Количественное определение фибриногена по методу Клауса является базисным тестом исследования гемостаза. Образование фибрина и его стабилизация представляют собой финальный этап формирования тромба, при котором растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием тромбина и фактора XIII. Фибриноген – острофазный белок. Печень синтезирует 2–5 г фибриногена в день, время полувыведения фибриногена из крови составляет около 4 дней. Концентрация его может превышать 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе. Повышение уровня фибриногена в острой фазе (ОФ) воспаления, как правило, имеет транзиторный характер. У курящих людей уровень фибриногена в плазме крови несколько выше, чем у некурящих. К значительному росту фибриногена приводят заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром), коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит), пароксизмальная ночная гемоглобинурия, новообразования (рак легкого).

Определение уровня фибриногена – наиболее чувствительный тест для выявления бессимптомных стадий заболевания периферических артериальных сосудов. Референсные значения фибриногена: 2,75–3,65 г/л.

Снижение концентрации фибриногена:

- острый ДВС-синдром;
- заболевания печени;
- применение анаболических стероидов.

Повышение концентрации фибриногена:

- печеночная недостаточность, гепатиты;
- инфекционные, воспалительные и аутоиммунные процессы;
- подострый и хронический ДВС-синдром;
- нормально протекающая беременность;
- миеломная болезнь;
- системные васкулиты.

7.5. D-димеры

D-димеры – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков. Применяется для оценки тромботического риска, мониторинга тромболитической терапии. Определение D-димеров проводится иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител, иммунодиффузии, методом турбидиметрии, латекс-агглютинации. Во всех методах исследования используются моноклональные антитела к эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина плазмином. Этих эпитопов нет на фибриногене и РФМК, поэтому D-димеры – показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется именно фибрин, а не фибриноген или фибрин-мономер. Поскольку эти антитела не взаимодействуют с фибриногеном, исследования могут проводиться как в плазме, так и в сыворотке. На определение D-димеров практически не оказывают влияние техника взятия крови, примесь тромбоцитов, не требуется использования ингибиторов для подавления других факторов. Референсные значения D-димера: 33,5–727,5 нг/мл.

Повышение уровня D-димеров в крови определяется при возникновении венозных тромбозов, атеротромбозе, тромбоэмболиях, ДВС-синдроме, после операций, особенно при большом операционном поле, при других состояниях с повышенным образованием фибрина, инфекционно-воспалительных процессах, наличии ревматоидного фактора, онкологической патологии. D-димеры достаточно долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет >24 ч, повышение D-димеров может персистировать в течение нескольких недель после острого тромбоза. На содержание D-димеров влияют такие факторы, как величина тромба, время от начала клинических проявлений до назначения антикоагулянтной терапии, прием антикоагулянтов, на фоне которых уровень D-димеров постоянно снижается. Поэтому более важной для исключения диагноза тромбоза является отрицательная диагностическая значимость теста. Причем для разных методов определения D-димеров отрицательная диагностическая значимость колеблется в пределах 78–100 %, она выше у более чувствительных методов, что характерно для иммуноферментного анализа.

7.6. Растворимые фибрин-мономерные комплексы

При ряде форм патологий, характеризующихся активацией свертывания крови (ДВС, тромбозы, тромбофилии), происходит расширение пула фибриноге-

на, в результате чего увеличивается количество РФМК. Возможно не только качественное, но и количественное определение РФМК. Гепаринотерапия с содержанием гепарина в плазме крови до концентрации 10 ед/мл не влияет на результаты теста.

Референсные значения (РФМК по ортофенантролиновому тесту) – до 4,0 мг %.

Повышение:

- активация внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, тромбоз глубоких вен, эмболии легочной артерии);
- возможно при лечении антикоагулянтами;
- физический и психологический стрессы;
- нормально протекающая беременность;
- период новорожденности.

В завершение описания тестов, характеризующих состояние гемостаза, на наш взгляд, следует упомянуть о рекомендациях по получению проб крови для исследования гемостаза.

При оценке эффектов, вызванных введением низких доз гепарина (1 инъекция в сутки), забор крови должен осуществляться через 3 ч после инъекции. При гепаринотерапии высокими дозами (2 инъекции в сутки) забор крови нужно выполнять непосредственно перед инъекцией гепарина. Если гепаринотерапия проводится с лечебной, а не профилактической целью, образцы крови у пациента целесообразно получать до инъекции гепарина.

У пациентов, перенесших тромбоэмболические осложнения, исследования гемостаза по возможности необходимо выполнять спустя 3 мес после последнего эпизода тромбоэмболии.

7.7. Тромбоэластограмма

Для оценки общего состояния гемостаза существуют методы графической регистрации процессов коагуляции: тромбоэластография (ТЭГ) и тромбоэластометрия (ТЭМ). Основная суть этих методов – оценка гемостаза посредством интегрального характера. Эта методика способна показать результаты работы системы коагуляции, тромбоцитов, также она оценивает работу системы фибринолиза и антисвертывающих механизмов. Информация получается лишь на основании плотности сгустка. Врачи широко применяют такой способ оценки нарушений гемостаза для коррекции лечения. ТЭМ отличается от ТЭГ использованием компьютерного анализа и активаторов свертывания крови.

Принцип метода основан на вовлечении в колебательное движение подвижных юветы или штифта полимеризованным фибрином (рис. 3).

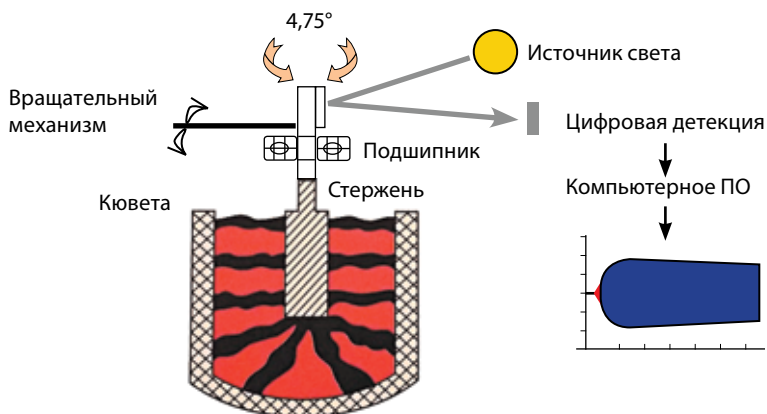


Рис. 3. Метод детекции в ТЭМ

В зависимости от количества фибрина, степени его полимеризации, активности тромбоцитов, наличия гиперфибринолиза на термобумаге или компьютере изображается кривая в координатах амплитуда – время. В современных приборах компьютерная обработка кривой позволяет вычислить ряд необходимых показателей (табл. 9, рис. 4).

Таблица 9. Стандартные параметры ТЭГ и ТЭМ

Параметр	Аббревиатура	Значение
Время начала коагуляции, с	CT (r) – clotting time	Время от начала анализа до образования тромбина. Амплитуда 2 мм. Этот параметр зависит от многих факторов, в частности, от активности противосвертывающей системы, ингибиторов свертывания
Время формирования сгустка, с	CFT (k) – Clot formation time	Время от амплитуды 2–20 мм. Кинетика образования стойкого сгустка из тромбоцитов и фибрина. Этот параметр отображает полимеризацию фибрина, работу фибринстабилизирующего фактора, фиксацию тромба тромбоцитами и другими форменными элементами
Угол α	Alpha	Касательная к кривой в точке 2 мм. Скорость формирования сгустка

Параметр	Аббревиатура	Значение
Максимальная амплитуда, мм	MCF (MA)	Механические свойства сгустка на максимуме свертывания. Указывает на плотность тромба
Максимальный лизис	ML–Maximum lysis	Отображается, когда сгусток начинает свое растворение. Измеряется снижение его плотности относительно максимума. Измеряется в процентах. Зависит от степени активности и адекватности работы системы противосвертывания, фибринолиза, позволяя изучать и эту систему

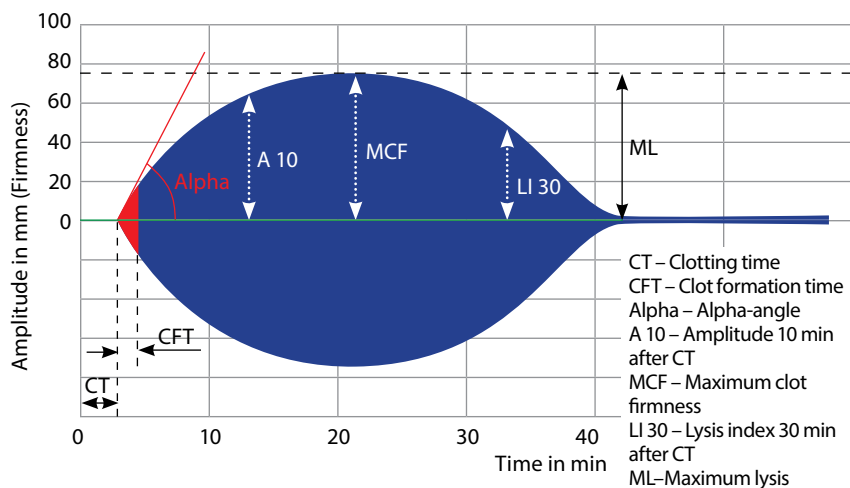
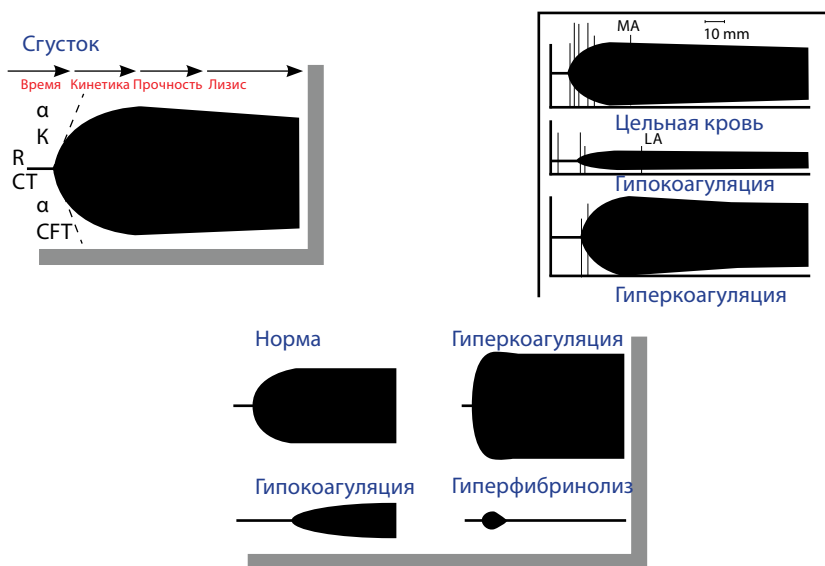


Рис. 4. Изображение и параметры ТЭМ

Забор биологического материала осуществляется в утренние часы. Важно, чтобы пациент был натощак, поскольку это позволяет получить более точные результаты.

Методы ТЭГ и ТЭМ помогают получить информацию о текущем состоянии всех основных процессов гемостаза. Они позволяют качественно и полуколичественно охарактеризовать процесс образования сгустка, его механические характеристики, плотность, стабильность и процесс фибринолиза. Оценка результатов происходит на основании референсных значений. Возможные графики ТЭГ при различных состояниях представлены на рис. 5.



Куликов А.В.

Рис. 5. Различные варианты ТЭГ

Оценка процесса формирования сгустка может быть проведена уже через 10 мин от момента начала исследования. Таким образом, ТЭГ дает возможность проанализировать физические характеристики сгустка крови, динамичность гемостаза, а также обнаружить гиперфибринолиз (избыток фермента плазима, указывающий на повышенный риск кровотечений) и гипофибринолиз (склонность к повышенному тромбообразованию). Нормы ТЭГ и отклонения приведены в табл. 10.

Таблица 10. Нормы ТЭГ и отклонения

Параметр	Референсные значения	Выше	Ниже
r	9–14 мин	Гипокоагуляция, геморрагические нарушения и гемостазиопатии	Гиперкоагуляция, тромбофилические состояния
k	5–8 мин		
MA	50 мм	Гиперкоагуляция	Гипокоагуляция, геморрагические нарушения и гемостазиопатии

Несмотря на высокую диагностическую ценность результатов, метод ТЭГ считается неточным, так как позволяет получить приблизительную картину гемостаза, но не дает однозначного ответа о патологиях, ставших причиной отклонений. Чтобы поставить окончательный диагноз, результаты ТЭГ должны рассматриваться в комплексе с другими данными, полученными в ходе диагностических мероприятий. Значимым достоинством ТЭГ является возможность исследования цельной крови, что позволяет экономить время, необходимое при неотложных состояниях.

8. Сепсис и синдром системного воспалительного ответа

Статистика случаев сепсиса во всем мире неуклонно растет. Одна из основных причин этой удручающей картины – трудность диагностики данного состояния: необходимость получения точного ответа в ограниченный временной интервал.

Важно отличать друг от друга локальную инфекцию, инфекцию генерализованную и синдром системного воспалительного ответа (ССВО), с инфекциями не связанный. Чем ССВО отличается от сепсиса и септического шока?

Отметим, ССВО диагностируется при наличии минимум 2 признаков из 4 следующих:

- количество лейкоцитов в крови $>12\,000$ или <4000 в 1 мкл либо относительное количество их незрелых форм $>10\%$;
- частота сердечных сокращений >90 уд/мин;
- частота дыхательных движений >20 в минуту;
- температура тела >38 или <36 °C

Возможные причины ССВО: тяжелые травмы, хирургическое вмешательство и его осложнения, ожоги, острый панкреатит, иммунодефицит (в частности, СПИД), недостаточность адреналина, легочная эмболия, осложненная аневризма аорты, передозировка лекарственных препаратов.

Осложнениями ССВО могут быть полиорганная недостаточность или дисфункция, гипотензия, связанная с дилатацией сосудов, гиповолемический шок.

Сепсис – инфекция в сочетании с ССВО (подтвержденная, например, результатами микробиологических посевов).

Тяжелый сепсис – сепсис в сочетании с множественной органной дисфункцией: гипоперфузия либо гипотензия (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивает – лактоацидозом, олигурией или нарушением сознания).

Септический шок – вызванная сепсисом гипотензия, имеющая место в отсутствие кровотечения при стабильном объеме циркулирующей крови.

При поступлении больного с признаками ССВО необходимо срочно установить, связан ли последний с инфекцией. От точности и скорости такой дифференциальной диагностики будут зависеть стратегия лечения и в конечном счете – жизнь больного.

При воспалении в крови изменяется содержание белков ответа ОФ. К белкам ОФ, имеющим наибольшее клиническое значение, относят те, концентрация которых

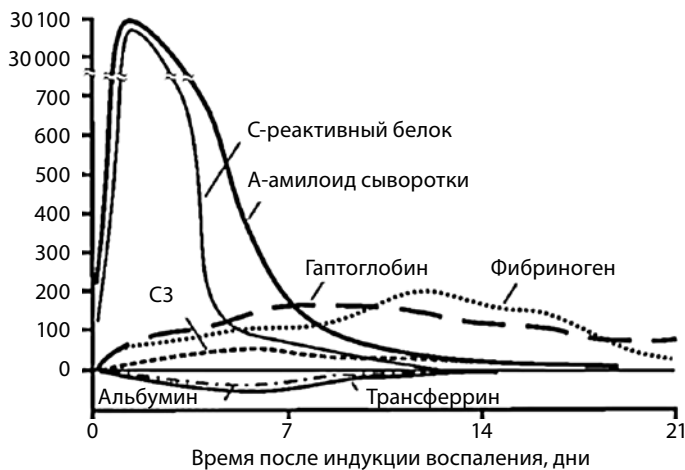


Рис. 6. Изменения концентрации белков ОФ при умеренном воспалении

повышается на $\geq 25\%$ в первые 7 сут после воспаления (рис. 6). В ОФ входят около 30 белков плазмы крови, синтезирующихся в печени. Их концентрация зависит от стадии заболевания и/или от масштабов повреждений (отсюда ценность тестов на белки ОФ для диагностики воспалительного ответа). Синтез белков ОФ индуцируется и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилотоксины и глюкокортикоиды.

Особенностями большинства белков ОФ являются неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с тяжестью заболевания и его стадией. Это делает белки ОФ более точными и надежными маркерами воспаления в отличие от СОЭ, подсчета количества лейкоцитов и сдвига лейкоцитарной формулы. В то же время диагностическая значимость в силу их неспецифичности ограничена.

1. Главные белки ОФ – их концентрация увеличивается в 100–1000 раз в течение 6–12 ч. К ним относят СРБ (С-реактивный белок), амилоидный белок А.
2. Умеренные белки ОФ – увеличивают концентрацию в 2–5 раз по сравнению с нормой в течение 24 ч. Это орозомукоид, альфа-1-антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген.
3. Слабые реактанты – характеризуются незначительным увеличением концентрации (20–60 %) в течение 48 ч: церулоплазмин, С3- и С4-компоненты комплемента.
4. Нейтральные реактанты ОФ, концентрации которых остаются в пределах нормы: альфа-2-макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р-белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

5. Негативные реактанты ОФ – их концентрация не повышается, а наоборот, снижается в течение 12–18 ч. К ним можно отнести альбумин, преальбумин, трансферрин.

У перечисленных белков различные биологические функции, при этом все они участвуют в реакциях, направленных на уничтожение повреждающего фактора, локализацию очага повреждения и восстановление нарушенной структуры и функции.

Современная лабораторная диагностика системного воспаления и сепсиса представлена несколькими маркерами:

- СРБ;
- прокальцитонин (ПКТ);
- пресептин;
- ИЛ-6.

С-реактивный белок – центральный компонент острой фазы. Это высокочувствительный маркер воспаления и повреждения («золотой маркер»), незаменимый в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий. Но он неспецифичен по отношению к первопричине воспаления. Применяется для мониторинга и контроля эффективности лечения острых и хронических воспалительных заболеваний, бактериальных и вирусных инфекций, некроза тканей, онкологических заболеваний, послеоперационных осложнений.

Преимущества СРБ для клинической практики обусловлены:

- быстрым увеличением его концентрации (появляется в циркуляции уже в первые 4–6 ч) после начала воспаления и столь же резким (через 6–8 ч) снижением ее после окончания воспалительного процесса на фоне эффективного лечения;
- многократным повышением уровня: может увеличиваться в 10–100 раз и более, по некоторым данным, и в 1000 раз, достигая пика через 24–48 ч от начала инфекционного процесса;
- синтез в печени не зависит от гормонов (эстрогенов и кортикостероидов).

Нормальный уровень СРБ колеблется в диапазоне 1,0–3,0 мг/л. Референтные значения: <7,5 мг/л. Наиболее высокие уровни СРБ наблюдаются при бактериальной инфекции и у взрослых достигают значений >100 мг/л. При вирусной инфекции СРБ повышается незначительно (<20 мг/л), что используется для дифференциальной диагностики вирусной инфекции от бактериальной.

При нейтропении у взрослого пациента уровень СРБ >10 мг/л может оказаться единственным объективным указанием на наличие бактериальной инфекции и необходимость применения антибиотиков.

Если в течение 4–5 дней после хирургической операции СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается), это указывает на развитие осложнений (пневмонии,

тромбофлебита, раневого абсцесса). СРБ определяют до операции и отслеживают его динамику до нормализации состояния пациента. Некроз тканей также вызывает острофазный ответ, аналогичный тому, который возникает при бактериальной инфекции. Острофазный ответ возможен при инфаркте миокарда, опухолевых некрозах тканей почки, легкого, толстого кишечника.

При вторичном амилоидозе повышение уровня СРБ коррелирует с развитием почечных осложнений.

Если при высоком уровне СРБ нет явных признаков воспаления или некроза, больного следует обследовать на наличие онкозаболеваний.

Прокальцитонин – это белок, который является предшественником кальцитонина.

При отсутствии бактериального заражения он вырабатывается в щитовидной железе и сразу превращается в кальцитонин. В нормальных условиях ПКТ в кровотоке практически не попадает, и у здоровых людей в плазме крови можно обнаружить только его следы. При наличии бактериального заражения ПКТ начинает вырабатываться другими органами, его синтез происходит в печени, мышцах, адипоцитах и почках. Вещество поступает в кровь, и его уровень значительно повышается, но при этом не наблюдается увеличение концентрации ПКТ. Уровень ПКТ (после повышения пикового уровня цитокинов) увеличивается через 3 ч от начала бактериальной инфекции, достигая максимальных значений спустя 6–12 ч после инфицирования.

Чем сложнее протекает инфекционный процесс, тем выше концентрация ПКТ в плазме и тем вероятнее неблагоприятный прогноз. При локальных воспалениях количество этого белка возрастает незначительно, в то время как при сепсисе отмечается существенный рост. Уровень ПКТ остается в пределах нормы при вирусных и грибковых заболеваниях, а также при аллергических реакциях и туберкулезе.

Период полужизни ПКТ в плазме крови – 22–35 ч.

Определение нормальных значений ПКТ у здоровых мужчин и женщин с помощью высокочувствительного метода показало, что нормальные значения $<0,05$ нг/мл (рис. 7).

- ПКТ $<0,2$ нг/мл – вероятность бактериальной инфекции очень мала. Антибиотики не показаны.
- $0,2–0,5$ нг/мл – возможна местная бактериальная инфекция без системных признаков (вероятность сепсиса очень мала). Рекомендуется повтор измерения через 24 ч: при отсутствии повышения – низкий риск развития тяжелого сепсиса.
- $0,5–2$ нг/мл – возможна системная инфекция (сепсис). Повтор измерения – через 6–24 ч: при отсутствии повышения остается умеренный риск развития тяжелого сепсиса.

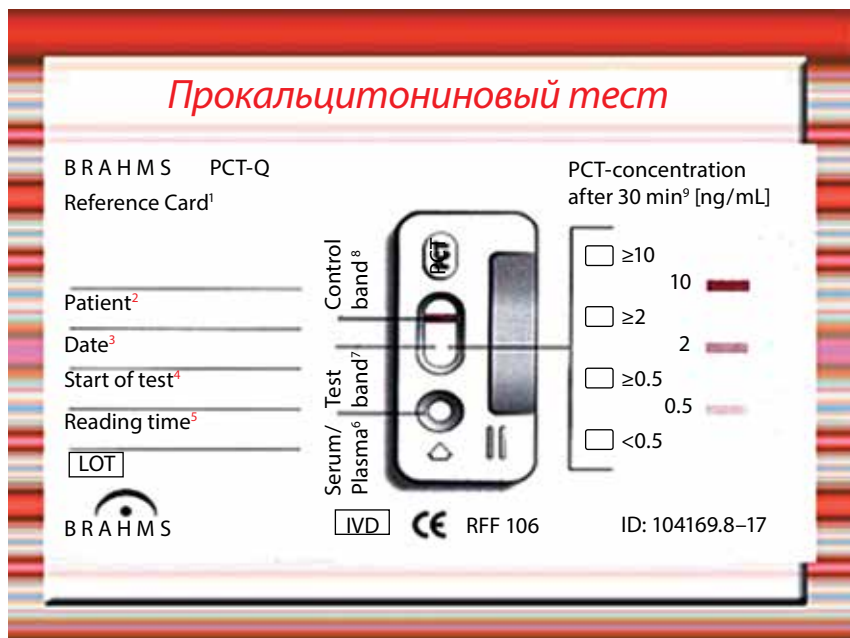


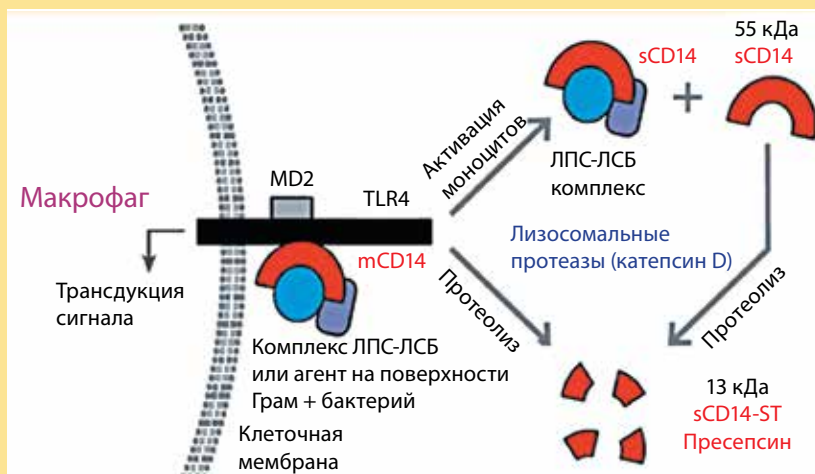
Рис. 7. Полуколичественный тест для определения ПКТ (наиболее широко распространен) – экспресс-тест PCT-Q

- ПКТ 2–10 мг/мл – вероятно наличие ССВО в сочетании с бактериальной инфекцией. Высокий риск развития тяжелого сепсиса.
- ПКТ >10 нг/мл – выраженная системная воспалительная реакция, исключительно вследствие тяжелого бактериального сепсиса или септического шока.

Возрастание уровня ПКТ до 1–2 нг/мл без признаков прогрессивного повышения может наблюдаться при ряде некоторых состояний у пациентов с системной воспалительной реакцией неинфекционного генеза: стерильными формами панкреонекроза, после тяжелой травмы, обширных хирургических вмешательств, лекарственными реакциями, кардиогенным шоком, ожогами, тепловым ударом, в условиях искусственного кровообращения.

Пресепсин (ПСП) – это циркулирующий белок (специфический фрагмент растворимого макрофагального рецептора CD14 (sCD14-ST)), концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Впервые он был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Японии (рис. 8). В 2011 г. запатентован как биохимический маркер тяжести фагоцитоза (US 2011/0086381 A1, Katsuki Naito

Механизм образования ПСП



Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. *Лаборатория*, 2014;1:9–10.

Рис. 8. Механизм образования ПСП

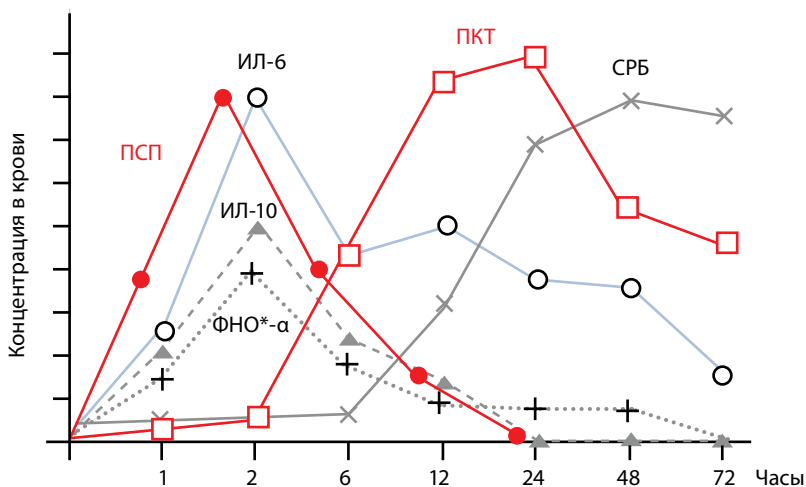
(Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) В 2013 г. PATHFAST (анализатор) ПСП внедрен в клиническую практику в Японии.

Время полужизни ПСП составляет 30–60 мин. Уже через 1,5 ч после индукции сепсиса уровень ПСП повышается (рис. 9).

Уровень ПСП повышается в связи с инфекцией и специфически продуцируется при сепсисе, связанном с грамотрицательными и грамположительными бактериями, грибковыми инфекциями (смешанные инфекции: бактерии + грибы). При вирусных инфекциях ПСП не продуцируется. Образование ПСП и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность. ПСП не повышается при «стерильном» воспалении, травмах, ожогах без присоединенной инфекции, тепловом шоке.

Активации лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП недостаточно. Для образования ПСП необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий.

Точное количественное измерение ПСП в цельной крови и плазме составляет 15 мин от момента получения пробы, при этом ПСП – маркер, который позволяет проводить:



ПСП резко возрастает перед повышением ИЛ-6

*ФНО – фактор некроза опухоли.

Рис. 9. Кинетика ПСП в крови

- раннюю и точную дифференциальную диагностику ССВО и сепсиса (уровень ПСП начинает возрастать раньше, чем концентрация других биомаркеров, и не показывает неспецифического увеличения);
- оценку тяжести сепсиса;
- оперативный мониторинг эффективности лечения (измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса);
- прогнозирование исхода септического воспаления, особенно эффективное при параллельной оценке тяжести пациента согласно шкалам APACHEII, SOFA и MEDS.

Диагностические уровни ПСП представлены в табл. 11.

Измерение уровней ПСП эффективно для диагностики сепсиса, оценки и мониторинга его тяжести, а также для прогнозирования неблагоприятных исходов. У пациентов с благоприятным прогнозом сепсиса происходит снижение уровня ПСП к 3-му дню (рис. 10).

Таблица 11. Диагностические уровни ПСП, пг/мл

Уровень ПСП, пг/мл	Клинический диагноз
<200	Сепсис может быть исключен
≥300	Системная инфекция (сепсис) возможна
≥500	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса)
≥1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса/септического шока) Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с таковым при APACHE >25



Рис. 10. Время системного ответа на воспаление с позиции лабораторной диагностики

9. Исследование эякулята

Спермограмма – это качественное и количественное визуальное физико-химическое и микроскопическое исследование спермы (эякулята) мужчин репродуктивного возраста.

Спермограмма здорового мужчины, способного производить потомство и не имеющего каких-либо заболеваний половой системы, согласно стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 г. (действующий в настоящее время стандарт) должна соответствовать следующим критериям (табл. 12):

Таблица 12. Нормативные показатели эякулята человека (руководство ВОЗ, изд. 5-е, 2010)

Показатель	Нормативное значение показателя эякулята (ВОЗ, 2010)
Срок воздержания	2–7 дней
Объем эякулята	≥1,5 мл
pH	7,2
Срок разжижения	до 60 мин
Общее количество сперматозоидов в эякуляте	≥39 млн
Концентрация сперматозоидов в 1 мл	≥15 млн
Живые сперматозоиды	≥58 %
Подвижность сперматозоидов	
Общая подвижность (PR + NP)	≥40 %
Прогрессивно подвижные (PR, progressive motility)	≥32 %
Непрогрессивно подвижные (NP, non-progressive motility)	–
Неподвижные (IM, immotility)	–
Агрегация	–
Агглютинация	–
Морфология сперматозоидов	
Морфологически нормальные	≥4 %
Патологические формы	–
Количество лейкоцитов в 1 мл (пероксидаза +)	<1 млн

9.1. Объем эякулята

Объем эякулята составляет по большей части секрет семенных пузырьков и ПЖ с небольшим количеством секрета луковично-уретральных желез и придатков яичек. Точное измерение объема важно для любых оценок эякулята, так как оно позволяет рассчитать общее количество сперматозоидов и несперматогенных клеток в эякуляте.

Снижение объема эякулята регистрируется, если имеют место:

- обструкция семявыносящих протоков или врожденное двустороннее отсутствие vas deferens, недоразвитие семенных пузырьков;
- частичная ретроградная эякуляция или андрогенная недостаточность.

Большой объем эякулята может отражать степень экссудации в случае активного воспаления органов дополнительной секреции.

9.2. pH эякулята

pH эякулята отражает баланс между значениями pH секретов желез дополнительной секреции, в основном щелочным секретом семенных пузырьков, и кислым секретом ПЖ.

pH следует измерять после разжижения эякулята – в течение 1 ч после семяизвержения, так как данный показатель изменяется при снижении уровня CO_2 , которое происходит после эякуляции.

Если pH $<7,0$ в сочетании со снижением объема эякулята и малым количеством сперматозоидов, можно подозревать обструкцию семявыносящих протоков или врожденное двустороннее отсутствие vas deferens, недоразвитие семенных пузырьков.

После эякуляции pH увеличивается с течением времени, поэтому высокий уровень pH может свидетельствовать о дефекте преаналитического этапа.

9.3. Разжижение/вязкость эякулята

Сразу же после семяизвержения эякулят представляет собой густую коагулированную массу. В течение нескольких минут при комнатной температуре семенная жидкость начинает разжижаться, превращаясь из гетерогенной смеси в гомогенную.

Высокая вязкость может препятствовать правильному определению подвижности сперматозоидов, их концентрации, определению сперматозоидов, покрытых антителами, и измерению биохимических маркеров.

9.4. Жизнеспособность сперматозоидов

Доля живых клеток обычно превышает количество подвижных. Процент живых сперматозоидов рассчитывают на основании целостности клеточной мембраны,

по отсутствию окраски или путем гипотонического набухания. Поврежденные плазматические мембраны нежизнеспособных или мертвых сперматозоидов пропускают краску и становятся сразу заметными при микроскопии.

Клинически важно знать, является ли неподвижный сперматозоид живым или мертвым. Тест на жизнеспособность должен быть проведен в том же образце, в котором рассчитывали подвижность сперматозоидов.

Присутствие большого количества живых, но неподвижных сперматозоидов может указывать на структурные дефекты жгутика; высокая доля неподвижных и неживых клеток (некрозооспермия) может указывать на патологию придатка яичка.

9.5. Определение общего количества/концентрации сперматозоидов

Общее число сперматозоидов в эякуляте и их концентрация – параметры, которые непосредственно влияют на вероятность наступления зачатия.

Термины «общее количество сперматозоидов» и «концентрация сперматозоидов» не являются синонимами. Концентрация сперматозоидов – число клеток на единицу объема эякулята – отражает отношение количества сперматозоидов к объему жидкости, в которой они находятся. Общее число сперматозоидов есть суммарное число сперматозоидов во всем эякуляте, и его получают умножением концентрации сперматозоидов (в 1 мл) на объем эякулята.

Правило, что общее количество сперматозоидов отражает состояние тестикулярной функции, не распространяется на эякулят, полученный с помощью электродов у мужчин с повреждением спинного мозга, при андрогенном дефиците, после продолжительной абстиненции или при частично ретроградной эякуляции.

9.6. Подвижность сперматозоидов

Сперматозоиды делятся на 3 типа: с прогрессивным движением (PR), непрогрессивным движением (NP) и неподвижные (IM). Это сделано для упрощения подсчета подвижности и воспроизводимости результатов.

Прогрессивно-подвижные (PR, progressive motility) – сперматозоиды,двигающиеся активно линейно или по кругу большого радиуса независимо от скорости.

Непрогрессивно-подвижные (NP, non-progressive motility) – все другие виды движений с отсутствием прогрессии, то есть плавающие по кругу небольшого радиуса (жгутик с трудом смещает головку или когда наблюдают только биения жгутика).

Неподвижные (IM, immobility) – при отсутствии движения.

При обсуждении подвижности сперматозоидов важно различать подвижность общую (PR + NP) и прогрессивную (PR). При подсчете учитывают только интактные сперматозоиды (без учета «булавочных» и ацефалических сперматозоидов, несмотря на их подвижность, как и при расчете концентрации). Суммарно должно быть подсчитано не менее 200 сперматозоидов. Процент следует округлять до ближайшего целого числа. Важное клиническое значение имеет суммарное количество сперматозоидов с прогрессивным движением (PR).

Номенклатура патологических состояний сперматогенеза согласно ВОЗ представлена в табл. 13.

Таблица 13. Номенклатура патологических состояний сперматогенеза согласно ВОЗ, изд. 5-е (2010)

Вид патоспермии	Характер патологических изменений в эякуляте
Аспермия	Отсутствие эякулята (или ретроградная эякуляция)
Астенозооспермия	Доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов (PR) ниже нормативных значений
Астенотератозооспермия	Доля как прогрессивно-подвижных (PR), так и морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений
Азооспермия	Сперматозоиды в эякуляте отсутствуют
Гемоспермия (гематоспермия)	Присутствие эритроцитов в эякуляте
Криптозооспермия	Сперматозоиды отсутствуют в нативном препарате, но присутствуют в осадке эякулята
Лейкоспермия (лейкоцитоспермия, пиоспермия)	Присутствие лейкоцитов в эякуляте выше нормативных значений
Некрозооспермия	Низкий процент живых и высокий процент неподвижных сперматозоидов в эякуляте
Нормозооспермия	Общее число (или концентрация*) сперматозоидов и процент прогрессивно-подвижных (PR) и морфологически нормальных сперматозоидов равны или выше нормативных значений
Олигоастенозооспермия	Общее число (или концентрация*) и процент прогрессивно-подвижных (PR) сперматозоидов ниже нормативных значений

Вид патоспермии	Характер патологических изменений в эякуляте
Олигоастенотератозооспермия	Общее число (или концентрация*) сперматозоидов и процент как прогрессивно-подвижных (PR), так и морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений
Олиготератозооспермия	Общее число (или концентрация*) сперматозоидов и процент морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений
Олигозооспермия	Общее число (или концентрация*) сперматозоидов ниже нормативных значений
Тератозооспермия	Процент морфологически нормальных сперматозоидов ниже нормативных значений

**Предпочтение всегда следует отдавать общему количеству сперматозоидов в эякуляте, а не концентрации в 1 мл.*

9.7. Морфология сперматозоидов

Образцы спермы человека содержат сперматозоиды с различными типами нарушений. Дефектный сперматогенез и некоторые формы патологии придатков яичек часто связаны с увеличенным количеством аномальных сперматозоидов. Морфологические дефекты часто сочетаны. Аномальный сперматозоид обычно имеет сниженный оплодотворяющий потенциал, зависящий от типа аномалии, и может содержать также аномальную ДНК. Морфологические дефекты связаны с усиленной фрагментацией ДНК (L. Gandini и соавт., 2000), повышенным риском структурных хромосомных aberrаций (J.V. Lee и соавт., 1996), незрелым хроматином (J.P. Dadoune и соавт., 1988) и анеуплоидией (F. Devillard и соавт., 2002; R.H. Martin и соавт., 2003).

9.8. Агрегация сперматозоидов

Проводится подсчет склеенных между собой неподвижных сперматозоидов и подвижных с другими клетками (слизи, эпителия, незрелых половых). В норме агрегация не выявляется или обнаруживается в небольшом количестве. Сочетание увеличения периода разжижения спермы и повышения активности агрегации может указывать на хронический воспалительный процесс половых желез.

9.9. Агглютинация сперматозоидов

Агглютинация сперматозоидов – слипание подвижных сперматозоидов, в результате чего они обездвиживаются и гибнут. Подобное состояние свидетельствует о возможном наличии антиспермальных антител (АСАТ), требующем проведения MAR-теста.

Для трактовки типа агглютинации используют 2 параметра: степень агглютинации и участок сперматозоида, вовлеченный в процесс. Тяжелая степень агглютинации может влиять на оценку подвижности сперматозоидов и их концентрации.

Схематическое отображение различных типов агглютинации сперматозоидов отражено на рис 11.













Участок сперматозоида, вовлеченный в агглютинацию	Степень агглютинации			
	Изолированные (<10 сперматозоидов на агглютинат, большинство сперматозоидов свободны)	Средняя степень (10–50 сперматозоидов на агглютинат, свободные сперматозоиды)	Значительная степень (в агглютинатах >50 сперматозоидов, некоторые клетки остаются свободными)	Тяжелая степень (все сперматозоиды агглютинируют, агглютинаты взаимосвязаны)
Головка – головка				
Жгутик – жгутик (головки сперматозоидов оказываются свободными и двигаются от агглютинатов)				
Кончик жгутика – кончик жгутика				

Рис. 11. Схематическое отображение различных типов агглютинации сперматозоидов (N.R. Rose и соавт. (1976))

Участок сперматозоида, вовлеченный в агглютинацию

Степень агглютинации

Изолированные (<10 сперматозоидов на агглютинат, большинство сперматозоидов свободны)	Средняя степень (10–50 сперматозоидов на агглютинат, свободные сперматозоиды)	Значительная степень (в агглютинатах >50 сперматозоидов, некоторые клетки остаются свободными)	Тяжелая степень (все сперматозоиды агглютинируют, агглютинаты взаимосвязаны)
---	---	--	--

Смешанная агглютинация (присутствуют как агглютинаты «головка – головка», так и «жгутик – жгутик»)



Беспорядочная агглютинация (головки и жгутики спутаны. Головки не отходят от агглютинатов, а входят в состав агглютинатов «жгутик-жгутик»)



Рис. 11. (Окончание). Схематическое отображение различных типов агглютинации сперматозоидов (N.R. Rose и соавт. (1976))

9.10. Лейкоциты

Нормой считается, когда при микроскопическом исследовании в поле зрения попадают одновременно не более 4–5 клеток, а спермограмма показывает не более 1 млн лейкоцитарных клеток на мл спермы. Если эти показатели превышены, то возникает подозрение на лейкоцитоспермию, именно так специалисты называют повышенное содержание в семенной жидкости белых кровяных телец. Превышение нормального значения может быть следствием наличия воспалительного процесса.

9.11. Эритроциты

Сами по себе эритроциты никаким образом не влияют на сперматозоиды, однако согласно норме, установленной ВОЗ, в эякуляте их быть не должно. Если

эритроциты найдены в ходе спермограммы, то говорят о гемоспермии – состоянии, когда в сперме обнаруживается кровь. Возможные причины гемоспермии: травмы, опухоли в ПЖ, вызывающие повышение давления в сосудах, что провоцирует проникновение эритроцитов в сперму, острые воспалительные процессы (везикулит, простатит и т.д.), заболевания сосудов и кровеносной системы, например гипертония, гепатит, васкулит, патологии крови.

9.12. Антиспермальные антитела

В сперме АСАТ находятся преимущественно в виде Ig классов А и G. Антитела IgM из-за их большого размера редко встречаются в эякуляте. Антитела IgA имеют более важное клиническое значение, чем IgG. Оба класса антител можно обнаружить на клетках сперматогенеза или в биологических жидкостях с помощью скрининговых тестов.

Если в эякуляте обнаружена агглютинация сперматозоидов (подвижные сперматозоиды приклеиваются друг к другу головка к головке, жгутик к жгутику или смешанным образом), следует исключить присутствие АСАТ.

Однако необходимо помнить: АСАТ могут регистрироваться и без агглютинации сперматозоидов, так же как и агглютинация может быть вызвана факторами, не связанными с АСАТ.

К прямым тестам, основанным на выявлении антител на поверхности сперматозоидов, относятся смешанная антиглобулиновая реакция (MAR-тест) и тест с иммунными шариками (R. Bronson и соавт., 1982; D. Clarke и соавт., 1982, 1985). MAR-тест выполняют на свежих образцах эякулята, а тест с иммунными шариками – на отмытых сперматозоидах.

Непрямые тесты направлены на выявление АСАТ в семенной жидкости, сыворотке крови и цервикальной слизи. В этих тестах разведенная биологическая жидкость, в которой предполагают наличие АСАТ, смешивается со сперматозоидами донора без антител, которые были предварительно отмыты от семенной плазмы. Все АСАТ в тестируемой жидкости будут специфически связываться с донорскими сперматозоидами, которые затем оценивают прямым тестом.

Следует отметить, что цитотаксические антитела, которые убивают все сперматозоиды или подавляют их подвижность, не могут быть обнаружены этими методами.

Для диагноза аутоиммунного заболевания только присутствия АСАТ недостаточно. Необходимо доказать, что антитела серьезно повреждают сперматозоиды, – это обычно делают с помощью теста на пенетрацию сперматозоидами цервикальной слизи. Антитела также могут препятствовать связыванию сперматозоидов с зоной пеллюцида и акросомной реакции.

Норма содержания сперматозоидов, покрытых АСАТ: <50 %.

9.13. Биохимические параметры семенной жидкости

Цинк семенной жидкости продуцируется в основном ПЖ. Снижение его содержания нередко говорит о ее поражении. Норма содержания цинка в семенной жидкости составляет $\geq 2,4$ ммоль/эякулят.

Фруктоза выступает в качестве питательной основы для сперматозоидов, способствуя их зарождению и развитию, а также наделяет их подвижностью и живучестью. Образуется фруктоза в семенных пузырьках за счет воздействия андрогенов (мужские половые гормоны) и оттуда попадает в сперму. Норма содержания фруктозы в семенной жидкости составляет ≥ 13 ммоль/эякулят. Нарушения в структуре и количестве гормонов либо функциональные расстройства семенных пузырьков неизменно влекут за собой снижение количества фруктозы. Соответственно, для повышения уровня ее выделения применяется гормональная коррекция, результатом которой также являются нормализация показателей сперматогенеза и восстановление подвижности сперматозоидов.

Пониженное содержание фруктозы наблюдается при уменьшении концентрации сперматозоидов (олигоспермия) или вовсе при их полном отсутствии (азооспермия). Еще одним фактором воздействия на уровень фруктозы в сперме выступают процессы воспаления.

Альфа-глюкозидаза (нейтральная форма) является ферментом, секретирующимся исключительно в придатках яичек. Активность альфа-глюкозидазы в эякуляте является достоверным маркером функциональной способности придатков яичек. У пациентов с двусторонней обструктивной азооспермией «выше» придатков наблюдаются очень низкие концентрации этого фермента в эякуляте. При азооспермии вследствие нарушений процессов сперматогенеза, обструкции между придатками и яичками или в самих яичках сохраняется нормальная активность этого фермента. Умеренное снижение активности альфа-глюкозидазы в эякуляте у пациентов с олигозооспермией отражает частичную обструкцию в придатках из-за воспалительного процесса. У мужчин с нормозооспермией, но со снижением подвижности сперматозоидов по уровню альфа-глюкозидазы можно судить о функциональной недостаточности придатков яичек, приводящей к изменению мембран половых клеток и патологии средней части и хвоста сперматозоидов. Снижение функции придатков яичек наблюдается при андрогенной недостаточности любого происхождения. Нормальное значение альфа-глюкозидазы в эякуляте > 20 мU/мл.

9.14. Правила сбора эякулята

С целью повышения достоверности результатов спермограммы необходимо соблюдение определенных правил сбора эякулята для последующего изучения.

- Подготовка организма для сдачи анализа требует воздержания от различного рода сексуальных контактов в течение 3 дней, в том числе запрещается самовозбуждение путем мастурбации.
- В течение 5 сут не рекомендуется употреблять крепкий чай или кофе, а также напитки, в составе которых имеется любое содержание алкоголя. Под запретом находится посещение мест, в которых отмечаются повышенные температуры (баня, сауна, парная), поскольку подобная среда способна не только снизить подвижность сперматозоидов, но и привести к их гибели.
- Наиболее приемлемым способом забора семенной жидкости является получение эякулята путем мастурбации. Все остальные методы не могут гарантировать, что в семенную жидкость не попадут ненужные частицы и не исказят результаты анализа.
- Следует воздержаться от забора спермы при помощи мастурбации в презерватив или путем прерванного полового акта. Проводят манипуляцию в специальной лаборатории в медицинском учреждении, а биологическую массу собирают в стерильный контейнер, после чего эякулят сразу передают на исследование. При соблюдении всех условий возможен сбор спермы в домашних условиях с последующей быстрой транспортировкой (не допуская охлаждения) в больницу, во временном интервале от 30 до 60 мин.

10. Онкомаркеры в урологии

К маркерам злокачественного роста относятся вещества разной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты. Синтез маркеров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки. Анормальная экспрессия генома – один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками, который обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических ферментов, антигенов и гормонов.

Клетки опухолей выделяют онкомаркеры в кровь с момента начала развития новообразования, что делает возможной диагностику заболевания еще на доклиническом этапе. По уровню концентрации онкомаркеров можно судить как о наличии опухолевого процесса, так и об эффекте лечения. Колебание уровня содержания онкомаркеров позволяет в некоторых случаях определить рецидив заболевания.

На сегодняшний день известно более двухсот онкомаркеров. Клиническая ценность их неравнозначна и определяется соотношением двух основных показателей – чувствительности и специфичности.

Чувствительность (*Se*) – это способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

Специфичность (*Sp*) – это способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов, что определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых.

В медицинской диагностике оптимален метод исследования, который был бы настолько же высокоспецифичен, насколько и высокочувствителен. Однако в реальности это труднодостижимо, так как повышение чувствительности теста неизбежно будет сопровождаться потерей его специфичности, и наоборот, повышение специфичности сопряжено со снижением его чувствительности. Методики диагностики с высокой чувствительностью редко «пропускают» пациентов, у которых имеется болезнь, а методики с высокой специфичностью не относят здоровых к категории больных. Чувствительный тест наиболее информативен при отрицательном его результате, т.е. врач более уверен в том, что не пропустил заболевание. Специфичные тесты нужны для подтверждения (установления) диагноза, т.е. при положительном результате врач должен быть почти уверен в том, что не приписал здоровому человеку несуществующую болезнь.

Чтобы создать оптимальную диагностическую систему, нужно найти компромисс между показателями чувствительности и специфичности, при которых финансовые

затраты на обследование будут оптимально отражать баланс между рисками «ложных тревог» и пропуска заболеваний.

Дополнительными критериями ценности онкомаркеров являются показатели:

Точность (Ac) – доля правильных результатов теста (сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов.

Прогностическая ценность (predictive value) теста – вероятность наличия заболевания при условии известного результата диагностического исследования (теста), рассчитывается на основании данных о чувствительности и специфичности.

10.1. Онкомаркеры рака предстательной железы

Простатспецифический антиген (ПСА) – органоспецифический маркер ПЖ, протеаза, гликопротеид. ПЖ постоянно секретирует ПСА, основная часть которого выбрасывается в семенную жидкость, и только незначительная часть попадает в ток крови.

У больных раком предстательной железы (РПЖ) выявляется повышенное содержание ПСА в сыворотке крови даже на ранних стадиях болезни. Повышенные уровни ПСА обнаруживаются и при доброкачественной гиперплазии ПЖ, а также при воспалительных заболеваниях. Определение ПСА нашло в ряде стран широкое применение как скрининговое исследование для ранней диагностики патологии ПЖ, в том числе и рака.

Уровень ПСА в крови не только коррелирует с частотой выявления РПЖ, но при подтвержденном диагнозе характеризует распространенность опухолевого процесса. Определение ПСА позволяет выявлять РПЖ у мужчин без клинических проявлений заболевания. Чувствительность определения общего ПСА в диагностике РПЖ, по данным различных источников, достаточно высока (80–98 %), но информация о его специфичности весьма вариабельна: 5–35 %.

В сыворотке крови содержатся такие формы ПСА, как свободный ПСА (свПСА или f-PSA), связанный ПСА (сПСА или c-PSA) с α_1 -антихимотрипсином (ПСА-АХТ-комплекс) и с α_2 -макроглобулином. Именно определение и сумма концентраций двух его форм в сыворотке крови (свПСА и ПСА-АХТ-комплекс) позволяет выявить концентрацию рутинного урологического маркера – общего ПСА (оПСА или t-PSA). Последние исследования, посвященные изучению свПСА, привели к обнаружению трех его форм, которые являются энзиматически неактивными: проПСА, ДПСА (BPSA) и инПСА (intact-PSA).

В настоящее время принято считать, что высокий уровень оПСА сыворотки крови дает основание подозревать наличие РПЖ.

С целью повышения диагностической ценности оПСА, особенно в случае выявления ранних форм РПЖ, используется целый ряд индексов: отношение свПСА/оПСА (% свПСА), плотность ПСА (ПСAD), скорость прироста ПСА (ПСАВ), уровень оПСА с учетом возраста (табл. 14) и др.

Таблица 14. Значение норм оПСА с учетом возраста

Возраст, лет	Среднее значение оПСА, нг/мл	Средний предел оПСА, нг/мл	Рекомендуемый предел оПСА, нг/мл
40–49	0,7	0,5–1,1	0–2,5
50–59	1,0	0,6–1,4	0–3,5
60–69	1,4	0,9–3,0	0–4,5
70–79	2,0	0,9–3,2	0–6,5

Определение ПСАВ является ценным методом оценки риска развития РПЖ. Считается, что для получения максимальной пользы от данного параметра должны быть оценены последние 3 показателя оПСА за 2-летний период или, по крайней мере, данные с интервалом 12–18 мес. Показатель ПСАВ $\geq 0,75$ нг/мл/год характерен для РПЖ.

Эпителиальными клетками периферической зоны ткани ПЖ секретируется молекула-предшественник ПСА – проПСА. Молекула [-2] проПСА – изоформа проПСА, которая имеет наибольшее клиническое значение по сравнению с другими молекулами проПСА. Специфичность [-2] проПСА выше, чем специфичность свПСА и сПСА при значениях оПСА от 2 до 10 нг/мл. Использование теста на [-2] проПСА повышает точность диагностики РПЖ при значениях оПСА от 2 до 10 нг/мл. Уровень [-2] проПСА коррелирует также со степенью агрессивности РПЖ.

В многочисленных исследованиях было показано, что наибольшую прогностическую значимость при обследовании мужчин на наличие РПЖ имеет комплекс 3 показателей: [-2] проПСА, свПСА и оПСА. Эти показатели были объединены расчетной формулой в Индекс Здоровья Простаты (Prostate Health Index, PHI). Данный расчетный индекс имеет весомое биологическое обоснование. Он аккумулирует в себе разнонаправленную динамику фракций ПСА, которая отмечается при наличии злокачественной опухоли ПЖ.

Вероятность наличия РПЖ в зависимости от величины PHI представлена в табл. 15.

Таблица 15. Вероятность наличия РПЖ в зависимости от величины РН1

Показатель	Диапазон РН1			
	-24	25-39	40-59	60 +
Риск вероятности наличия РПЖ (%)	1,45 (0-4,4)	26,3 (14,1-36,6)	61,25 (47,9-74,6)	89,2 (78,9-94,4)
Вероятность отсутствия РПЖ (%)	94,1 (81,1-100)	43,1 (59,4-29,4)	10,4 (16,1-6,7)	1,28 (2,8-0)

Исследование уровня ПСА в сыворотке крови больных используется для выявления рецидивов и метастазов опухоли, для прогнозирования течения злокачественного процесса, а также контроля за эффективностью проводимого лечения. Оптимальное ведение больных РПЖ предусматривает определение ПСА во всех случаях и на всех стадиях заболевания. Этот подход зафиксирован в новых рекомендациях Национальной академии клинической биохимии США (NACB).

По данным популяционных исследований ПСА у мужчин 50-70 лет, уровень ПСА <4,0 нг/мл имел место у 8-9 %, тогда как у 11-12 % мужчин уровень ПСА составлял <3,0 нг/мл, а у 20 % - <2,0 нг/мл. У мужчин с уровнем ПСА 4-10 нг/мл гистологические результаты при биопсии подтверждают присутствие РПЖ в 25-35 % случаев, а при уровне ПСА >10 нг/мл специфичность таких результатов - 40-50 % и даже выше. В США рекомендуют проведение биопсии железы при уровне ПСА не ниже 4 нг/мл и настораживающих результатах пальцевого ректального исследования. Однако пограничная величина для ПСА на уровне не ниже 4 мкг/л как показание к биопсии является предметом дискуссий. Снижение пороговых значений повышает выявляемость РПЖ за счет увеличения числа пациентов, которым рекомендуется сделать биопсию. Было показано, что у 20 % мужчин с уровнем ПСА 2,0-4,0 нг/мл выявлен РПЖ по результатам биопсии. Таким образом, положительная предсказательная способность определения ПСА для выявления РПЖ по результатам биопсии примерно равна у мужчин с ПСА 2-4 мкг/л и 4-10 нг/мл.

Определение уровня ПСА в сочетании с пальцевым ректальным исследованием рекомендовано для ранней диагностики РПЖ, выявления стадии при прогнозировании мониторинга состояния больных, наблюдения при отрицательных результатах биопсии. Определение свПСА рекомендовано использовать для дифференциальной диагностики между РПЖ и доброкачественной гиперплазией ПЖ при суммарном ПСА 2-10 нг/мл, при наблюдении за пациентами с отрицательными результатами биопсии, но с предопухоловыми морфологическими изменениями.

Прочие онкомаркеры РПЖ

С каждым годом появляется все больше новых биомаркеров РПЖ: TMPRESS2: ERG (химерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов *TMPRESS2* и *ERG*), PCA3 (специфический антиген РПЖ-3), SelectMDx – выделяемые из мочи; ConfirMDx – тканевой биомаркер.

Доказана роль ряда белков человеческого организма (CD151, DIAPH3, Runx2) в ранней диагностике РПЖ, определении показаний к проведению повторной биопсии ПЖ и риска развития агрессивного РПЖ. Изучаются PSCA (антиген стволовых клеток ПЖ), PSP-94 (секретируемый белок ПЖ-94), ECPA и ECPA-2 (ранние антигены РПЖ), uPA/uPAR (рецепторы активатора плазминогена урокиназы), GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1).

Созданы тест-системы для прогнозирования рисков развития РПЖ, основанные на применении комбинации биомаркеров: 4K-тест (4Kscore), MiPS (Mi-Prostate Score), SchLAP1, ELAVL1.

PCA3 (prostate cancer antigen) позиционируется как скрининговый тест 1-й линии, достоверно улучшающий выявление РПЖ, имеющий большую чувствительность и специфичность по сравнению с оПСА. Именно PCA3 считается наиболее перспективным биомаркером РПЖ, способным заменить ПСА. Специфичность тканевого PCA3 превышает 90 %. Создана российская тест-система с использованием этого нового маркера РПЖ.

На сегодняшний день исследование простатической кислой фосфатазы признано непригодным для диагностики ранних стадий РПЖ, а также для скрининговых массовых обследований населения в связи с низкой предсказательной ценностью. Определение кислой простатической фосфатазы является потенциально значимым в качестве компонента многопараметрического тестирования для оценки агрессивности и рецидивирования РПЖ, но само по себе это исследование не добавляет полезной информации.

Предложено дополнять определение оПСА изучением концентрации тканевого полипептидного специфического антигена TRS, который является эпитопом цитокартина 18, белка цитоскелета эпителиальных клеток. TRS обладает селективными свойствами опухолевого маркера. При наличии метастазов концентрация TRS в 3 раза выше, чем у пациентов без метастазов. Концентрация TRS в сыворотке крови может повышаться за 2–11 мес до клинического проявления рецидива и прогрессирования РПЖ.

Простатический специфический мембранный антиген (PSMA) в отличие от ПСА не секретируется эпителием железы в кровь, не производится клетками других органов человека. При доброкачественной гиперплазии ПЖ не происходит увеличения синтеза PSMA, а в опухолевых клетках РПЖ экспрессия PSMA резко усилена,

особенно при распространенном и кастрационно-резистентном РПЖ. Синтез PSMA не зависит от уровня андрогенов, и гормональная терапия не влияет на его продукцию. Определение PSMA методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции позволяет выявлять 1 изолированную клетку РПЖ, способную к автономному росту и формированию вторичных колоний, из 1 млн клеток костного мозга.

Антиген стволовых клеток ПЖ – белок клеточной поверхности, повышенная экспрессия которого обнаружена при карциномах ПЖ высокой степени злокачественности и в большинстве метастазов опухоли. Выявляется в ткани железы иммуногистохимически и методом полимеразной цепной реакции. Коррелирует с поздними стадиями заболевания. PSMA и PSCA, включенные в состав радиофармпрепаратов (например, 68-галлий-PSMA), рассматриваются в качестве перспективных биомаркеров при проведении позитронно-эмиссионной томографии для идентификации клинически агрессивного РПЖ.

К числу потенциальных маркеров РПЖ может быть отнесен ряд активно изучаемых соединений: человеческий эпителиальный антиген, цитокератин, молекулы адгезии к эпителиальным клеткам (EpCAM, EPCAM, AMACR), syndecan-1, экзосомальная микро-РНК, ранние антигены РПЖ – ECPA и CPPA-2, рецепторы активатора плазминогена урокиназы – uPA/uPAR, GST P1-GSTP1, химерный белок TMPRESS2: ERG, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов *ERG* и *TMPRESS2*.

В последние десятилетия в практику онкологов все активнее внедряются достижения молекулярной генетики. Расширение представлений о генетических основах канцерогенеза в ПЖ привело к увеличению количества потенциальных прогностических геномных биомаркеров РПЖ. Разработано несколько коммерческих генетических панелей: Prolaris, Onkotype DX Genomic Prostate Score, Decipher, которые находят все большее применение при необходимости оценки исхода заболевания в совокупности с клиническими параметрами. Выявление молекулярно-генетическими методами специфических онкомаркеров позволяет решать задачи диагностики, определения тактики лечения и прогнозирования дальнейшего развития заболевания. Выявлено несколько десятков различных генов и их продуктов, причастных к развитию аденокарциномы ПЖ, которые могут считаться потенциальными маркерами РПЖ. В процессе малигнизации ткани ПЖ имеют место изменения морфофункционального состояния клеточных структур и внутриклеточных событий. К наиболее значимым событиям относят изменения экспрессии генов, проявления эпигенетических аномалий в опухолевых клетках, в частности, изменение статуса метилирования ДНК. Гиперметилирование регуляторных областей ряда генов, приводящее к их инактивации, предполагается использовать для диагностики злокачественных заболеваний ПЖ.

В США уже используется для подтверждения диагноза РПЖ диагностический маркер – ген *DD3/PCA3*. Другим диагностическим маркером служит анализ

метиляции гена *GSTP1* (*GST P*). К числу прогностических маркеров, позволяющих установить степень злокачественности опухоли и определить вероятность метастазирования и рецидивирования РПЖ, относится показатель длины теломер в опухолевых клетках. Оказалось, что у пациентов, в опухолевых клетках которых теломеры длиннее, чем в нормальных неизмененных клетках, вероятность метастазирования и рецидивов выше.

В рамках программы IMPACT в 62 исследовательских центрах 20 стран был проведен целенаправленный скрининг РПЖ у носителей мутаций генов рака молочной железы *BRCA1* и *BRCA2*. Оценивали уровень ПСА, достоверность выявления РПЖ и характеристики опухоли по данным биопсии ПЖ. Положительная прогностическая ценность для порогового значения ПСА 3,0 нг/мл у мужчин-носителей мутации *BRCA2* по результатам биопсии составила 48 %, что в 2 раза больше, чем ценность, о которой сообщается в исследованиях по популяционному скринингу. Степень риска 66 % опухолей была определена как промежуточная или высокая. Результаты исследования поддерживают проведение целенаправленного ПСА-скрининга на основании *BRCA*-генотипа и показывают, что этот скрининг позволяет в существенной пропорции выявлять агрессивные формы заболевания.

Активность научных изысканий в направлении поиска альтернативных лабораторных методов ранней диагностики РПЖ позволяет надеяться, что абсолютное «первенство» ПСА как «золотого стандарта» онкомаркеров РПЖ скоро будет пересмотрено в пользу расширения списка рекомендуемых диагностических тестов.

10.2. Онкомаркеры рака мочевого пузыря

Антиген рака мочевого пузыря (МП) (UBC – Urinary Bladder Cancer) – тест предназначен для количественного определения в моче растворимых фрагментов цитокератинов (8 и 18), которые представляют собой промежуточные микрофиламенты – структурные элементы эпителиальных клеток. Как и другие цитокератины, они являются маркерами эпителия. При злокачественном перерождении и пролиферативном росте эпителиальных клеток усиливается выделение стенками МП в мочу цитокератинов (в частности, 8 и 18). Определение концентрации цитокератинов в моче, которая непосредственно контактирует с эпителиальной опухолью МП, позволяет использовать эти вещества в качестве маркера активности опухоли (чувствительность: 54 %, специфичность: 97 %). Повышение значений регистрируется при раке МП, карциноме верхних отделов мочевыводящих путей, бактериальных инфекциях мочевых путей в период обострения, при эндоурологических манипуляциях (цистоскопии).

Данный тест не заменяет проведение цистоскопии, цитологического исследования мочи.

Подготовка к исследованию: исключить из рациона алкоголь в течение 24 ч и прием мочегонных препаратов в течение 48 ч до исследования. Объектом исследования является средняя порция утренней мочи. Забор пробы следует проводить не ранее 10 сут после инвазивных процедур.

ВТА (Bladder tumor antigen) – антиген, связанный с раком МП, одноцепочечный белок, ассоциированный с фактором Н комплемента человека (hCFHrg), обладающий свойствами росткового фактора. ВТА определяют в моче методом иммуноферментного анализа. Методика забора материала аналогична UBC. Причины повышения данного маркера: рак МП, мочевая инфекция, мочекаменная болезнь, внутривезикулярные инстилляций. Чувствительность: 50–80 %, специфичность: 50–75 %.

NMP22 (Nuclear Matrix Protein Number 22) – белок ядерного матрикса. Чувствительность метода повышается с увеличением степени инвазии опухоли (от 50 % при мышечно-неинвазивном раке МП до 90 % при инвазивном). К преимуществам данного теста относят высокую отрицательную прогностическую ценность. Это свойство дает возможность у отобранных категорий больных рассматривать NMP-22 как компонент комплекса неинвазивных методов, применяемых с целью увеличения интервалов между цистоскопиями. Материалом для исследования является утренняя порция мочи. На результаты влияют инвазивные процедуры, проведенные на мочевых путях, поэтому забор материала следует осуществлять до начала эндоскопических исследований.

CYFRA 21-1 – растворимый фрагмент цитокератина 19. Объектом исследования является сыворотка крови. Представляет собой маркер плоскоклеточного рака различной локализации – легких, МП, шейки матки, прямой кишки, пищевода. Стоит отметить, что повышение уровня маркера может быть вызвано наличием цирроза печени, ХПН, туберкулеза, инфекции дыхательных путей. Чувствительность составляет 73 %, специфичность – 41 %. Применяется для контроля за течением мышечно-инвазивной карциномы МП.

Тест ImmunoCyt (высокомолекулярные карциоэмбриональные антигены и муцины) основан на выявлении реакции иммунофлуоресценции с тремя моноклональными антителами. Данная методика обладает высокой чувствительностью в отношении высокодифференцированных опухолей и мало подвержена влиянию сопутствующих воспалительных изменений мочевыделительного тракта. В качестве материала используется выпущенная естественным образом моча. Чувствительность составляет 50–95 %, специфичность – 60–85 %. Использование данного теста более предпочтительно при первичной диагностике, нежели при динамическом наблюдении за больными, особенно со степенью дифференцировки опухоли G1.

FDP-rect (fibrin/fibrinogen degradation products) основан на определении уровня распада фибрина в моче с помощью реакции непрямой гемагглютинации или латекс-агглютинации. При разработке данного метода исходили из того, что процесс ангиогенеза в опухолях сопровождается увеличением проницаемости сосудов для белков плазмы и повышением содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в моче. Чувствительность исследования составляет 79 %, специфичность 86 %.

Перспективным направлением в поиске альтернативных подходов к диагностике и прогнозированию течения РМП является выявление молекулярных маркеров, позволяющих адекватно классифицировать опухоли по степени инвазии и проводить стратификацию по риску развития их рецидива и/или прогрессирования. Несмотря на статистическую значимость, в настоящее время ни один из индивидуальных молекулярных маркеров не может заменить стандартные клинико-морфологические прогностические факторы поверхностного РМП ввиду недостаточной информативности для принятия клинического решения. Тем не менее показано, что прогностическая значимость взаимодополняется при исследовании экспрессии таких регуляторов клеточного цикла, как p53, pRB, p21 и p27. По-видимому, информативность прогностических маркеров может быть повышена путем комбинированного анализа нескольких молекулярных факторов.

10.3. Онкомаркеры рака яичка

Альфа-фетопротеин (АФП) – гликопротеин, вырабатываемый желточным мешком эмбриона. В норме в небольшой концентрации присутствует в крови ребенка и взрослого человека любого пола, но его уровень резко повышается при новообразованиях, а также у женщин во время беременности.

Определение уровня АФП необходимо для выявления онкологических заболеваний у представителей обоих полов, а также у беременных женщин для пренатальной диагностики (пороки развития нервного канала, синдром Дауна, оценка степени зрелости плода). Уровень АФП в крови повышается при первичном гепатоцеллюлярном раке, герминогенных опухолях (тератобластома яичка). В последних двух случаях в комплексе с АФП определяют уровень хорионического гонадотропина. Концентрация АФП повышена и при метастазах в печень (в этом случае определяют АФП совместно с раково-эмбриональным антигеном в крови). Этот онкомаркер определяют с целью раннего выявления рака печени, у пациентов с циррозом, кроме того, для контроля состояния больных с высоким риском развития опухолей половых органов (при наличии крипторхизма, доброкачественных опухолей или кист яичников и т.д.).

β-хорионический гонадотропин

Хорионический гонадотропин (ХГ) – гормон, состоящий из 2 субъединиц – α и β, нековалентно связанных между собой; α-субъединица идентична α-субъединицам лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тиреотропного гормона, β-субъединица специфична для ХГ. β-ХГ – гликопротеид, выделяемый синцитиальным слоем трофобласта во время беременности. Он поддерживает активность и существование желтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение β-ХГ в сыворотке крови служит методом ранней диагностики беременности и патологии ее развития. В онкологии определение β-ХГ используется для контроля за лечением трофобластических и герминогенных опухолей.

Чувствительность определения β-ХГ в крови при карциноме яичника и плаценте – 100 %, при хорионаденоме – 97 %, при несеминоматозных герминомах – 48–86 %, при семиноме – 7–14 %. Повышенную концентрацию β-ХГ наблюдают у 100 % больных с опухолями трофобласта и 70 % лиц с несеминомными опухолями яичка, содержащими элементы синцитиотрофобласта. Герминомы яичек относятся к одним из наиболее частых онкологических заболеваний молодых мужчин (20–34 лет). В связи с тем, что гистологический тип опухоли может меняться в ходе терапии, рекомендуется проводить сочетанное определение β-ХГ и АФП при герминомах. Семиномы, дисгерминомы и дифференцированные тератомы всегда АФП-негативны, опухоли желточного мешка в чистом виде всегда АФП-позитивны, в то время как карциномы или комбинированные опухоли в зависимости от массы эндодермальных структур могут быть либо АФП-позитивными, либо АФП-негативными. Таким образом, для гермином β-ХГ является более важным маркером, чем АФП. Совместное определение АФП и β-ХГ особенно показано в ходе лечения гермином.

10.4. Онкомаркеры костных метастазов

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP5b)

TRAP экспрессируются остеокластами и активированными макрофагами. В кровотоке циркулируют 2 формы TRAP, известные как TRAP5a и TRAP5b. Белок TRAP5b секретируется остеокластами в процессе резорбции кости, а TRAP5a имеет макрофагальное происхождение. Остеокласты секретируют TRAP5b в виде активного фермента, который инактивируется и разрушается на фрагменты в кровотоке. Таким образом, активная TRAP5b не накапливается при почечной или печеночной недостаточности. Суточные колебания активности сывороточной TRAP5b низкие, на ее уровень не влияет прием пищи.

Данный маркер – показатель резорбции костной ткани, может быть использован в целях мониторинга эффективности антирезорбтивной терапии (гормонами и бисфосфонатами) у женщин в постменопаузе и у пациентов с остеопорозом. Концентрация TRAP5b повышается при прогрессирующем метастатическом поражении костей, костной локализации множественной миеломы, остеопорозе, болезни Педжета, гиперпаратиреозе, почечной остео дистрофии. Определение уровня TRAP5b может быть использовано для мониторинга онкологических больных с целью раннего выявления костных метастазов и оценки эффективности проводимой терапии. Увеличение содержания TRAP5b в крови при развитии костных метастазов можно обнаружить за 2–6 мес до их подтверждения при сцинтиграфии. Чувствительность и специфичность TRAP5b в диагностике метастазов в костях (при прогрессии) для рака молочной железы – 91,7 и 83,2 %, для РПЖ – 77,8 и 83,9 % соответственно.

10.5. Онкомаркеры почечно-клеточного рака

На данный момент в литературе описано более 15 молекул, претендующих на роль диагностических и прогностических маркеров опухолей почки. В зависимости от анализируемого материала различают группы потенциальных диагностических маркеров почечно-клеточной карциномы. Наиболее активно обсуждаемыми из них являются:

- тканевые маркеры (VHL, VEGF, HIF-1, сурвивин, mTOR, карбоангидраза-9 (CA9), PTEN, тирозинкиназы Akt и S6K, CCL5 и CXCL9, кавеолин-1 и др.);
- маркеры крови (VEGF, CA9).

Несмотря на достоверную корреляцию уровней приведенных выше маркеров и степени активности/наличия онкопроцесса в почке, перечисленные белки не являются специфичными для данной патологии и не используются в ранней диагностике почечно-клеточного рака, а применяются для подтверждения диагноза после биопсии или уточнения лечебной тактики при проведении лекарственной терапии.

Существующие на сегодняшний день молекулярные маркеры рака почки малочисленны, низкоспецифичны и не всегда релевантны. Однако активный поиск новых универсальных диагностических и/или прогностических маркеров почечно-клеточной карциномы продолжается, и в ближайшем будущем, несомненно, будут достигнуты новые успехи в лабораторной диагностике данной патологии.

11. Исследование гормонального профиля

Гормоны – группа соединений различной химической структуры, характеризующихся способностью после выделения из клеток, в которых они образуются, достигать клеток-мишеней (чаще всего с кровью) и путем связывания со специфическими белковыми молекулами клеток-мишеней (рецепторами) вызывать в последних изменения метаболизма.

Гормонам отводится важнейшая роль в регуляции репродуктивной системы. Точное определение концентрации этих гормонов в биологических жидкостях человека имеет крайне важное значение для оценки функционального состояния гормональных систем регуляции репродуктивной системы и диагностики заболеваний, вызывающих их нарушения. Определение содержания гормонов широко используют для установления причин как женского, так и мужского бесплодия, при которых во многих случаях на первом месте стоит нарушение гормональной регуляции.

Классификация важнейших гормонов, регулирующих репродуктивную функцию, по месту их синтеза:

- гипоталамус: гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), пролактин-рилизинг-гормон, гонадотропин-рилизинг-ингибирующий гормон, пролактин-рилизинг-ингибирующий гормон;
- гипофиз: ЛГ, фолликулостимулирующий гормон, пролактин;
- яичники: эстрогены, гестагены, андрогены, ингибин;
- семенники: андрогены, ингибин;
- кора надпочечников: андрогены, эстрогены.

Референсные значения гормонов, регистрируемые в лабораториях, зачастую зависят от используемых реагентов и метрических систем, поэтому в настоящей главе мы на этом подробно не останавливались.

11.1. Гонадотропины

Гонадотропины ФСГ и ЛГ – гликопротеиды, секретируемые цитрофильными клетками передней доли гипофиза под действием ГРГ. Органами-мишенями для них являются гонады. Регуляция секреции ФСГ и ЛГ осуществляется механизмом обратной отрицательной связи. У мужчин высокий уровень тестостерона в крови оказывает угнетающее действие на секрецию ЛГ. Регуляция секреции гонадотропинов у женщин сложнее, поскольку подвержена определенным ритмическим изменениям в течение

менструального цикла. Продолжительность менструального цикла составляет 28 ± 4 дня, он подразделяется на следующие фазы:

- фолликулиновая (фолликулярная), включает в себя все стадии созревания фолликула;
- овуляция;
- заключительная лютеиновая фаза, т.е. стадия, продолжающаяся от овуляции до момента децидуации эндометрия и таким образом отражающая полный период жизни желтого тела.

Началом менструального цикла считают 1-й день менструального кровотечения.

11.2. Фолликулостимулирующий гормон

У женщин ФСГ контролирует рост фолликулов до наступления их зрелости и готовности к овуляции. Концентрация ФСГ меняется в течение менструального цикла.

У мужчин ФСГ контролирует рост и функцию семенных канальцев и особенности сперматогенеза.

Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ФСГ в сыворотке крови, представлены в табл. 16.

Таблица 16. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ФСГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Семинома; менопауза, вызванная нарушением функции яичников; первичная гипофункция гонад; синдром Клайнфельтера; синдром Шерешевского – Тёрнера; кастрация; эктопические опухоли; ранняя фаза гиперфункции гипофиза; применение кломифена, леводопы	Первичная гипофункция гипофиза; применение эстрогенов, прогестерона, фенотиазина

11.3. Лютеинизирующий гормон

Мишени ЛГ у женщин включают клетки яичника и желтое тело. ЛГ стимулирует овуляцию и активизирует в клетках яичников синтез эстрогенов и прогестерона. Отметим, что концентрация ЛГ в сыворотке крови женщины меняется в течение

менструального цикла. У мужчин ЛГ активизирует синтез тестостерона в клетках Лейдига.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация ЛГ в крови, представлены в табл. 17.

Таблица 17. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ЛГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
<ul style="list-style-type: none"> – Дисфункция гипофиза; – первичная гипофункция гонад; – аменорея; – синдром Штейна–Левенталя; – применение кломифена, спиронолактона 	<ul style="list-style-type: none"> – Нарушение функции гипофиза или гипоталамуса (гипопитуитаризм); – атрофия гонад у мужчин после воспаления яичек вследствие перенесенного паротита, гонореи, бруцеллеза; – синдром галактореи-аменореи; – синдром Каллмана; – невротическая анорексия; – задержка роста и полового созревания; – применение дигоксина, мегестрола, фенотиазин, прогестерона, эстрогенов

11.4. Пролактин

Пролактин синтезируется в специализированных лактогенных клетках передней доли гипофиза, его синтез и освобождение находятся под стимуляционно-ингибиторным влиянием гипоталамуса. Гормон секретируется эпизодически. Кроме гипофиза, пролактин синтезируется децидуальной оболочкой (что объясняет наличие пролактина в амниотической жидкости) и эндометрием.

Органом-мишенью для пролактина является молочная железа, развитие и дифференциация которой стимулируются этим гормоном.

Высокие концентрации пролактина оказывают ингибирующее действие на стероидогенез яичников, образование и секрецию гонадотропинов гипофизом. У мужчин функция его глубоко не изучена.

Гиперпролактинемия (у мужчин и женщин) – одна из главных причин нарушений фертильности. Исследование пролактина используют в клинической практике при ановуляторных циклах, гиперпролактинемической аменорее и галакторее, гинекомастии и азооспермии. Пролактин определяют также при подозрении на рак молочной железы и опухоли гипофиза.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация пролактина в крови, представлены в табл. 18.

Таблица 18. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация пролактина в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
<ul style="list-style-type: none"> – Пролактинпродуцирующие опухоли гипофиза; – идиопатическая гиперлактинемия (у женщин – нарушение менструаций и бесплодие, у мужчин – эректильная дисфункция); – гиподисфункция щитовидной железы; – почечная недостаточность; – повреждение грудной клетки; – травма, хирургическое вмешательство; – опоясывающий лишай; – применение производных фенотиазина, галоперидола, имипрамина, метилдопы, больших доз эстрогенов, пероральных контрацептивов, аргинина, опиатов, постинсулиновая гипогликемия 	<ul style="list-style-type: none"> – Хирургическое удаление гипофиза; – рентгенотерапия; лечение бромокриптином; – применение тироксина (Т4); – факторы, вызывающие гипергликемию

11.5. Половые стероидные гормоны

По биологическому действию, а также по химическому составу половые стероиды делят на 3 основные группы:

- эстрогены (основные представители – эстрадиол, эстрон, эстриол);
- андрогены (основной представитель – тестостерон);
- гестагены (основной представитель – прогестерон).

В женском организме половые стероиды образуются в яичниках и коре надпочечников, а во время беременности – в плаценте. Основные половые стероиды мужского организма (андрогены) синтезируются в яичках и в небольшом количестве в коре надпочечников.

Все половые стероиды и гормоны коры надпочечников являются производными холестерина.

11.6. Эстрогены

Наиболее активный из эстрогенов в организме человека – эстрадиол, далее следуют эстрон и эстриол. Эстрогены продуцируются главным образом гранулезными клетками яичника. Секретция эстрогенов усиливается в ответ на выход ФСГ из гипофиза.

Кроме того, синтез эстрогенов (прежде всего, эстрогена в постменопаузе) происходит в коре надпочечников и периферической жировой ткани ввиду их способности ароматизировать андрогены.

Определение концентрации эстрадиола необходимо для оценки функции яичников. Референтные значения концентрации гормона меняются в течение менструального цикла.

Достоверных подтверждений наличия секреции эстрогенов в мужском организме не обнаружено, обычно они образуются из тестостерона.

Органы-мишени эстрогенов у женщин включают матку, влагалище, вульву, фаллопиевы трубы и молочные железы. Эстрогены отвечают за развитие вторичных половых признаков и определяют характерные физические и психические особенности женщин. Эстрогены вызывают закрытие эпифизарных точек роста.

Низкая концентрация эстрадиола в крови характерна для заболеваний гипоталамуса, гипофиза; высокую концентрацию наблюдают при эстрогенсекретирующих опухолях или фолликулярных кистах яичников, в таких случаях избыток эстрадиола подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, приводя к ановуляции. Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация эстрадиола в крови, представлены в табл. 19.

Таблица 19. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация эстрадиола в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
<ul style="list-style-type: none"> – Гинекомастия; – маточные кровотечения в период менопаузы; – эстрогенпродуцирующие опухоли; – цирроз печени; – феминизация у детей; – применение гонадотропинов, кломифена, эстрогенов 	<ul style="list-style-type: none"> – Синдром Тернера; – первичный и вторичный гипогонадизм

11.7. Гестагены

Гестагены (прогестациональные стероиды) продуцируются в яичниках, яичках, в коре надпочечников, а во время беременности – в плаценте. Действие гестагенов направлено на осуществление нормальной репродуктивной функции организма. Основной представитель этой группы гормонов – прогестерон.

Прогестерон способствует пролиферации слизистой оболочки матки, облегчает имплантацию оплодотворенного яйца. Прогестерон синтезируется желтым телом, а во время беременности главным его источником становится плацента. Измерение концентрации прогестерона в крови проводят с целью подтверждения или исключения овуляции во время менструального цикла.

Главный орган-мишень прогестерона – матка. Гормон вызывает секреторную трансформацию пролиферативно утолщенного эндометрия, тем самым обеспечивая его готовность к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Более того, прогестерон несет на себе важную контрольную функцию в системе гонадотропины–гонадные стероиды и вызывает стимуляцию теплового центра. Это вызывает повышение температуры тела на 0,5 °С в лютеиновую фазу менструального цикла после овуляции.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация прогестерона в сыворотке крови, представлены в табл. 20.

Таблица 20. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация прогестерона в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
<ul style="list-style-type: none"> – Беременность; – опухоли надпочечника и яичек; – применение прогестерона и его аналогов; – липидоклеточная опухоль яичника; – текалютеиновая киста; – пузырьный занос; – хорионэпителиома яичника 	<ul style="list-style-type: none"> – Угроза выкидыша; – синдром галактореи-аменореи; – применение ампициллина, динопро-ста, эстрадиола, пероральных контрацептивов

11.8. Андрогены

Главные представители андрогенов в женском организме – тестостерон, андростендион и дегидроэпиандростерона сульфат. Андрогены стимулируют рост волос на лобке и подмышечных впадинах, повышают либидо и оказывают влияние на размер клитора и больших половых губ. Андрогены модулируют продукцию гонадотропинов в передней доле гипофиза.

В организме мужчин главные представители андрогенов – тестостерон и дигидротестостерон. Большая часть тестостерона (≈ 60 %) в сыворотке крови связана со стероидсвязывающим глобулином (ССГ), в некоторых руководствах он известен как «глобулин, связывающий половые гормоны». Доля свободного тестостерона составляет 1–3 %, а доля тестостерона, связанного с альбумином, – примерно 40 %. В органы-мишени (ПЖ, семенные пузырьки и кожа) могут проникать только свободный тестостерон и тестостерон, связанный с альбумином. Достигнув органа-мишени и проникнув внутрь клеток, тестостерон при помощи 5-редуктазы превращается в дигидротестостерон (основное количество образуется в ПЖ), и только после этого дигидротестостерон оказывает свой биологический эффект. В других органах-мишенях, таких как мышцы и почки, эффект андрогенов осуществляется напрямую.

Гиперандрогенемия у женщин ведет к вирилизации и нарушениям фертильности. Это обуславливает важность определения андрогенов в диагностике женского бесплодия.

11.9. Тестостерон

Тестостерон – андрогенный гормон, ответственный за вторичные половые признаки у мужчин. Важнейший источник тестостерона – клетки Лейдига. Тестостерон поддерживает сперматогенез, стимулирует рост и функционирование добавочных половых желез, а также развитие полового члена и мошонки. Гормон обладает анаболическим эффектом, главным образом в отношении костей и мышц. За счет непосредственного воздействия на костный мозг; а также путем активации синтеза эритропоэтина в почках тестостерон стимулирует эритропоэз. Гормон также необходим для поддержания либидо и потенции. Синтез тестостерона контролируется ЛГ передней доли гипофиза. У мужчин это главный андроген, обуславливающий достижение половой зрелости.

Основные заболевания и состояния у мужчин и женщин, при которых может изменяться концентрация тестостерона в крови, представлены в табл. 21.

Таблица 21. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация тестостерона в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
<ul style="list-style-type: none"> – Кариотип ХУУ у мужчин; – синдром Штейна – Левенталя; – синдром феминизирующих яичек; – преждевременное половое созревание мальчиков; – вирилизирующая лютеома; – опухоли коры надпочечников; – экстрагонадные опухоли у мужчин, арренобластома; – применение барбитуратов, кломифена, эстрогенов, гонадотропина, пероральных контрацептивов; – идиопатический гирсутизм 	<ul style="list-style-type: none"> – Уремия; – миотоническая дистрофия; – печеночная недостаточность; – синдром Клайнфельтера; – крипторхизм; – первичный и вторичный гипогонадизм; – синдром Каллмана; – применение андрогенов, дексаметазона, диэтилстильбэстрола, дигоксина, этанола, галотана, спиронолактона, фенотиазин

Мужской гипогонадизм – клинический синдром, обусловленный недостаточной выработкой (дефицитом) андрогенов, ведущей к снижению фертильности, развитию половой дисфункции, уменьшению мышечной массы и минерализации костей,

нарушению метаболизма жиров и когнитивной дисфункции. Установлено, что ежегодно уровень циркулирующего тестостерона снижается на 0,4–2 %. Эта проблема затрагивает 6 % мужчин среднего возраста. Чаще встречается у мужчин пожилого возраста, у лиц с ожирением, сопутствующими заболеваниями, плохим состоянием здоровья. Такой гипогонадизм называют вторичным. Первичный гипогонадизм встречается существенно реже. Самыми частыми причинами развития первичного гипогонадизма являются синдром Клайнфельтера (1 : 500 у мужчин) и опухоли яичка (12 : 100 000 у мужчин).

Выявление вторичного гипогонадизма имеет клиническое значение, так как может быть следствием патологии гипофиза (включая пролактиному) и причиной бесплодия, которое можно вылечить гормональной стимуляцией у большинства пациентов с вторичным гипогонадизмом. Наиболее распространенной формой вторичного гипогонадизма является возрастной гипогонадизм – следствие постепенного прогрессивного снижения продукции тестостерона в яичках и надпочечниках.

Классическими симптомами гипогонадизма являются снижение либидо и сексуальной активности, эректильная дисфункция и чувство приливов. Симптомы и признаки андрогенной недостаточности варьируют в зависимости от возраста начала, продолжительности и степени тяжести недостаточности. Референтные значения нижнего нормального уровня тестостерона (2,5 %) недавно были получены из трех больших обобщенных выборок, подтверждающих снижение показателя общего тестостерона сыворотки от 12,1 нмоль/л и рассчитанного свободного тестостерона от 243 пмоль/л для различия между нормальными показателями и показателями, связанными с недостаточностью андрогенов. У мужчин в возрасте 40–79 лет пороговый уровень общего тестостерона составлял 8 нмоль/л для определения сниженного полового влечения, 8,5 нмоль/л для эректильной дисфункции, 11 нмоль/л для снижения частоты утренней эрекции и 13 нмоль/л для снижения мышечной силы. Эти данные основаны на образцах сыворотки, взятой в утренние часы, когда показатели наиболее высокие и воспроизводимые.

Принятые нормальные значения общего тестостерона могут отличаться в зависимости от года выпуска и авторства рекомендаций. Так, в большинстве урологических руководств нижней границей нормы для здорового мужчины значится 12 нмоль/л, но в некоторых эндокринологических статьях встречаются иные цифры – до 17 нмоль/л. Существует также понятие «относительного» гипогонадизма – состояния, при котором мужчина, привычный к высокому уровню общего тестостерона в сыворотке крови (20–30 нмоль/л), испытывает симптомы гипогонадизма при снижении тестостерона до несколько более низких значений, формально остающихся в пределах нормы.

11.10. Свободный тестостерон

Приблизительно 2 % циркулирующего в крови тестостерона находится в свободном состоянии. Только свободный тестостерон способен проникать в клетку, связываться с внутриклеточными рецепторами, проникать в ядро и изменять генную транскрипцию (в конечном итоге реализовывать свои биологические эффекты).

В отдельных случаях уровень свободного тестостерона может быть более информативен по сравнению с уровнем общего. Свободный тестостерон не зависит от изменений концентрации ССГ. Если ССГ повышен (при гипертиреозидизме, циррозе, приеме пероральных контрацептивов и противоэпилептических средств, гиперэстрогенных состояниях, в том числе беременности, применении гормоносодержащих биологически активных добавок и спортивного питания) или снижен (при гипотиреозидизме, ожирении, избытке андрогенов, нефритическом синдроме), тест на свободный тестостерон будет более информативным, чем на общий. Важно знать, что этот показатель является расчетным и не может определяться непосредственно путем анализа сыворотки крови.

11.11. Стероидсвязывающий глобулин в сыворотке крови

Стероидсвязывающий глобулин – белок, связывающий и транспортирующий тестостерон и эстрадиол. Связанные с белком гормоны биологически неактивны. Помимо своей транспортной функции, ССГ защищает тестостерон и эстрадиол от метаболической инактивации по пути от секретирующей их железы к органу-мишени и образует своего рода депо гормонов в организме. Нарушение синтеза ССГ приводит к нарушению доставки гормонов к органам-мишеням и выполнению их физиологических функций. Концентрацию ССГ в сыворотке крови повышают эстрогены, пероральные контрацептивы, снижают – андрогены, Т4, соматотропный гормон.

11.12. Гормональная регуляция менструального цикла

Менструальный цикл отражает деятельность системы гипоталамус–гипофиз–яичники, которая проявляется структурными и функциональными изменениями репродуктивного тракта: матки, маточных труб, эндометрия, влагалища. Каждый цикл заканчивается менструальным кровотечением, первый день которого считается началом цикла.

Во время первой части менструального цикла (фолликулиновая фаза) ФСГ, секретируемый передней долей гипофиза, стимулирует продукцию эстрадиола гранулезными клетками яичника. ФСГ и эстрадиол вызывают пролиферацию этих клеток,

и секреция эстрадиола увеличивается. Эти гормоны стимулируют ЛГ-рецепторы. Эстрадиол действует на эндометрий матки, вызывая его утолщение и васкуляризацию, тем самым готовит его к имплантации яйцеклетки. По мере созревания фолликулов в них и в крови увеличивается уровень ингибина, который оказывает селективно ингибирующее действие на секрецию ФСГ.

Пик концентрации эстрадиола в крови, приходящийся на середину менструального цикла (14-й день), запускает волну выброса ЛГ из гипофиза. ЛГ стимулирует овуляцию (выход зрелой яйцеклетки из фолликула). Оставшиеся клетки в постовуляторном фолликуле формируют желтое тело, которое начинает секретировать прогестерон и эстрадиол. Прогестерон оказывает тормозящее действие на секрецию ингибина.

Во время второй, лютеиновой, фазы прогестерон совместно с эстрадиолом вызывают еще большее утолщение эндометрия. Происходит усиленная васкуляризация клеток эндометрия и их дифференцировка, клетки становятся секреторными.

Приблизительно через 1 нед с момента образования желтого тела оно начинает обратное развитие и секретирует меньше эстрадиола и прогестерона. К 28-му дню менструального цикла уровень яичниковых стероидов становится неадекватным для поддержания жизни утолщенного эндометрия и он подвергается разрушению, что и приводит к менструации. Кровотечение продолжается 3–5 дней. Низкие уровни эстрадиола и прогестерона в конце цикла снимают (по принципу обратной отрицательной связи) ингибирование секреции гипоталамусом ГРГ. Уровень ГРГ в гипоталамусе повышается, что стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ гипофизом, и менструальный цикл начинается вновь. Гормональная регуляция менструального цикла приведена на рис. 12.

11.13. Гормональная регуляция сперматогенеза

Основные функции мужских половых желез (яичек, или семенников) – синтез и секреция мужских половых гормонов (андрогенов) и сперматогенез, т. е. образование и развитие сперматозоидов. Андрогены необходимы не только для сперматогенеза и созревания спермы, они также контролируют рост и функции семенных везикул и ПЖ. При этом достаточный уровень тестостерона представляет собой необходимое условие нормальных либидо и половой потенции мужчины.

Как известно, ГРГ секретируется эпизодически в течение дня клетками гипоталамуса. Он стимулирует переднюю долю гипофиза, которая в ответ секретирует ЛГ и ФСГ. ЛГ действует на клетки Лейдига в яичках, стимулируя в них продукцию и секрецию тестостерона. Тестостерон попадает в сертолиевы клетки яичек, где способствует

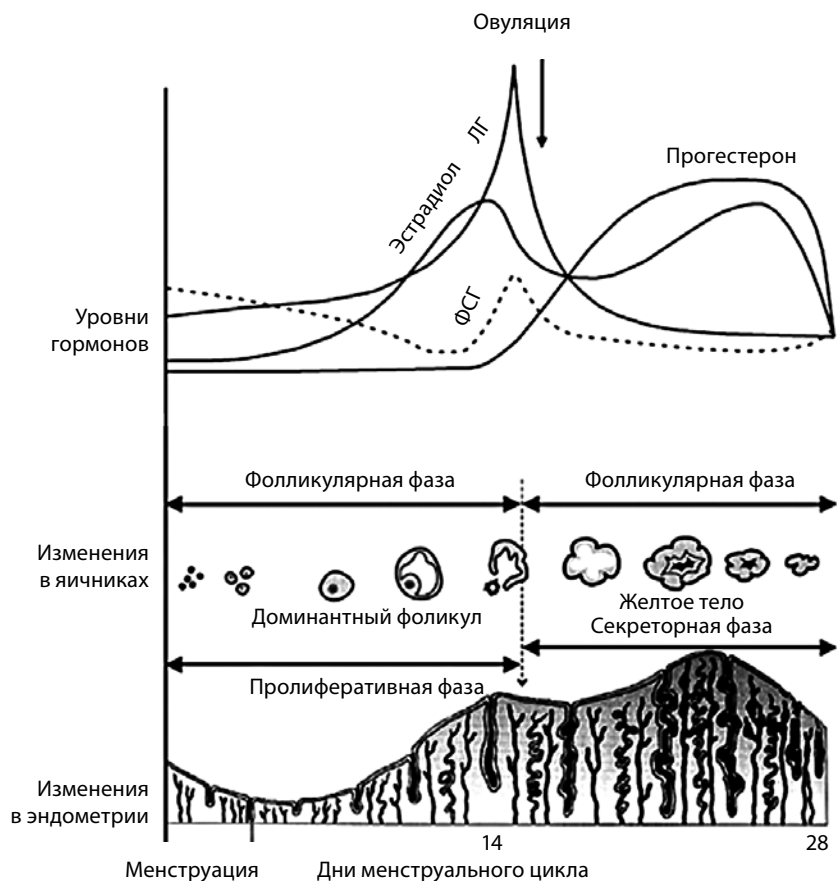


Рис. 12. Гормональная регуляция менструального цикла

сперматогенезу в сперматогониях. Сертолиевы клетки продуцируют также ингибин, белок, который подавляет секрецию ФСГ гипофизом. Тестостерон обладает подобным эффектом в отношении ЛГ.

У половозрелых мужчин ФСГ способствует началу сперматогенеза. Гормон присоединяется к рецепторам плазматической мембраны сертолиевых клеток, которые находятся на базальной мембране семявыносящих канальцев яичек. Сертолиевы клетки отвечают на стимуляцию ФСГ продукцией белков, которые ускоряют созревание сперматогоний в канальцах. Если процесс сперматогенеза запущен, то для его поддержания достаточно одного тестостерона.

11.14. Гормоны щитовидной железы: влияние на репродуктивную функцию

Гормоны щитовидной железы: общий трийодтиронин (Т3), общий тироксин (Т4), свободный трийодтиронин (сТ3), свободный тироксин (сТ4). Стимулирует синтез перечисленных гормонов тиреотропный гормон.

Клинически и лабораторно в зависимости от количества продуцируемых гормонов выделяют 3 функциональных состояния щитовидной железы: гипотиреоз, гипертиреоз, эутиреоз.

Щитовидная железа, являясь одним из важнейших звеньев эндокринной системы, оказывает существенное влияние на репродуктивную функцию. Функция же щитовидной железы находится в тесном взаимодействии с системой гипоталамус–гипофиз–яички, прежде всего благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. Известно, что рецепторы гормонов щитовидной железы имеются в мужских гонадах с неонатального до зрелого периода.

Единство топки секреторных клеток гормонов-регуляторов (передняя доля гипофиза), а также сходство химической структуры для ЛГ, ФСГ и тиреотропного гормона (построение активной молекулы из 2 субъединиц α и β , с одинаковой α) отражает единство их происхождения в процессе эволюции от одного предшественника.

Т3 регулирует созревание яичек, влияя на клетки Сертоли и клетки Лейдига. В препубертате гипертиреоз стимулирует рост клеток Лейдига, а гипотиреоз замедляет. Длительно некомпенсированный гипотиреоз приводит к нарушению сперматогенеза. Достижение эутиреоидного состояния у взрослых мужчин приводит к восстановлению сперматогенеза и, соответственно, репродуктивной функции.

Гипотиреоз в неонатальном и препубертатном периоде способствует увеличению клеток Сертоли, задерживая их созревание, и наоборот, пубертатный гипертиреоз приводит к раннему прекращению развития клеток Сертоли, заканчивающемуся уменьшением размеров яичка и снижением сперматогенеза.

При нормальных значениях гонадотропных гормонов содержание тестостерона, ССГ выше у мужчин с гипертиреозом и снижено у мужчин с гипотиреозом. В свою очередь, повышенное содержание ССГ приводит к нарушению соотношения андрогенов и эстрогенов и, как результат – формированию относительной гиперэстрогении. У 10 % мужчин с гипертиреозом отмечается гинекомастия, регрессирующая после нормализации уровня сТ4.

У многих пациентов с гипотиреозом определяются высокие значения пролактина, снижающиеся на фоне лечения левотироксином.

Эректильная дисфункция более распространена среди пациентов с гипер- и гипотиреозом, нежели среди эутиреоидных лиц. Избыток гормонов щитовидной железы

и преждевременная эякуляция клинически взаимосвязаны: гипертиреоз может рассматриваться в качестве обратимого этиологического фактора риска преждевременной эякуляции.

11.15. Гормональные системы, регулирующие обмен кальция. Гиперпаратиреоз как причина мочекаменной болезни

Гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой паратгормон (ПТГ) – кальцитонин–витамин D. Основная функция всех этих гормонов – регуляция обмена Ca^{2+} и фосфатов в организме и поддержание постоянства концентрации Ca^{2+} в крови.

Кальцитонин – пептидный гормон щитовидной железы, участвующий в регуляции кальциевого обмена, являясь физиологическим антагонистом ПТГ. Синтез и высвобождение кальцитонина регулирует концентрация Ca^{2+} в крови: ее повышение стимулирует синтез и секрецию гормона, а снижение ингибирует эти процессы. Увеличение концентрации кальцитонина в крови, помимо медулярного рака щитовидной железы, наблюдается при гиперпаратиреозе.

Паратгормон – полипептид, который образуется и секретируется паращитовидными железами в виде высокомолекулярного прогормона. ПТГ повышает концентрацию кальция и фосфатов в крови. Органы-мишени ПТГ – кости, почки и тонкая кишка. При действии ПТГ на костную ткань усиливается резорбция кости за счет активации остеобластов. Образование новой кости отстает от ее рассасывания, что ведет к генерализованному остеопорозу, вымыванию кальция из костного депо и гиперкальциемии. Влияние ПТГ на почки проявляется фосфатурией, обусловленной снижением реабсорбции фосфата в проксимальных канальцах. ПТГ стимулирует образование кальцитриола, который усиливает всасывание кальция в тонкой кишке.

Первичный гиперпаратиреоз обусловлен преимущественно аденомой паращитовидных желез, в редких случаях карциномой.

Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желез, развивающуюся при длительной гиперфосфатемии и гипокальциемии, обусловленной ХПН, дефицитом витамина D и кальция, синдромом мальабсорбции и др. При вторичном гиперпаратиреозе происходит стимуляция образования ПТГ в ответ на снижение концентрации ионизированного кальция в крови. При вторичном гиперпаратиреозе концентрация кальция в крови либо низкая (если повышенное продуцирование ПТГ оказывается неадекватным для коррекции гипокальциемии), либо находится в пределах нормы, но никогда не бывает повышенной. Концентрация кальцитонина в крови снижена.

Третичный гиперпаратиреоз возникает в рамках вторичного, когда на фоне длительной вторичной гиперплазии паращитовидных желез образуется аденома с автономным функционированием и нарушением механизма обратной связи между концентрацией кальция в крови и продукцией ПТГ. Это патологическое состояние идентично первичному гиперпаратиреозу, за исключением предшествовавшей гипокальциемии в анамнезе. Спонтанную смену низкой или нормальной концентрации кальция в крови на гиперкальциемию считают границей перехода вторичного гиперпаратиреоза в третичный. При третичном гиперпаратиреозе наблюдают выраженную остеопороз и высокие концентрации в крови ПТГ (в 10–20 раз выше нормы).

При гиперпаратиреозе нарушается процесс резорбции кальция в почках, что приводит к образованию мочевых камней. Распространенность первичного гиперпаратиреоза среди пациентов с мочекаменной болезнью составляет до 8 %. Висцеральная форма с преимущественным поражением почек встречается более чем в 60 % случаев первичного манифестного гиперпаратиреоза. Иногда поражение почек может быть единственным проявлением первичного гиперпаратиреоза и чаще протекает в виде мочекаменной болезни.

Витамин D – группа биологически активных веществ (D1–D6), метаболиты которых оказывают антирахитический эффект. Наибольшее клиническое значение имеют:

- холекальциферол (витамин D3) – синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже, а также поступает в организм человека с пищей;
- эргокальциферол (витамин D2) – поступает только с пищей.

Метаболит холекальциферола кальцитриол образуется в почках, стимулирует синтез кальцийсвязывающего протеина, который способен связывать кальций, поступающий с пищей, повышая его концентрацию в крови. Избыток кальцитриола ингибирует синтез ПТГ, недостаток его приводит к гипокальциемии, остеопорозу.

Ограничение поступления в организм человека витамина D может играть отрицательную роль в патогенетических механизмах профилактики и метафилактики камнеобразования в мочевых путях.

С учетом описанных ранее клинических состояний измерение уровня кальция крови должно стать рутинным в практике уролога.

11.16. Вазопрессин, или антидиуретический гормон

Вазопрессин, или антидиуретический гормон – пептидный гормон гипоталамуса, накапливается в задней доле гипофиза (в нейрогипофизе) и оттуда секретируется в кровь. Его основными функциями являются поддержание постоянного объема

циркулирующей крови и сужение кровеносных сосудов. Вазопрессин регулирует реабсорбцию воды в собирательных трубочках нефрона.

Антидиуретический гормон регулирует соотношение ночного и дневного диуреза. При нарушении его продукции в ночные часы может развиваться ночная полиурия. При возникновении последней необходим контроль антидиуретического гормона с возможным проведением заместительной терапии.

Список литературы

1. Антович Й., Бломбек Б. Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению. М.: Медицинская литература, 2014. 203 с.
2. Балаболкин М.И., Клебанова М.И., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: руководство. М.: Медицина, 2007. 816 с.
3. Баландина А.Н., Вуймо Т.А., Черняков А.В. и др. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии методом тромбодинамики. Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Аналитическая надежность и диагностическая значимость». М., 2013. С. 48.
4. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал 2008;2(21):37–48.
5. Волкова И.А. К вопросу о стандартизации общего анализа мочи. Доступно по: <http://mma-expo.ru/lab/2016/visitors/presentations/1-2-20.pdf>.
6. Волкова И.А. Автоматизация анализа мочи. Сравнение автоматического и традиционного подсчета форменных элементов. Доступно по: <http://www.ramld.ru/userfiles/image/Volgograd2014/VolkovaVolgograd.pdf>.
7. ГОСТ Р 53079.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. Доступно по: <http://vse gost.com/Catalog/48/48362.shtml>.
8. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
9. Кишкун А.А. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований: методические рекомендации. М., 2014.
10. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 756 с.
11. Надеева Р.А., Камашева Г.Р., Амиров Н.Б. Гиперпаратиреоз и мочекаменная болезнь: ошибки диагностики (клинический случай). Вестник современной клинической медицины 2016;9(6):163–8. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).163–8.
12. Питкевич Э.С., Угольник Т.С., Лызиков А.А., Брель Ю.И. Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция. Гомель, 2007. 44 с.

13. Рослый И.М., Водолажская М.Г. Правила чтения биохимического анализа. Руководство для врача. М.: МИА, 2010. 96 с.
14. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Под ред. Л.Ю. Курило. М.: КАПИТАЛ ПРИНТ, 2012. С. 293.
15. Скворцова Р.Г., Кузьменко В.В., Ушаков И.В. Преаналитический этап при централизации клинико-лабораторных исследований: уч. пособ. Иркутск: РИО ИГИУВ, 2009.
16. Смирнов Н.А. Патофизиология эндокринной системы. М.: Бином, 2009. 336 с.
17. Соснин Д.Ю., Ненашева О.Ю., Пестова С.Л. Оценка эффективности мочевых станций при исследовании мочевого осадка. Доклад на XX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016». Пермь, 2016.
18. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. Под ред. В.Л. Эмануэля. 7-е изд. М.: Лаборатория знаний, 2016. 592 с.
19. Цынко Т.Ф. Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи. Ростов-на-Дону: Феникс, 2010. 156 с.
20. Шиффман Фред Дж. Патофизиология крови. Под ред. Ю.В. Наточина. М.: Бином, 2009. 446 с.
21. Ярец Ю.И. Специфические белки. Практическое пособие для врачей. Часть I. Лабораторные тесты исследования специфических белков. Гомель, 2015. 64 с.
22. Aus G., Damber J.E., Khatami A. et al. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1857–61. DOI: 10.1001/archinte.165.16.1857.
23. Bancroft E.R., Page E.R., Castro E. et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urology* 2014;66(3):489–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003.
24. Catalona W.J., Bartsch G., Rettenhous H.G. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1): 2181–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000095460.12999.43.
25. Endo S., Takahashi G., Shozushima T. et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JJAAM* 2012;23:27–38. DOI: 10.3893/jjaam.23.27.
26. European Association of Urology Guidelines 2018 доступно по: <https://ru.scribd.com/document/376891488/2018-edition-of-the-european-association-of-urology-eau-guidelines>.
27. European urinalysis Guidelines 2000/2001. Доступно по: www.sciencedirect.com.

28. Guidelines for the Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rochesterpatientsafety.com/Images_Content/Site1/Files/Pages/UTI_Treatment_Guidelines.pdf.
29. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical Care* 2010;14(Suppl. 2):19. DOI: 10.1186/cc9122.
30. Stephan C., Kahrs A.M., Cammann H. et al. A (-2) proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. *Prostate* 2009;69(2):198–207. DOI: 10.1002/pros.20872.
31. Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U.H. et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54(12): 11–79. DOI: 10.1373/clinchem.2008.105601.
32. Urinalysis. Guidelines. CLSI 2009. Доступно по: https://clsi.org/media/1382/gp16a3_sample.pdf.
33. Urinary tract infections, urinalysis: Guidelines, reviews, statements, recommendations, standards. Доступно по: https://www.gfmer.ch/Guidelines/Urinary_tract_infections_urinalysis/Urinary_tract_infections_urinalysis_mt.htm.

Пушкаръ Дмитрий Юрьевич, Цибин Александр Николаевич;
Раснер Павел Ильич и др.

Лабораторная диагностика в урологии

Методические рекомендации № 57

Редактор-корректор: *Т.Н. Николаенко*

Дизайн: *Е.В. Степанова*

Верстка: *О.В. Гончарук*

Подписано в печать 12.11.2019 г.

Формат 148 x 210 мм

Гарнитура GaramondNarrowC

Печать офсетная.

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Медиаколор»

Заказ № 0