

**Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет**

**Стандарти та клінічна оцінка
лабораторних досліджень
при основних захворюваннях внутрішніх органів**

Навчальний посібник для магістрів-лаборантів

**Запоріжжя
2014**

ЗАТВЕРДЖЕНО
на засіданні Вченої Ради ЗДМУ
Протокол № 10 від 20.05.2014

Створено посібник зі стандартами лабораторної діагностики, їх клінічною оцінкою та лабораторним діагнозом основних внутрішніх хвороб для магістрів-лаборантів.

Наведені у посібнику матеріали ґрунтуються на нормативних документах МОЗ України, протоколах та рекомендаціях вітчизняних та міжнародних лікарських товариств щодо діагностики найпоширеніших захворювань внутрішніх органів. Посібник призначений для магістрів-лаборантів за фахом «Лабораторна діагностика», лікарів-лаборантів.

Рецензенти:

В.В. Сиволап – завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, д. мед. н., професор
С.В. Горбачова – к.біол. н. доцент, кафедри біохімії та лабораторної діагностики

Підручник склали співробітники кафедри сімейної медицини і терапії Запорізького державного медичного університету – завідувач кафедри, професор, д.мед.н. Кривенко В.І., доцент, к.мед.н. Пахомова С.П., к.мед.н. Качан І.С., доцент, к.мед.н. Федорова О.П., доцент, к.мед.н. Колесник М.Ю., к.мед.н. Непрядкіна І.В., к.мед.н. Гріненко Т.Ю.

ЗМІСТ

- Доказова медицина. Застосування технологій, що ґрунтуються на доказах, у лабораторній діагностиці
- Стандарти діагностики та лабораторні методи обстеження при хворобах органів дихання та алергічних хворобах.
- Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при хворобах органів дихання та алергічних хворобах
- Стандарти діагностики та лабораторні методи обстеження при хворобах серцево-судинної системи
- Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при хворобах серцево-судинної системи
- Стандарти діагностики та лабораторні методи дослідження при хворобах нирок, урологічних захворюваннях та уrogenітальних інфекціях
- Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при урологічних захворюваннях і урогенітальних інфекціях
- Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при нефрологічних захворюваннях.
- Стандарти діагностики та лабораторні методи обстеження при ревматологічних хворобах
- Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при ревматологічних хворобах
- Стандарти діагностики та лабораторні методи обстеження при хворобах ендокринної системи
- Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при хворобах ендокринної системи
- Стандарти діагностики та лабораторні методи обстеження при хворобах органів травлення.
- Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при хворобах органів травлення.
- Стандарти лабораторної діагностики та клінічна оцінка лабораторних показників при онкологічних хворобах
- Стандарти діагностики та лабораторні методи обстеження при хворобах системи крові

Вступ

В медицині лабораторна діагностика набула великих успіхів: сучасні технології дозволяють проводити не тільки складні дослідження, а й виконувати їх швидко. Лабораторні аналізи складають до 50-60% загальної кількості обстежень лікувальних закладів. Цінність лабораторні дослідження набувають тільки при направленому їх призначенні та правильному трактуванні поряд з клінічними ознаками.

У магістрів-лаборантів за фахом «Лабораторна діагностика» навчальна програма складається з двох дисциплін: «Доказова медицина. Алгоритми та стандарти лабораторної діагностики» та «Клінічна оцінка лабораторних досліджень». Створення підручника обумовлено відсутністю сучасних матеріалів за темами навчання та труднощами при підготовці до занять. Мета дисциплін – дати системні знання про найбільш поширені захворювання внутрішніх хвороб, надати діагностичні алгоритми з можливим відображенням основних та другорядних лабораторних критеріїв при основних внутрішніх хворобах. Завдання дисципліни – оволодіти принципами створення алгоритму обстеження пацієнтів з різною патологією та вміти пояснювати та використовувати стандарти лабораторних досліджень при основних внутрішніх хворобах, інтерпретувати результати лабораторних досліджень, обґрунтовувати лабораторний діагноз, використовувати нову інформацію на практиці. Магістр повинен знати основні принципи доказової медицини, категорії рекомендацій, рівні достовірності. У зв'язку з розвитком клінічної лабораторної діагностики лаборант повинен бути співучасником діагностичного процесу, а не технічним виконавцем. Таким чином, необхідність у створенні підручника такого типу була обумовлена потребами навчального процесу та практичної медицини.

Доказова медицина. Застосування технологій, що ґрунтуються на доказах, у лабораторній діагностиці

Одним з найважливіших завдань у вирішенні проблем охорони здоров'я є забезпечення якості надання медичних послуг населенню. За визначенням експертів ВООЗ гарантією якості медичної допомоги є забезпечення кожному пацієнтові оптимального комплексу медичної допомоги у відповідності з віком, біологічними властивостями індивіда. Вплинути на поліпшення якості та підвищення рівня медичного обслуговування населення реально лише при запровадженні *всесвітньо визнаних медико-організаційних технологій, що ґрунтуються на доказах*. Останні десятиріччя відмічені значними досягненнями в області діагностики і лікування різних захворювань. Розвиток складних технологій і, відповідно, підвищення вартості медичної допомоги привели до того, що в жодній країні світу не забезпечується рівний доступ до всіх видів медичних втручань. При цьому для досягнення оптимальних кінцевих результатів необхідний розумний баланс між вартістю, ефективністю і ризиком несприятливих наслідків лікарських втручань. Вирішити цю проблему можна шляхом переорієнтації клінічної практики на науково обґрунтовану практику/доказову медицину (ДМ), що ґрунтується на принципах *клінічної епідеміології*.

Доказова медицина – це використання *найбільш достовірних*, з наукової точки зору, досліджень для вирішення завдань клінічної практики.

Доказова медицина передбачає добросовісне, з'ясовне і засноване на здоровому глузді використання якнайкращих сучасних досягнень для діагностики і лікування кожного пацієнта.

NB! Доказова медицина не є новою наукою, а являє собою сучасну технологію збору, аналізу та інтерпретації наукової інформації.

Нині впровадження ДМ, як нового світогляду клінічної медицини, набуває державного значення.

Витоки виникнення ДМ виходять ще з середини минулого століття, коли на рубежі 80-90-х років в англomовній медицині була сформована нова область знань – *клінічна епідеміологія*. Найбільшу популярність одержали роботи вчених Університету Мак-Мастера (Онтаріо, Канада) D. Sackett, В. Наунес та інших, які вперше намагались розглянути клінічну медицину з позицій суворих наукових принципів. Ці наукові принципи значно вплинули на стиль медичної практики і світогляд лікарів.

Важливу роль в *становленні ДМ* зіграло **Кокранівське співробітництво** – міжнародна організація, яка займається аналізом і розповсюдженням систематичних оглядів клінічних досліджень. Перший Кокранівський центр був відкритий в жовтні 1992 р. в Оксфорді. У жовтні 1993 р. відбувся перший щорічний Кокранівський колоквиум, де представники 9 держав стали співзас-

новниками Кокранівського співробітництва. Нині у світі налічується 16 Кокранівських центрів, інформаційна електронна база яких містить більше 2,5 тис. систематичних оглядів та понад 340 тис. рефератів оригінальних публікацій. Кокранівська бібліотека – самий потужний інструмент доказової медицини. Завдяки Кокранівській бібліотеці кожен лікар, що володіє англійською мовою, навичками роботи з електронними базами даних, може в лічені хвилини знайти необхідну інформацію.

Ідея доказової медицини була з ентузіазмом сприйнята передовими медиками всього світу. Жоден практичний лікар не володіє достатнім досвідом, що дозволяє вільно орієнтуватися у всьому різноманітті клінічних ситуацій. Можна покладатися на думки експертів, авторитетне керівництво і довідники, проте це не завжди надійно із-за так званого ефекту запізнювання впровадження в практику навих методів через значний час після отримання доказів їх ефективності. І нині, згідно з сучасними стандартами розвинених країн, жоден новий метод лікування, профілактики або діагностики не може бути визнаним без обов'язкової ретельної перевірки в ході надійних контрольованих клінічних досліджень.

D. Sackett та співавтори (2000) так описують основні причини широкого розповсюдження ДМ:

1. Повсякденна необхідність у достовірній інформації щодо методів діагностики, терапії, профілактики, оцінки прогнозу.

2. Неадекватність традиційних джерел такої інформації, тому що вони застарівають ще до моменту їх появи (підручники), нерідко невірні, тому що ґрунтуються на думці експертів, не ефективні, занадто великого обсягу і варіабельні по своїй достовірності, щоб бути використаними в клінічній практиці (медичні журнали).

3. Розбіжність між діагностичними можливостями і клінічним мисленням.

4. Наша нездатність дозволити більше кількох секунд на пацієнта для знаходження необхідного доказу або виділення більше півгодини години на тиждень для читання і навчання.

ДМ вирішує наступні завдання:

1. *Стандартизація діяльності* науковців, лікарів та організаторів охорони здоров'я на принципах ДМ.

2. *Підвищення ефективності фармакотерапії* і виліковування гострих захворювань і синдромів, а при хронічних – стабілізація тривалої ремісії, зменшення летальності і поліпшення якості життя пацієнтів.

3. *Зростання ступеня безпечності лікування* та зниження ризику появи ускладнень і погіршення перебігу захворювання шляхом раціонального призначення лікарських засобів і методів лікування.

4. *Покращення економічної ефективності діагностики та лікування* шляхом використання більш дешевих і водночас достатньо дієвих методів.

5. Оптимізація діяльності національних систем охорони здоров'я.

Принципи доказової медицини

ДМ являє собою новий підхід до надання медичної допомоги з використанням двох фундаментальних принципів.

По-перше, при виборі методу втручання лікар обов'язково повинен враховувати такі фактори, як співвідношення користі і ризику, зручність методу для хворого, затрати на обстеження та лікування, пріоритети життєвих цінностей хворого.

По-друге, при прийнятті клінічного рішення необхідно враховувати дані достовірних клінічних досліджень. Згідно з вимогами науково обґрунтованої практики, вибір методів, що стосуються надання медичної допомоги, повинно ґрунтуватись на найбільш актуальній, достовірній та значимій науковій інформації. Це рішення повинно прийматись пацієнтом, виходячи з інформації, що надана йому лікарем на основі знань, якими він володіє, з урахуванням існуючих ресурсів.

Для застосування принципів ДМ у *конкретного хворого* необхідно поставити *клінічне запитання* та знайти *відповідь* на основі найбільш вагомих доказів.

Спеціаліст, який не користується в своїй діяльності існуючими доказовими даними, втрачає серйозні можливості допомогти пацієнту та навіть ризикує нанести шкоду його здоров'ю. В кожній країні надання науково обґрунтованої медичної допомоги вважається важливою складовою роботи лікаря незалежно від його спеціальності. У відповідності до резюме Сицилійської декларації з питань надання пацієнтам оптимальної медичної допомоги нині загально визнаною є необхідність обов'язкового володіння спеціалістами принципами і методами доказової медицини. І нині в більшості країн світу клінічна епідеміологія і ДМ стали невід'ємною частиною підготовки лікарів.

Клінічна епідеміологія (КЕ) – методологічна основа ДМ. Вона вивчає закономірності розповсюдження будь-яких захворювань, здійснює прогнозування їх у кожного конкретного пацієнта на основі вивчення клінічного перебігу хвороби в аналогічних випадках. КЕ всі свої проблеми вирішує безпосередньо на людях і ні в якому разі на тваринах або елементах людського організму – культурі тканин, клітинних мембран тощо. Основною метою КЕ є введення методів клінічного спостереження і аналізу даних, які забезпечують прийняття правильних та адекватних рішень у лікуванні хворих з урахуванням економічного забезпечення. КЕ забезпечує ДМ методами біостатистики, об'єктивними критеріями достовірності лабораторних і інструментальних досліджень та способами їх узагальнення. Поряд із цим КЕ вивчає ускладнення та прогнозування захворювань, результати багатьох центрових плацебо-контрольованих досліджень для визначення достовірності різних методів лікування та побічної дії препаратів.

Термін «КЕ» виник з найменувань двох «споріднених» наук: клінічної медицини і епідеміології. Клінічною вона називається тому, що вирішує клі-

нічні проблеми, відповідає на різноманітні медичні питання та рекомендує відповідні клінічні рішення, які ґрунтуються на самих надійних фактах. Вона називається епідеміологією, так як значна кількість її методів дослідження у свій час була запропонована епідеміологами і допомога конкретному хворому тут розглядається в контексті великої популяції, до якої належить і сам пацієнт.

Методи КЕ дозволяють відокремити достовірні дослідження від недостовірних.

КЕ ґрунтується на наступних положеннях:

- у більшості випадків прогноз, діагноз та результати лікування для конкретного хворого однозначно не визначені і тому вони повинні виражатись через ймовірність;

- ці ймовірності для конкретного хворого краще всього оцінюються на ґрунті попереднього досвіду, накопиченого лікарями відносно груп аналогічних хворих;

- так як клінічні спостереження проводяться на вільних у своїй поведінці хворих і лікарями з різним рівнем знань і персональною думкою, в результатах не виключаються *систематичні помилки*, які ведуть до необ'єктивних висновків;

- будь-які спостереження, включаючи клінічні, піддаються впливу випадковості;

- для уникнення неправильних висновків лікар повинен покладатися на дослідження, які ґрунтуються на суворих наукових принципах з використанням методів з мінімізації *систематичних* і обліку *випадкових помилок*.

Випадкова помилка – відхилення від істинної величини, які в середньому дорівнюють нулю, тобто не змінюють вимірюваної величини. Випадкова помилка ускладнює виявлення закономірностей, але її наявність не позначається на напрямку і величиною зрушень (відмінностей, зв'язків), що виявляються в дослідженні, звичайно, за умови, що проведено безліч вимірів.

Систематичною помилкою називають зміщення середнього результату вимірювання по відношенню до істинної величиною. Наприклад, через особливості застосовуваних реагентів різні способи вимірювання концентрації окремих речовин в крові (наприклад, тропоніну або глюкози) дають дещо різні результати. Будь-яке відхилення висновків від істини або процес, що призводить до подібного відхиленню, називають систематичною помилкою. Так само позначають будь ухилення (спотворення) в зборі, аналізі, інтерпретації, публікації або огляді даних, що призводить до висновків, які систематично відрізняються від істини.

Сутність КЕ в англomовному варіанті зводиться до вивчення впливу методу діагностики та лікування на п'ять «D»:

- смерть (Death) пацієнта, тим більш коли вона передчасна;
- захворювання (Disease), яке завжди сприймається пацієнтом як небезпечна хвороба;

- дискомфорт (Discomfort) у вигляді болю, нудоти, задишки, свербіжу, шуму у вухах тощо;
- інвалідизація (Disability) – нездатність до звичайної діяльності вдома, на роботі, під час відпочинку;
- незадоволеність (Dissatisfaction) – емоційна реакція на хворобу і лікування, наприклад, туга або гнів.

Взагалі, мета будь-якого діагностично-лікувального процесу визначається сурогатними **кінцевими точками** – параметрами захворювання, які передбачають безпосередній або віддалений результат.

Розрізняють три типи кінцевих точок:

первинні кінцеві точки є провідними показниками, які вказують на можливе подовження життя хворого (зменшення загальної летальності, смертності від захворювання);

вторинні кінцеві точки характеризуються покращенням якості життя хворого або зменшенням захворюваності, або через полегшення клінічних ознак захворювання;

третинні кінцеві точки – це показники, які не мають відношення до покращення якості життя чи його подовження, але можуть свідчити про можливість позитивних змін через усунення факторів ризику.

Зупинимося на деяких аспектах *практичного застосування* принципів ДМ. Перш за все, вони використовуються для підвищення якості надання медичної допомоги через *полегшення прийняття вірних клінічних рішень* і впровадження систем стандартизації в охорону здоров'я.

З погляду *науково обґрунтованої медичної практики* інформацію, використану для прийняття клінічних рішень, можна поділити на:

- первинну (дані оригінальних досліджень, опубліковані в рецензованих наукових журналах) і вторинну (оглядові й редакційні статті, підручники, думки експертів);
- пряму (отриману в ході клінічних робіт) і непрямую (отриману в експерименті);
- сильну і слабку (залежно від дизайну дослідження).

Науково обґрунтована медична практика віддає пріоритет первинній, прямій і сильній інформації як основі для прийняття клінічних рішень.

Упровадження принципів науково обґрунтованої медичної практики може реалізуватися двома шляхами:

1. Традиційний підхід: у разі «нестандартної» клінічної ситуації лікар звертається за порадою до старших колег і залишає хворого з досить незначеними переліком діагностичних процедур, схем лікування та прогнозом на майбутнє.

2. Науково обґрунтований підхід: лікар ставить собі запитання, що йому відомо про етіологію, патогенез, диференційну діагностику, принципи фармакотерапії та прогноз для життя, і розуміє, що не знає відповіді. Тоді він

у бібліотеці здійснює запит у базі даних MEDLINE, чи знаходить інформацію через Інтернет.

Потрібно враховувати, що принаймні 80% медичних публікацій у світі видається англійською мовою, лікар не має змоги засвоїти колосальний обсяг нової інформації (щорічно публікується приблизно 4 млн статей, і лікарю необхідно розглянути близько 100 статей щодня). Важливим є вміння критично оцінювати вірогідність і можливість застосування на практиці отриманих результатів. Оптимальне рішення – залучення експертів, які на принципах доказової медицини підготують інформаційний продукт для практичних лікарів у вигляді *клінічних рекомендацій, систематичних оглядів, літературних дайджестів* з найактуальніших проблем охорони здоров'я. Така діяльність розвивається в кількох напрямках.

1. Розробка науково-довказових *клінічних рекомендацій* з найбільш важливих медичних проблем. Ініціаторами клінічних рекомендацій (guidelines) виступають професійні лікарські асоціації або урядові організації, які створюють експертні групи. Завдання експертної групи – вивчення всієї доступної літератури з певного питання, критична оцінка інформації та формулювання чітких рекомендацій. Так, «Международный журнал медицинской практики» регулярно публікує клінічні рекомендації з найважливіших питань практичної медицини, підготовлені Американською колегією лікарів (American College of Physicians).

Клінічні рекомендації для практичних лікарів дозволяють удосконалити роботу відносно наступних аспектів:

- визначення завдань, що стоять перед лікарем;
- опис захворювання (етіологія, поширеність, клінічна картина тощо);
- алгоритми діагностичних процедур (програма обстеження, покази і протипокази діагностичних маніпуляцій);
- лікування (тактика, опис конкретних лікарських засобів і лікувальних заходів, критерії ефективності і припинення лікування);
- ускладнення, прогноз, покази до госпіталізації, диспансерне спостереження і ін.

2. Формування *баз даних систематичних оглядів* рандомізованих контрольованих досліджень. Уперше в світі 1979 р. відомий англійський епідеміолог Арчибальд Кокран обґрунтував необхідність використання в медичній практиці лише тих даних, що отримані в процесі правильно організованих і перевічених часом наукових досліджень. А. Кокран запропонував створювати медичні огляди на основі систематизованого збору й аналізу фактів та регулярно поповнювати їх новими даними. Кокранівське співробітництво (Cochrane Collaboration) є міжнародною співдружністю вчених, мета якої – виявлення, систематизація та узагальнення результатів усіх опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень. Систематизовані огляди центрів Кокранівської асоціації дають порівняльну оцінку ефективності та безпеки лікарських засобів щодо окремих нозологічних одиниць, але, як правило, не містять конкретних рекомендацій. Інформація поширюється серед спожива-

чів медичних послуг, членів їхніх сімей та інших зацікавлених осіб шляхом взаємного обміну даних через Інтернет і засоби масової інформації. База даних постійно оновлюється, з'являються нові тематичні розділи. За допомогою метааналізу вчені підсумовують результати різних досліджень з певної проблеми. Результатом є об'єктивне, статистично обґрунтоване висвітлення інформації, оцінка ступеня корисності різних лікувальних, діагностичних і профілактичних втручань. Прикладом таких зусиль у національному масштабі є Велика Британія, де всі лікарні, поліклініки й медичні центри отримують доступ до інформаційних ресурсів Кокранівської бібліотеки – електронної бази даних систематичних оглядів, що публікуються Кокранівською асоціацією.

3. Створення міжнародних журналів медичної практики (журнальних клубів) і реферативних дайджестів. Американська колегія лікарів у 1991 р. випустила перший номер ACP Journal Club. З 1996 р. виходить дочірнє американсько-британське видання – журнал Evidence-Based Medicine. Міжнародні журнали медичної практики публікують реферативні огляди провідних медичних видань. Відібрані статті представляють у вигляді структурованих резюме, які містять ті самі розділи, що й оригінальні публікації (мета, методи, найважливіші результати і практичні висновки). Потім статтю направляють експерту в певній галузі медицини, який коментує основні результати, допомагаючи читачеві розібратись у їхніх сильних і слабких рисах, та визначає, наскільки результати є корисними на практиці.



Рис. Шлях від отримання доказів до прийняття клінічного рішення

Разом з тим відомо, що результати наукових медичних досліджень дедалі більше впливають не тільки на розробку нових стандартів та протоколів ведення пацієнтів, але й на фармацевтичний бізнес. Тому актуальнішою стає

проблема аналізу інформації, яку репрезентують різні медичні видання, представники фармацевтичних компаній та провідні у своїй галузі спеціалісти. Лікарям необхідно навчитися самостійно оцінювати вірогідність інформації та відрізнити її від прихованої реклами. Крім того, йому потрібно зважено підходити до думки авторитетів та чужого досвіду. **NB!** Насамперед, джерелами, які можуть бути використані лікарем для підтримки свого професійного рівня та розв'язання клінічних проблем, мають бути виключно наукові статті, що містять інформацію про клінічні дослідження.

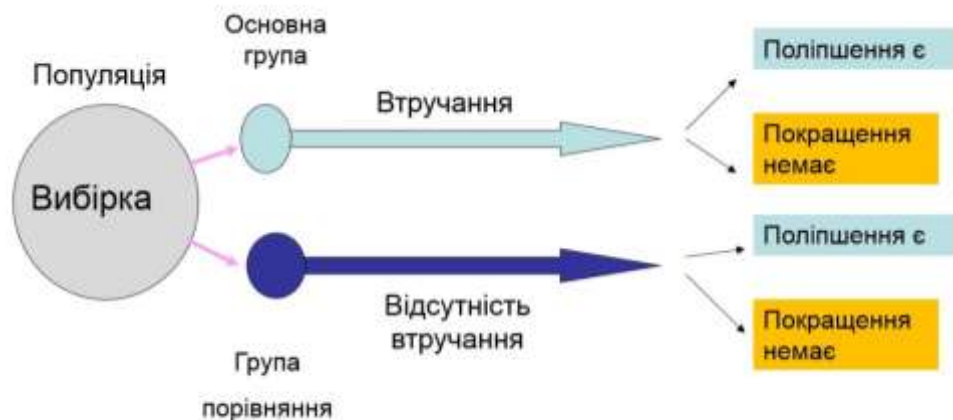
Види клінічних досліджень та градація їх достовірності

У 1948 році англійськими лікарями були оприлюднені результати першого клінічного випробування ефективності стрептоміцину при туберкульозі. Одну групу хворих лікували стрептоміцином, іншу – за стандартними на той час схемами фармакотерапії. Розподіл пацієнтів за групами проводили згідно з таблицею випадкових чисел. **Принцип рандомізації** (від англ. random – випадковий) – «випадково відібраних груп» – став золотим стандартом медицини. Найбільш прийнятним і достовірним є багатоцентрове рандомізоване дослідження з принципом подвійного сліпого контролю.



Рис. Класифікація клінічних досліджень

У ході проведення **рандомізованого дослідження** ефективності лікарського засобу при певному захворюванні групи хворих (щонайменше дві) розподіляють випадковим методом. Цим досягається практична ідентичність груп учасників за кількісними та якісними показниками. Аналізують і оцінюють ефективність певного виду медичного втручання. **Нерандомізовані дослідження** передбачають розподіл пацієнтів на групи не випадковим чином за неможливості випадкового розподілу з технічних причин або етичних міркувань.



Когортні дослідження передбачають формування двох чи більше груп (когорт) пацієнтів, з яких лише в одній здійснюється оцінка відповідного медичного чи лікувального втручання, хоча клінічний результат реєструється в усіх групах. Спостереження можуть тривати роками (вплив куріння на розвиток раку легень). Для когортних досліджень інформацію можна отримати з великих баз даних лікувальних установ, але висновки при цьому завжди будуть менш обґрунтованими, ніж при рандомізованих.

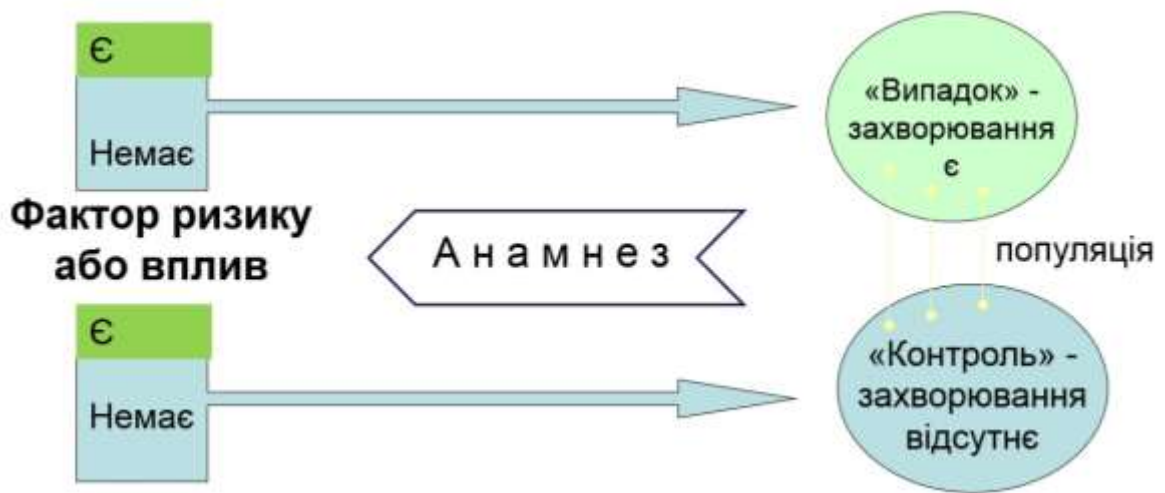
Поперечні (або одномоментні) дослідження проводять методом опитування, обстеження, збору відповідей на конкретне запитання серед лікарів та пацієнтів. Обстеження та збирання інформації про пацієнта (чи групу пацієнтів) проводять одноразово. Це дає можливість установити картину захворювання в одного хворого (чи групи хворих), уточнити симптоматику, визначити окремі прояви і ступінь тяжкості хвороби. Кінцевим результатом є опис захворювання в окремого пацієнта, а в сукупності варіантів – це дослідження зв'язку деяких ознак з варіантом перебігу хвороби.

«Недоліки» одномоментних (перехресних) досліджень:

- Не відображають реального розповсюдження захворювань.
- Чим менш поширеним є захворювання, тим вибірка повинна бути більше, щоб виявити достатню кількість хворих на це захворювання.
- Не дозволяють оцінити внесок деяких факторів ризику в розвиток захворювання і встановити наявність зв'язку між ними.
- Можуть призвести до помилкового визначення факторів ризику через те, що в разі захворювання змінюються певні показники і нерідко – звички пацієнтів.
- Не дозволяють оцінити прогностичну силу окремих ознак (маркерів).
- Не дозволяють вивчити характеристики померлих від конкретного захворювання.

При обстеженні професійних груп не дозволяють вивчити характеристики тих, які залишили роботу через стан здоров'я, досягнення пенсійного віку або інших причин.

Дослідження типу «випадок-контроль» виконують у ситуаціях, коли очікуваний клінічний ефект реєструється дуже рідко чи розвивається помір-



но. Формують групу осіб з окремих випадків відповідного захворювання чи клінічного ефекту. Далі підбирають контрольну групу з осіб без такого захворювання чи стану, але схожу за важливими прогностичними характеристиками – віком, статтю, супутніми патологіями. Розраховують в усіх групах кількість пацієнтів, які зазнали певних несприятливих та небажаних впливів. Проводять кореляцію результатів з урахуванням відомих і вимірюваних прогностичних факторів.

Опис випадку чи серії випадків – це короткі повідомлення про успішне лікування чи прояви загрозливих ускладнень фармакотерапії, що вкрай необхідно для оперативної медичної інформації. Цінність методу полягає в отриманні оперативного повідомлення щодо ускладнення лікування, виникнення побічної дії тощо, адже чекати роками відповідної більш достовірної інформації часто недоцільно.



Рис. Традиційна градація вірогідності клінічних досліджень

Необхідно зазначити, що *кожен окремий вид досліджень відповідає конкретній меті*. Незважаючи на більшу достовірність рандомізованих багатоцентрових клінічних випробувань, за їх допомогою не можна вирішити завдання розробки нового діагностичного методу, вивчити розповсюдженість

захворювань та факторів ризику, визначити вплив спадкових чинників у розвитку ускладнень тощо.

Важливою особливістю оцінки наукової та практичної цінності статей, у яких публікуються результати досліджень, є аналіз їх на наявність публікаційної помилки. Для окремо взятого читача, що знайомиться з окремо взятою статтею або кількома статтями, наявність публікаційної систематичної помилки непомітно, як непомітні мікроорганізми на шкірі. Важко уявити, що стаття, на читання якої ти знайшов час, опинилася перед твоїми очима не тому, що вона важлива, а тому, що спонсор витратив кошти на її повторне опублікування, на надрукування окремих відбитків, які роздають на конференції безкоштовно, на гонорар професору, який цю статтю згадав у лекції. Саме тому на першому місці у лікаря має бути пошук захищеною від систематичної помилки інформації, насамперед - *систематичних оглядів*. У дослідника на першому місці має бути не робота з «зразком» якогось попереднього дослідження, а робота з сукупністю попередніх даних. Тому кожен дослідник на етапі планування роботи повинен виконати *систематичний огляд* попередніх досліджень з питання, що вивчається.

Систематичний огляд даних клінічних досліджень – ефективна наукова технологія виявлення і узагальнення даних про ефективність втручань, що дозволяє оцінити узагальнюваність і надійність результатів клінічних досліджень і виявити дані, які не узгоджуються. Це практично наукове дослідження, матеріалом для якого є результати клінічних досліджень. Його мета – зважене і неупереджене вивчення результатів раніше виконаних досліджень. Основною вимогою є аналіз всіх якісних оригінальних досліджень, присвячених певній проблемі. Кількісна оцінка сумарного ефекту, який встановлений на підставі результатів всіх вивчених досліджень, проводиться за допомогою мета-аналізу.

Метааналіз являє собою методологію об'єднання різномірних і виконаних різними науковцями досліджень з однієї проблеми і призначений для підвищення достовірності оцінок однойменних результатів. Ідея метааналізу проста: при збільшенні кількості даних звужуються довірчі інтервали та зростає достовірність розходжень, що забезпечує надійність при прийнятті клінічного рішення в конкретній ситуації.



Рис. Взаємозв'язок систематичного огляду та мета аналізу

Існує кілька *різновидів* метааналізу: *звичайний*, *кумулятивний* (нагромадження в часі, що демонструє крива накопичення оцінок у процесі появи нових доказів), *проспективний* (клінічні дослідження визначені певним планом проведення з позитивним чи негативним результатом), для *індивідуальних даних* та інші.

Для використання у практичній роботі результатів клінічних досліджень необхідно враховувати ступінь їх достовірності та користь від підходів, що пропонуються.

Рекомендації щодо ведення пацієнтів повинні бути систематизовані за принципом ступеня достовірності ефективності та доцільності застосування тих чи інших процедур.

Градації (класи або категорії) та рівні доказів були розроблені в Оксфорді.

Клас I – наявність консенсусу та/або доказів щодо ефективності, доцільності застосування та сприятливої дії процедури.

Клас II – суперечливі докази та відсутність консенсусу щодо ефективності та доцільності застосування процедури

IIa – «шальки терезів» доказів/консенсусу схиляються до ефективності та доцільності застосування процедури;

IIb – «шальки терезів» доказів/консенсусу схиляються до неефективності та недоцільності застосування процедури;

Клас III – наявність консенсусу та/або доказів щодо неефективності та недоцільності застосування процедури, а в окремих випадках – навіть її шкідливості.

В свою чергу, ступінь доведеності ефективності та доцільності застосування процедури поділяють на три рівні достовірності:

Рівень А – дані, отримані хоча б у двох рандомізованих дослідженнях;

Рівень В – дані, отримані в одному рандомізованому клінічному дослідженні та/або в мета-аналізі, або в кількох нерандомізованих дослідженнях;

Рівень С – консенсус переконань експертів, що ґрунтується на результатах досліджень та клінічній практиці.

Крім того, наводимо інші підходи до класифікацій достовірності досліджень, які можуть зустрітися при роботі з настановами, клінічними рекомендаціями, протоколами.

Рівень наукової обґрунтованості наведених рекомендацій

Рівень	Вид обґрунтованих даних
Ia	Висновок про наукову обґрунтованість зроблений на основі мета-аналізу клінічних досліджень, контрольованих та рандомізованих.
Ib	Висновок про наукову обґрунтованість зроблений на основі принаймні одного клінічного дослідження, контрольованого та рандомізованого.
IIa	Висновок про наукову обґрунтованість зроблений на основі передбачуваного дослідження, добре розробленого не рандомізованого.
IIb	Висновок про наукову обґрунтованість зроблений на основі майже експериментального дослідження, добре розробленого.
III	Висновок про наукову обґрунтованість зроблений на основі добре організованих неекспериментальних досліджень, таких як порівняльні дослідження, описові дослідження або дослідження випадок-контроль.
IV	Висновок про наукові складові зроблений на основі матеріалів або думки комітетів експертів та/або клінічного досвіду авторитетних фахівців.

Рівень обґрунтованості	Основа
A (рівні Ia, Ib)	Потрібно принаймні одне контрольоване рандомізоване дослідження, правильно сплановане та адекватної структури, або мета-аналізу контрольованих рандомізованих досліджень.
B (рівні IIa, IIb, III)	Потрібна наявність клінічних досліджень, методологічно коректних та які не були б дослідженнями, контрольованими та рандомізованими. Включаються дослідження, які не відповідають критеріям ні A, ні C.
C (рівні IV)	Потрібна наявність матеріалів або думок експертних комітетів та/або клінічного досвіду визнаних авторитетних фахівців.

Шкала рівнів доведеності і градації рекомендацій

Evidence-based Best Practice Guideline.

June 2004. New Zealand Guidelines Group

Рівень	Тип доведеності
1a	Докази, отримані в результаті мета-аналізу рандомізованих досліджень
1b	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного рандомізованого дослідження
2a	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного гарно розробленого й контрольованого дослідження без рандомізації
2b	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного іншого типу гарно розробленого квазіекспериментального дослідження
3	Докази, отримані в результаті проведення гарно розроблених неекспериментальних досліджень, наприклад порівняльних, кореляційних чи ситуативних
4	Докази, отримані зі звітів чи висновків експертних комітетів або з клінічного досвіду авторитетних спеціалістів

Як шукати систематичні огляди?

Алгоритм пошуку систематичних оглядів, які присвячені оцінці ефективності різних медичних втручань в кращих базах даних, полягає в наступному.

Кокранівська бібліотека. На першому етапі нові систематичні огляди, які присвячені оцінці ефективності медичних втручань, слід шукати у базі даних Кокранівської бібліотеки (Cochrane Library). Часто цього буває достатньо. База цих систематичних оглядів (Cochrane database of Systematic Reviews - CDSR) містить унікальні по своїй повноті збори повних варіантів систематичних оглядів, які характеризуються не лише високими методологічними стандартами, але і постійним оновленням матеріалу при появі нової доказової інформації і у відповідь на конструктивну критику.

Щоб не пропустити потрібні публікації, шукати в бібліотеці потрібно з використанням ключових слів та термінів (MeSH). Це необхідно, оскільки багато оглядів і реферати не було індексовано за системою MeSH. Структура бібліотеки дозволяє проглянути словник MeSH і побудувати пошук по наступному плану: хворий, втручання, порівняння, результат.

Враховуючи розміри повних варіантів оглядів, представлених в Кокранівській бібліотеці, бажано поміщати між словами маркери відстані - "near" (в межах однієї пропозиції) або "next" (поруч), інакше пошукова система може відібрати статті з іншої тематики.

Якщо в CDSR відсутні огляди з потрібної тематики, то реферати інших оглядів, що також відповідають стандартам якості Кокранівської бібліотеки, можна знайти в Реферативній базі цих оглядів з ефективності медичних, у тому числі діагностичних, втручань (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness - DARE).

Розпочинаючи пошук систематичних оглядів з матеріалів Кокранівської бібліотеки, можна заощадити час і сили, які довелося б витратити на роботу з іншими джерелами інформації. У відсутність підписки на повну версію Кокранівської бібліотеки можна безкоштовно переглядати реферати Кокранівських оглядів, а також огляди з баз даних DARE і HTA на сайті NHS Centre for Reviews and Dissemination.

Якщо бази даних з повними варіантами оглядів і детальними рефератами, наприклад Кокранівська бібліотека або Best Evidence, недоступні або не містять необхідної інформації, слід звернутися до простіших бібліографічних баз даних. У великих базах даних MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) і EMBASE/Excerpta Medica можна знайти велику кількість посилань і коротких рефератів. Після цього слід отримати доступ до повних варіантів виявлених статей і ознайомитися з ними.

Медичні електронні бази даних, які постійно оновлюються

База даних	Адреса в Інтернеті
ACP Journal Club	www.acponline.org/journals/acpj/jcmetui.htm
Best Evidence	www.acponline.org/catalog/electronic/best_evidence.htm
Cochrane Library	www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html
UpToDate	www.update.com
MEDLINE PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed (безкоштовна)
Internet Grateful Med	igm.nlm.nih.gov
Інші бази даних	www.niedmatrix.org/info/medline-table.asp
Scientific American Medicine	www.samed.com
Clinical Evidence	www.evidence.org
Harrison's Online	www.harrisonsonline.com
eMedicine	www.emedicine.com (безкоштовна)
Medscape	www.medscape.com/Home/Topics/homepages.html (безкоштовна)
Medical Matrix	www.medmatrix.org/index.asp (безкоштовна)
SCHARR Netting the Evidence	www.shef.ac.uk/~scharr/ir/neiing (безкоштовна)
Medical World Search	www.mwsearch.com (безкоштовна)
Journal Listings	www.nthames-health.ipmde.ac.uk/connect/journuls.htm www.pslgroup.com/dg/medjournals/htm (безкоштовна)
Clinical practice guidelines	www.guidelines.gov www.cma.ca/cpgs (безкоштовна)
MD Consult	www.mdconsult.com
Evidence -based Medicine Reviews (OVID)	www.ovid.com/products/clinical/ebmr.cfm (доступна у багатьох медичних бібліотеках)
SUM Search	http://library.uthscsa.edu/

Діагностика з позицій доказової медицини

Історія розвитку діагностики, як і історія медицини в цілому, відображає боротьбу світоглядів, науково-технічний і соціальний прогрес. У стародавніх ассирійців був звичай виводити хворої людини на дорогу, і кожен, хто йшов цим шляхом, міг його обстежити і дати йому пораду; подібні традиції існували в багатьох східних країнах, а також в Стародавньої Русі. Ретельне спостереження за хворим і аналіз фактів були притаманні гіппократівській медицині (хоча його заслугою стала розробка системи визначення прогнозу, а не діагнозу); завдяки Галену були закладені основи топічної діагностики.

Варто відзначити, що *практичний досвід лікування і профілактики захворювань накопичувався в світі раніше і швидше, ніж досвід діагностики*. Наприклад, канон Авести зобов'язував лікарів Стародавнього Ірану та Середньої Азії бути максимально обережними при визначенні діагнозу і прогнозу, щоб не нашкодити хворим і не підірвати власний авторитет. І хоча перша методична медична школа виникла вже в Стародавньому Римі, протягом багатьох століть тривав емпіричний період її розвитку.

Як свого часу писав професор С.Р. Гіляревський, «вирішальним фактором успішної роботи лікаря в той час був досвід, діагноз ставили на підставі скарг хворого, зовнішнього вигляду і того враження, яке він справляв на лікаря». У XVIII столітті нідерландський лікар Г. Бурган, якому належить вислів «хто добре діагностує, той добре лікує», запропонував використовувати для діагностики методи спостереження і аналогії. Важливість практики і досвіду, врахування впливу на розвиток захворювань «духовного життя» та факторів навколишнього середовища зазначав видатний московський клініцист М.Я. Мудров (1776-1831 рр.). Його заслугами в галузі діагностики вважають «Розробка та впровадження в практику: 1) методу систематичного і всебічного обстеження хворого і 2) методичного ведення історії хвороби». З ім'ям Г.А. Захар'їна (1829-1897 рр.) в методології діагностики пов'язано як розмежування «основного захворювання» (*diagnosis morbi*) і «другорядних розладів і всіх особливостей хворого» (*diagnosis aegri*), так і досконала розробка методу опитування.

Вимоги до точності діагнозу все більше зростали, починаючи з другої половини XIX століття, що було пов'язано з бурхливим розвитком різних методів досліджень. Визначну теорію діагностичного мислення на той час створив С.П. Боткін (1832-1889 рр.), який «поставив методіку клінічного дослідження на природно-наукову фізіологічну основу і, прагнучі до індивідуалізації кожного випадку,... вказав нам, як перетворити... діагностику хвороби в діагностику хворого». Подальший розвиток було пов'язано з ім'ям М.П. Кончаловського (1875-1942 рр.): він визначив чотири аспекти діагнозу (морфологічний, функціональний, патогенетичний і етіологічний) і відзначив важливість визначення «діагноз майбутнього» - прогноз. Роботи Г.Ф. Ланга (1875-1948 рр.) збагатили методологію діагнозу синдромним підходом. Всесвітньо відомим автором декількох діагностичних методик в клініці внутрішніх хвороб є засновник київської терапевтичної школи В.П. Образцов (1849-1920). Заслугами в цій галузі його учня М.Д. Стражеска (1876-1952 рр.) є розробка патофізіологічного напрямку та функціональної діагностики, організація проведення в Україні численних клініко-експериментальних досліджень і широке впровадження синтетичного методу діагностики («... на долю інтерніста припадає здійснення синтезу всіх факторів, отриманих різними фахівцями при вивченні будь-якої проблеми»).

Багато актуальних питань діагностики в різних галузях клінічної медицини було вирішено завдяки глибоким фундаментальним і клінічним дослідженням, які проводилися з того часу по сьогоднішній день. Як писав акаде-

мік М.В. Черноруцький (1884-1957 рр.), обов'язковими етапами розпізнавання захворювань є «спостереження, оцінка явищ, які спостерігаються, і умовиводи». Відповідно складовими діагностики він називав методи дослідження («лікарська техніка,... або діагностика у вузькому сенсі»), семіотику (семіологію) і методологію діагнозу - «особливості мислення при побудові діагностичних висновків».

Доказовий підхід в аспекті клінічної та нозологічної діагностики означає:

- пріоритетний вибір тих діагностичних методів, точність яких доведено результатами систематичних оглядів або контрольованих клінічних досліджень;

- розуміння математичної суті результатів діагностичних тестів, відмінностей між їх клінічної та статичної значущістю;

- розуміння того, що той чи інший діагноз у кожного конкретного пацієнта слід висловлювати як ймовірність (ризик, шанси);

- індивідуальний, орієнтований на пацієнта підхід – облік його вибору, очікувань, цінностей і можливостей під час призначення досліджень та інтерпретації їх результатів.

Що стосується такого розділу діагностики, як семіологія, то кращий опис симптомів і клінічної картини наведені в старих підручниках і монографіях. *Доказовий підхід передбачає оцінку виявлених під час обстеження ознак як діагностичних тестів, діагностичних критеріїв, факторів ризику або прогностичних маркерів.*

Клінічна діагностика була, і буде складним пізнавальним процесом, в якому лікар завжди покладається на спеціальні знання, досвід, закони логіки та інтуїцію. Його міркування повинні бути певними (ясними, точними), послідовними (несуперечливим) і обґрунтованими. Складність діагностичного процесу зумовлюється безліччю факторів, серед яких - особливості клінічного перебігу захворювання у конкретного пацієнта, вплив супутньої патології та лікування, компетентності лікаря, доступність необхідних методів діагностики, коректна інтерпретація результатів діагностики. Значного поширення нових діагностичних методів у клінічній практиці є ознакою теперішнього часу. Правильною вибір того чи іншого з цих методів або їх комбінації, а також трактування отриманих даних мають вирішальне значення в багатьох клінічних ситуаціях і часто впливають на життєвий прогноз у пацієнтів. Саме використання методів *клінічної епідеміології* та *доказового підходу* дає лікарям можливість робити справедливі висновки, контролюючи вплив систематичних помилок.

Відомо, що будь-який діагностичний метод – клінічний, фізикальний лабораторний, інструментальний або морфологічний - відображає певний біологічний феномен в організмі людини. Метод визнають діагностичним тестом і використовують в клінічній практиці за умови його відтворюваності і вивченості в стандартних клінічних ситуаціях у пацієнтів різних популяцій.

Діагностичний показник – це біологічний феномен, який виникає або змінюється при патології і може бути виявленим за допомогою стандартизованого *діагностичного методу*. Як правило, один показник можна визначити за допомогою декількох методів, які відрізняються за аналітичними характеристиками; через це різними є «межі норми» і діагностичне значення показника.

Діагностичним тестом є визначення конкретного діагностичного показника за допомогою конкретного методу, аналітичні параметри якого залишаються незмінними за умови контролю якості його виконання.

Діагностичні дослідження проводять особам, які звернулися до лікаря зі скаргами, для з'ясування їх причин і постановки діагнозу. Той же самий тест, призначений людині, що не має скарг або ознак конкретного захворювання і вважає себе здоровим, прийнято називати **скринінговим**. Так, для пацієнта, який скаржиться на біль у надчеревній ділянці, езофагогастроуденоскопія є діагностичним тестом, а для того, хто не має скарг, - скринінговим. Електрокардіографія (ЕКГ) з визначенням індексів Sokolow - Lyon і Cornell і ехокардіографія з обчисленням маси міокарда лівого шлуночка є діагностичними тестами для виявлення гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у осіб з артеріальною гіпертензією і скринінговим – у здорових осіб.

Взагалі **скринінг** (англ. screen – просівати) має на увазі масове обстеження людей і є технологією первинної популяційної профілактики і «ранньої діагностики прихованих захворювань». Крім цього, В.В. Власов розділяє діагностичні тести *для виявлення супутніх захворювань* (такі, що показані у разі звернення до лікаря з будь-яких причин, наприклад, загальний огляд, загальний аналіз крові, рентгенографія грудної клітки, ЕКГ) і діагностичні тести *для оцінки ефективності лікування* (термометрія пацієнтів, які приймають антибіотики; терапія ex juvantibus). Тести також поділяють на скринінгові і «тести, які підтверджують діагноз».

Краща клінічна практика передбачає використання найбільш корисних і інформативних діагностичних тестів. Впровадження нового методу діагностики доцільно в тих випадках, коли наявні методи визнані недостатньо точними або неприйнятними з інших причин (інвазивність, висока вартість та ін.).

NB! Найбільш точний, надійний серед наявних діагностичних тестів називають **золотим стандартом** діагностики (або еталонним, референтним тестом).

Іноді еталонним є прості у виконанні і відносно дешеві тести: цілеспрямоване опитування пацієнта (діагностика стенокардії при наявності нападів почуття за грудиною «здавлювання», гастроезофагеальної рефлюксної хвороби – при частих епізодах печії), деякі лабораторні (визначення рівня гемоглобіну, еритроцитів у крові і гематокриту при розвитку кровотечі, оцін-

ка рівня С-реактивного протеїну в крові як показника активності запалення), морфологічні або бактеріологічні дослідження (мазків – відбитків зі слизової оболонки шлунка – для діагностики інфекції *H. pylori*, мазків з зіва – для визначення збудника ангіни). Але найчастіше еталонами є інвазивні і дорогі тести, нерідко – дані біопсії або аутопсії. На практиці лікарі та пацієнти як правило вибирають нееталонні методи діагностики, принаймні на початковому етапі. Наприклад, збудника пневмонії припускають на підставі особливостей клінічного перебігу хвороби, даних рентгенографії грудної клітини та аналізі мокротиння, а золотий стандарт діагностики - дослідження біоптатів легеневої тканини – не є рутинною практикою. Інший приклад. У клінічних дослідженнях доведено, що гіпертрофія лівого шлуночка є незалежним фактором ризику коронарної хвороби серця, у тому числі раптової серцевої смерті, інфаркту міокарда і шлуночкових аритмій, а також фібриляції передсердь і серцевої недостатності. Розвиток гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з коронарною хворобою серця та артеріальною гіпертензією підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту в 5 разів; розвиток гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з первинною артеріальною гіпертензією призводить до підвищення рівня серцево-судинної смертності в 25 разів. Золотим стандартом діагностики гіпертрофії лівого шлуночка є обчислення маси міокарда лівого шлуночка та індексація її до площі поверхні тіла або зросту пацієнта: критерієм є показник понад 125 г/м² у чоловіків і понад 110 г/м² у жінок. Збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка на 50 г/м² підвищує ризик коронарної хвороби серця на 50 %. Еталонним тестом для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка є метод магнітно-резонансної томографії (МРТ), який не завжди доступний, у тому числі через високу вартість. Як відомо, найбільш доступним діагностичним тестом є ЕКГ (критерії гіпертрофії лівого шлуночка - індекс Sokolow - Lyon > 38 мм, індекс Cornell > 2440 мм / мс). Оптимальне співвідношення інформативності, вартості та витрат часу має метод ехокардіографії, що саме і зумовило включення його в *стандарты діагностики* гіпертрофії лівого шлуночка в клінічній практиці.

Доказовий підхід передбачає *порівняння нового діагностичного тесту з наявним золотим стандартом в контрольованих клінічних досліджень*. Важливо те, що золотий стандарт є не ідеальним, а найкращим серед наявних діагностичних методів, і новий, більш досконалий тест може його замінити.

Для оцінки аналітичних параметрів діагностичного тесту його використовують у осіб двох груп – у пацієнтів з певним захворюванням і в осіб контрольної групи. Для цього проводять перехресні (синонім – одномоментні) дослідження, які мають переваги в часі, дозволяючи вивчати поширеність захворювань і факторів ризику.

**Визначення якості дослідження, яке присвячене оцінці
діагностичного або скринінгового тесту**

Питання	Коментарі
1. Чи є тест корисним для нашої практики?	Чи дозволить тест виявити потенційно виліковна хвороба краще, ніж існуючі тести? Чи вплине його використання на план ведення пацієнта?
2. Порівнювали чи досліджуваний тест із золотим стандартом?	Для багатьох захворювань еталон діагностики так і не визначений, і в таких випадках використовують комбінацію критеріїв, з якою і порівнюють тест
3. Наскільки адекватну вибірку досліджували?	Вибірка, в якій перевіряли тест, повинна бути якомога менше зміщена і репрезентативна
4. Чи вдалося уникнути зсуву за неповного використання золотого стандарту?	У всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні і отримали діагностичний тест, мав бути використаним також і золотий стандарт діагностики
5. Чи вдалося уникнути систематичної помилки «через очікування»?	Всі оцінки повинні бути «сліпими»: на інтерпретацію результатів тесту не повинно впливати знання результатів інших тестів.
6. Чи є тест відтвореним як у того самого, так і в інших дослідників?	При інтерпретації результатів деяких тестів (візуалізаційних, якісних) їх відтворюваність у двох дослідників повинна бути прийнятною
7. Якими є характеристики тесту на основі результатів дослідження?	Достовірність скринінгового тесту, на відміну від діагностичного, не має абсолютно чітких характеристик
8. Вказані Чи для цих характеристик довірчі інтервали?	Чим більше розмір вибірки, тим вже довірчі інтервали отриманого результату. Отже, характеристики довірчого інтервалу є особливо важливими у випадку малих вибірок
9. Чи був визначений на підставі результатів діапазон нормальних значень?	При визначенні зон ризику для безперервних фізіологічних або патологічних параметрів слід оцінювати ймовірність подій, для попередження яких направлено лікування. Саму об'єктивну їх оцінку забезпечує розрахунок відносини правдоподібності
10. Як інтерпретують тест в контексті інших, які використовують в діагностичному пошуку при даному стані?	Прикладом може бути багатофакторний загальний кардіоваскулярний ризик або ризик шлунково-кишкових кровотеч

При отриманні результатів досліджень традиційно будують чотирипільну таблицю, або «латинський квадрат», на основі якого обчислюють аналітичні параметри діагностичного тесту або його операційні характеристики – істинні або помилкові результати, *точність, чутливість і специфічність тесту, прогностичну цінність позитивних і негативних результатів*, а також відношення правдоподібності.

**Співвідношення результатів діагностичного тесту
і наявності захворювання**

		ЗАХВОРЮВАННЯ	
		наявне	відсутнє
ТЕСТ	позитивний	Істинно-позитивний (a)	Хибно-позитивний (b)
	негативний	Хибно-негативний (c)	Істинно-негативний (d)

Досвід доводить, що як правило за результатами діагностичного пошуку ми можемо тільки припускати правильність діагнозу, ніж стверджувати це категорично. У сучасній медицині прийнято виражати впевненість у діагнозах через ймовірність (ризика, шанси). Вірогідність захворювання необхідно оцінювати до призначення діагностичних тестів. Проте інтенсивність діагностичних заходів повинна відповідати кожній конкретній клінічній ситуації. Отже, лікарі повинні розуміти математичну сутність діагностичної цінності тестів в різних клінічних ситуаціях. У таблиці вище наведені співвідношення результатів діагностичного тесту і правильного діагнозу: захворювання наявне і відсутнє, а результат тесту - позитивний (патологія) або негативний (норма). Існує два конкретних результатів тесту – він є позитивним за наявності захворювання (істинно-позитивний результат) або негативним за відсутності захворювання (істинно-негативний результат). Хибно-позитивним називають позитивний результат тесту у здорової, хибно-негативним – негативний результат тесту у людини, яка має конкретне захворювання.

Точність тесту (англ. accuracy) відображає частину істинних (коректних) результатів тесту в їх загальній кількості. Індекс точності розраховують за формулою: $A=(a+b)/(a+b+c+d)$. Поняття точності, або аналітичної точності, використовують для порівняння різних діагностичних тестів. **Індекс точності** дозволяє порівняти різні методи визначення конкретного показника при обстеженні пацієнтів цієї ж популяції.

Термін «апріорна», або «передтестова ймовірність захворювання», в клінічній епідеміології є синонімом його поширеності (англ. prevalence). Її розраховують за формулою: $P=(a+c)/(a+b+c+d)$. Однак перехресні дослідження не відображають реального поширення захворювання, і джерелами такої інформації є *статистичні звіти і світова медична література*. Направлення

пацієнтів на діагностичне дослідження фактично є способом підвищення ап-ріорної ймовірності захворювання: умовиводи фахівців збільшують шанс того, що пацієнт з конкретними скаргами дійсно має певне захворювання, і це виправдовує більш активний підхід до призначення йому діагностичних тестів. Так, значне поширення в популяції такого значного фактора ризику передчасної смерті, як артеріальна гіпертензія, обумовлює широке впровадження вимірювання артеріального тиску.

Стабільними характеристиками діагностичного тесту є так звані його первинні параметри - *чутливість і специфічність*, адже вони не залежать від поширення захворювання у вибірці пацієнтів, яку досліджують.

Чутливість тесту (англ. Sensitivity, Se) - це частина істинних позитивних результатів в основній групі (тобто у пацієнтів з конкретним захворюванням): $Se = a / (a + c)$.

Специфічність (англ. Specificity, Sp) - це частина істинних негативних результатів у контрольній групі (тобто у осіб без цього захворювання): $Sp = d / (b + d)$.

Показник чутливості відображає ймовірність позитивного результату діагностичного тесту при наявності захворювання. Чутливий діагностичний тест рідко «пропускає» пацієнтів, які є хворими. Так, підвищення температури тіла і вміст С-реактивного білка (СРБ) в крові є високочутливими тестами великого низки запальних захворювань незалежно від їх природи - інфекційної, аутоімунної, онкологічної тощо. **NB!** Високочутливі тести є особливо корисними при наявності ризику пропустити загрозливі, але виліковні захворювання, а також на ранніх стадіях діагностичного пошуку для звуження його рамок (такі тести дозволяють виключити інші численні захворювання, які є малоімовірними).

Специфічний тест дозволяє не віднести помилково здорових людей до хворих. **NB!** Високоспецифічні тести є безцінними в ситуаціях, коли хибно-позитивні результати можуть завдати шкоди фізичному або психічному здоров'ю пацієнта, наприклад, в результаті помилково призначеного лікування. До високоспецифічних маркерів можна віднести і патогномонічні ознаки конкретних захворювань.

Особливо інформативними для діагностики є негативні результати чутливих тестів і позитивні – специфічних. При припущенні конкретного діагнозу негативний результат високочутливого тесту дозволяє надійно виключити, а позитивний результат високоспецифічного тесту – підтвердити захворювання. В.В. Власов зазначає таку типову помилку лікарів, як впевненість у необхідності проведення диференційованої діагностики при позитивних результатах саме чутливих (а не специфічних) тестів. Він також зазначає, що для діагностичних тестів «не існує мінімально необхідної величини» стабільних параметрів: «Тест, який дає позитивний результат у хворих частіше, ніж у здорових, може бути корисним». Р. Флетчер і співавт. відзначають, що на практиці не використовують тести, чутливість і специфічність яких не досягає 50 %.

Варто відзначити, що стабільні параметри діагностичного тесту залежать від зворотної *межі норми*: чим вона нижча, тим вище є чутливість тесту і число хибно-позитивних результатів. «Нормальні кордоні» діагностичного тесту варто обговорювати в аспекті саме «медичної норми». Якщо біологічну норму визначає біологічна варіація в популяції параметра, який вивчають, то медичну – визначають ті клінічні завдання, які будуть вирішені за допомогою діагностичного втручання. З позиції доказової медицини результат якого тесту більш конкретно потрібно розглядати не в зв'язку з нормою, а у зв'язку з доведеним в епідеміологічних дослідженнях ризиком несприятливих подій в аналогічних популяціях. Медичну норму визначають сучасні уявлення медичної науки. Наприклад, верхня межа норми СРБ для діагностики запальних процесів встановлена на рівні 10 мг/л, а при використанні нових високочутливих тестів визначення СРБ для оцінки кардіоваскулярного ризику – 4 мг/л. Наявність декількох кордонів норми визначає інформативність тесту - умовне поняття, яке вказує на обсяг діагностичної інформації, яку можна отримати при його використанні.

Заповнити всі поля «латинського квадрата» для оцінки параметрів діагностичного тесту буває важко з етичних і практичних причин. У медичній літературі недостатньо інформації про негативні результати діагностичних тестів (істинних і хибних), оскільки, *по-перше*, при нормальних результатах попередніх тестів важко наполягати на подальших обстеженнях, як правило дорогих і часто пов'язаних з ризиком для здоров'я пацієнта. Так, при підвищеному вмісті простатспецифічного антигену (ПСА) в крові чоловіка частіше погоджуються на проведення біопсії передміхурової залози, ніж у випадку нормальних показників ПСА. *По-друге*, невірна оцінка діагностичного тесту може бути наслідком його дослідження тільки або переважно у хворих. Наприклад, МРТ поперекового відділу хребта як правило призначають пацієнтам з синдромом болю в нижній частині спини, і частої знахідкою є грижі міжхребетних дисків. Контрольну групу (МРТ у пацієнтів, які не мали скарг) вивчали тільки в порівняльному клінічному дослідженні, і частота гриж у цій групі не відрізнялася від такої в основній групі.

Клінічні характеристики пацієнтів значно впливають на оцінку стабільних параметрів діагностичних тестів (див. таблицю нижче). Наприклад, протягом перших 3 місяців захворювання на ревматоїдний артрит підвищені титри ревматоїдного фактора в крові виявляють менше ніж у половини пацієнтів, що свідчить про недостатню чутливість тесту в ранній стадії захворювання. Зростання титрів надалі корелює з активністю, важкістю перебігу і розвитком системних проявів, а їх раптове зниження відбувається при виникненні такого загрозливого ураження нирок, як амілоїдоз. Недаточність тесту підтверджує виявлення ревматоїдного фактора у підвищених титрах у пацієнтів з іншими захворюваннями, перебіг яких ускладнюється поліартритом, - паразитарні інвазії (90% пацієнтів), вірусні гепатити В і С (75%), первинний біліарний цироз печінки (у 70%), гострі вірусні інфекції (65%), інфекційний ендокардит і силікоз легень (50%), злоякісні новоутво-

рення (25%), а також у 25% здорових осіб літнього віку. Подібна картина спостерігається в багатьох імунологічних тестах, діагностичне значення яких в сучасній клінічній практиці часто перебільшується.

Причини неправильної оцінки чутливості і специфічності діагностичного тесту

1. Порівняння з невірно вибраним «еталоном»	Якщо новий тест є більш чутливим, то виявлені за його допомогою додаткові випадки захворювання вважаються хибно-позитивними результатами
2. Неврахування важливих характеристик пацієнтів, у яких оцінювали результати тесту	Чутливість тесту часто корелює з тяжкістю перебігу захворювання, іноді – з його тривалістю і ускладненнями, а пацієнти відрізняються між собою за цими параметрами, як і за активністю, стадією і фазою захворювання.
3. Недостатній розмір вибірки, відібраної для оцінки тесту	Чим меншою є вибірка, тим менш коректним є висновок. Звуження 95% довірчих інтервалів при збільшенні числа досліджуваних означає підвищення точності оцінки тесту.
4. Неврахування того, що параметри тесту, використаного як <u>скринінговий</u> , відрізняються від його параметрів як <u>діагностичного</u>	При обстеженні популяції, в якій немає ознак захворювання, тест на його наявність як правило є недостатньо чутливим (так як хворими є невелика кількість людей, і вони мають більш ранні і легкі прояви) і в порівнянні більш специфічними. Оцінка цього тесту у вибірці з більшою ймовірністю захворювання демонструє більшу чутливість і меншу специфічність. Тому достовірність діагностичного тесту завжди є вищим, ніж скринінгового.

Поширеним компромісним рішенням проблеми підвищення точності діагностики є одночасне або послідовне використання декількох діагностичних тестів. Наприклад, враховують комплекс тестів, які називають критеріями діагнозу. Так, у 1987 році Американською колегією ревматологів (ACR) було запропоновано 7 діагностичних критеріїв ревматоїдного артриту: 1) раптова скутість; 2) артрит хоча б трьох суглобів; 3) артрит суглобів кисті; 4) симетричний характер артриту; 5) ревматоїдні вузлики; 6) ревматоїдний фак-

тор у сироватці крові; 7) типові рентгенологічні зміни суглобів. Назву кожного тесту доповнено деталізованою характеристикою і зазначено, що «для постановки діагнозу необхідно наявність будь-яких 4 критеріїв їх 7. Критерії з 1-го по 4-й повинні спостерігатися як мінімум 6 тижнів. Чутливість їх комбінації становить 91,2 %, специфічність - 89,3 %». У 2012 році критерії було переглянуто та доповнено для підвищення чутливості й специфічності. Цей приклад демонструє постановку нозологічного діагнозу на підставі комбінації ознак захворювання, що має високу чутливість і специфічність. Також варто відзначити, що відсутність або недосконалість критеріїв захворювань погіршує оцінку точності нових діагностичних тестів.

Отримання результату діагностичного тесту дозволяє оцінити післятестову ймовірність наявності захворювання у конкретного пацієнта. Спеціальним параметром, найбільш адекватним для інтерпретації відомого результату тесту в конкретній клінічній ситуації, є прогностична цінність тесту (ПЦТ, англ. Predictive value, PV). Показник відображає ймовірність наявності або відсутності захворювання при відомому позитивному або негативному результаті тесту (синонім - післятестова ймовірність, апостеріорна ймовірність).

Позитивна ПЦТ (англ. Positive predictive value, +PV; синонім - прогностична цінність позитивного результату, прогноз позитивного результату) - це ймовірність того, що пацієнт є хворим, якщо отримано позитивний результат діагностичного тесту. Параметр розраховується з використанням даних «латинського квадрата» за формулою: $+PV = a/(a+b)$.

Негативна ПЦТ (англ. Negative predictive value, -PV; синонім - прогностична цінність негативного результату, прогноз негативного результату) - це ймовірність відсутності захворювання при негативному (тобто нормальному) результаті тесту. Параметр розраховується за формулою: $-PV = d/(c+d)$. *ПЦТ не є стабільним параметром діагностичного тесту.* Позитивна ПЦТ залежить безпосередньо від специфічності тесту. На практиці це означає, що високі значення позитивної прогностичної цінності високоспецифічного тесту підтверджують попередній діагноз. Негативна ПЦТ пов'язана з чутливістю тесту: негативні (нормальні) результати високочутливого тесту спростовують наявність захворювання.

ПЦТ також називають «вторинним» параметром тесту, так як вона істотно залежить від співвідношення включених в основну і контрольну групу учасників дослідження: чим більше було обстежено хворих, ніж здорових, тим більше прогностична цінність позитивного результату буде вище, і навпаки – переважання здорових людей серед обстежуваних збільшує прогностичну цінність негативного результату.

У кожній клінічній ситуації лікар оцінює ймовірність захворювання - до призначення діагностичного тесту (це етапу характерним є постановка попереднього діагнозу). Існує дві ситуації, при яких призначають тест, - ймовірність хвороби є високою (наприклад, наявні характерні клінічні симптоми або фактори ризику) або вона є низькою (наприклад, існують дані про низьку поширеності захворювання в даній популяції). Основою розрахунку післяте-

стове ймовірності захворювання є статистична теорема Байеса, яка об'єднує його передтестову ймовірність, стабільні параметри діагностичного тесту і прогностичну цінність позитивного результату.

NB! Практично значним є висновок з цієї теореми: результати використання діагностичних тестів залежать від поширеності захворювання – в популяції з високою ймовірністю захворювання негативні результати навіть високочутливого тесту є переважно помилковими, а в популяції з низькою ймовірністю захворювання позитивні результати навіть високоспецифічного тесту є переважно помилковими. Інакше кажучи, якщо поширеність захворювання наближається до 100%, негативна ПЦТ буде наближатися до нуля; якщо поширеність захворювання наближається до нуля. Ті ж закономірності спостерігаються з позитивною ПЦТ. Наприклад, спеціалізована імунологічна лабораторія, яка отримує біологічний матеріал переважно від пацієнтів з ревматичними захворюваннями, завжди має невелику кількість помилкових результатів. Найефективніші діагностичні тести є в тих популяційних групах, в яких поширеність захворювання не є занадто високою або дуже низькою. У монографії Р. Флетчера і співавт. наведено приклад дослідження прогностичної цінності тесту на вміст ПСА в крові для діагностики раку передміхурової залози. Першу групу становили чоловіки похилого віку без ознак захворювання, ймовірність раку у яких оцінювали в 6-12 %. У 2-й групі ризик захворювання оцінювали як високий (через наявність клінічних ознак) у 26% чоловіків. Результати дослідження довели, що при позитивному результаті тесту онкологічний діагноз підтвердили в 15 % пацієнтів 1 -ї групи і майже у 40% - 2-й. Отже, при використанні тесту як *скринінгового* на один випадок коректного діагнозу раку приходилося 5-6 випадків помилкового, і такі пацієнти підлягали б додатковим дорогим інвазійним втручанням. Використання тесту як *діагностичного* виявилось виправданим.

Ще один висновок з теореми Байеса полягає в тому, що зі зниженням чутливості і специфічності тесту залежність ПЦТ від поширеності захворювання збільшується.

Підвищити ефективність діагностики можна за допомогою *комбінації тестів*. Кілька тестів призначають паралельно в разі необхідності швидкої оцінки стану пацієнта – для максимального підвищення передтестової ймовірності діагнозу перед призначенням більш специфічних тестів. Для зменшення кількості хибно-позитивних результатів, уникнення гіпердіагностики доцільно паралельно призначати тести з високою специфічністю і низькою чутливістю. Прикладом послідовного призначення декількох тестів є комбінація «скринінговий тест – тест, який підтверджує діагноз». Перший тест є високочутливим, і тому має високу негативну прогностичну цінність; для верифікації діагнозу вибирають більш специфічний тест. Особливо корисним такий підхід у тих випадках, коли кожен з тестів не є високоспецифічним. Паралельне тестування як правило практикують в спеціалізованих центрах, послідовне – в амбулаторній практиці. Остання технологія є менш витратною

і більш специфічною. Взагалі, жоден діагностичний тест не використовують ізольовано.

Варто звернути увагу, що всі характеристики діагностичного тесту (чутливість, специфічність, ПЦТ) ми висловлювали через ймовірність – у відсотках або частинах. Для опису наведених параметрів використовують також поняття **шансів** – відношення двох ймовірностей:

Шанси події = (ймовірність події) / (1 - ймовірність події);

Ймовірність події = (шанси події) / (1 + шанси події).

Наприклад, якщо ймовірність ускладнень у разі відмови від лікування складає 80%, то шанси їх розвитку складають $(0,8/(1-0,8))=0,8:0,2=4:1$.

Додатковим способом опису точності діагностичного тесту є розрахунок відносини правдоподібності (англ. Likelihood ratio, LR) - відношення ймовірності даного результату тесту в осіб із захворюванням до ймовірності такого самого результату у осіб без захворювання. Параметр відображає, наскільки ймовірність конкретного результату тесту відрізняється в основній групі від результату тесту у контрольній групі. Існує два варіанти параметра: ставлення правдоподібності позитивного результату (англ. Positive likelihood ratio, LR+) і відношення правдоподібності негативного результату (англ. Negative likelihood ratio, LR-). Перевагами використання відносин правдоподібності є те, що вони дозволяють:

- визначити ступінь відхилення від норми, а не тільки оцінити ймовірність наявності або відсутності захворювання (що можливо за допомогою показників чутливості і специфічності);

- відобразити отриману інформацію одним числом;

Наведемо приклад розрахунку параметрів діагностичного тесту - визначення сироваткового вмісту IgM-РФ (ревматоїдний фактор) для діагностики РА (ревматоїдного артриту) у пацієнтів з хронічним поліартритом. За результатами подальших досліджень у частини пацієнтів було встановлено діагноз ревматоїдний артрит.

Дослідження сироваткового вмісту IgM-РФ як діагностичного тесту на ревматоїдний артрит у пацієнтів з хронічним поліартритом

		ЗАХВОРЮВАННЯ	
		наявне	відсутнє
ТЕСТ	позитивний	Істинно-позитивний (a) 65	Хибно-позитивний (b) 25
	негативний	Хибно-негативний (c) 12	Істинно-негативний (d) 127

$$P=(a+c)/(a+b+c+d)=(65+12)/(65+25+12+127)=77/179=34\%;$$

$A=(a+d)/(a+b+c+d)=(65+127)/(65+25+12+127)=192/229=84\%$;
 $Se=a/(a+c)=65/(65+12)=84\%$;
 $Sp=d/(b+d)=127/(25+127)=83\%$;
 $+PV=a/(a+b)=65/(65+25)=72\%$;
 $-PV=c/(c+d)=12/(12+127)=9\%$;
 $LR+=0,84/0,164=5,12$;
 $LR-=0,16/0,84=0,19$.

Розрахунки свідчать, що: 1) поширеність ревматоїдного артриту серед осіб з хронічним поліартритом склала 34%; 2) точність сироваткового вмісту IgM-РФ як діагностичного тесту на ревматоїдний артрит склала 84%, чутливість - 84%, специфічність - 83%; 3) прогностична цінність позитивного результату тесту є досить високою (72%), а виключити діагноз ревматоїдний артрит при негативному результаті неможливо, так як його прогностична цінність склала 9%; 4) у хворих на ревматоїдний артрит позитивний результат тесту в 5,12 раз більше ймовірний, ніж у пацієнтів не страждають РА; 5) відношення правдоподібності негативного результату тесту складає 0,19, отже, шанси нормального результату тесту при наявності і за відсутності ревматоїдного артриту складають 1:4,3.

У сучасній медичній літературі прийнято приводити зазначені характеристики діагностичних тестів. Лікарі повинні розуміти їх значення і використовувати основні поняття доказової діагностики на практиці. Впровадження доказового підходу дозволяє підвищити якість нозологічного і синдромного діагнозу шляхом коректного, диференційованого призначення найбільш точних діагностичних тестів в конкретній клінічній ситуації і на популяційному рівні. Доказова практика передбачає критичну оцінку і використання нових та референтних діагностичних тестів з урахуванням даних клінічних досліджень, лікарського досвіду і вибору пацієнтів. Володіння методологією доказової медицини не замінює семіології, знання діагностичних методик і навичок їх використання, а є складовою ерудиції лікаря та інструментом, який підносить мистецтво «діагностики хворого» і рівень клінічного діагнозу. Як писав С.П. Боткін, «чим ширше і багатобічніше освіта лікаря, тим вірніше буде критика фактів і тим вірніше, звичайно ж, буде гіпотеза – результат критичного розбору всього знайденого. Ця гіпотеза і складе... розпізнавання (diagnosis) хвороби і індивідуума».

Тестові завдання

1. «Золотим стандартом» медичних досліджень називають:
 - A. Перехресні дослідження
 - B. Поодинокі сліпі дослідження
 - C. Рандомізовані контрольовані випробування
 - D. Парні порівняння.
 - E. Дослідження випадок-контроль.

2. Метод, при якому ні хворий, ні лікар, що спостерігає його, не знають, який із способів лікування був застосований, називається:

- A. Подвійний сліпий
- B. Потрійний сліпий
- C. Поодинокий сліпий
- D. Плацебо-контрольований
- E. Рандомізований

3. Контрольоване дослідження завжди ...

- A. Ретроспективне
- B. Проспективне
- C. Перехресне
- D. Когортне
- E. Сліпе

4. Як називається об'єднання різнорідних досліджень з однієї проблеми з метою підвищення достовірності оцінок однойменних результатів?

- A. Систематичний огляд
- B. Конгломерація
- C. Рандомізація
- D. Мета-аналіз
- E. Post hoc аналіз.

5. Як називається випадковий поділ пацієнтів на групи у контрольованому дослідженні?

- A. Систематичний огляд
- B. Конгломерація
- C. Рандомізація
- D. Мета-аналіз
- E. Post hoc аналіз.

6. Який з показників достовірності відповідає результатам принаймні двох рандомізованих досліджень?

- A. Рівень C
- B. Рівень B
- C. Рівень A
- D. Рівень III
- E. Рівень IV.

7. Виберіть з перерахованих чинник, який відносять до первинної кінцевої точки у дослідженні.

- A. Позитивна динаміка лабораторних показників
- B. Зниження смертності та підвищення тривалості життя
- C. Підвищення якості життя
- D. Зниження інвалідизації

Е. Зниження терміну госпіталізації.

8. Як називається найпотужніша система пошуку систематичних оглядів та мета-аналізів?

- A. Бібліотека GoogleMed
- B. Бібліотека MEDLINE
- C. Бібліотека PubMed
- D. Бібліотека SearchMed
- E. Кокранівська бібліотека.

9. Наука, що розробляє методи клінічних досліджень, називається:

- A. Клінічна епідеміологія
- B. Фармацевтика
- C. Кібернетика
- D. Медична статистика
- E. Доказова медицина.

10. Показник, який характеризує надійність приведеної в науковому журналі інформації, це:

- A. Індекс достовірності
- B. Індекс довіри
- C. Індекс значущості
- D. Індекс цитованості
- E. Індекс вірогідності.

Відповіді на завдання: 1. C. 2. A. 3. B. 4. D. 5. C. 6. C. 7. B. 8. E. 9. A. 10. D.

Стандарти діагностики та лабораторні методи обстеження хвороб органів дихання

Хвороби органів дихання залишаються важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено їх поширеністю, досить високими показниками інвалідизації та смертності.

Гострий трахеїт – гостре запалення трахеї, частіше вірусної або бактеріальної етіології. **Клінічні прояви:** сухий надсадний болючий кашель, дертя у ділянці трахеї, першіння у горлі.

Гострий бронхіт – гострий запальний процес повітряноносних шляхів, частіше вірусної або бактеріальної етіології, але можлива алергійна, грибкова та ін. етіологія. **Клінічні ознаки** розвиток за декілька годин, діб, частіше після ГРВІ; підвищення температури тіла; стійкий кашель, сухий або зі слизовим мокротинням; при аускультатії – жорстке дихання, сухі хрипи, потім розсіяні вологі незвучні різнокаліберні хрипи

Стандарт обстеження: загальний аналіз крові, сечі, при необхідності – рентгенографія органів грудної клітини.

Гострий бронхіоліт – гостре запалення дрібних бронхів, закупоріння їх просвіту запальним ексудатом, що приводить до порушення вентиляції легень. **Клінічні ознаки:** задишка, положення сидячи; біль в грудній клітці; рідкий кашель; підвищення температури тіла; набряклість обличчя, ціаноз; при аускультатії – жорстке дихання, сухі та вологі дрібно пухирцеві хрипи

Стандарт обстеження: загальний аналіз крові, сечі, при необхідності – рентгенографія органів грудної клітини.

Пневмонія

Пневмонія – гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації.

Види пневмонії: не госпітальна, нозокоміальна (госпітальна), аспіраційна, пневмонія в осіб з порушеним імунітетом. Вид пневмонії дозволяє призначити етіологічну терапію без визначення збудника. Етіологічна діагностика пневмонії у 50-70% хворих ускладнена через недостатню інформативність та значну тривалість традиційних мікробіологічних досліджень

Негоспітальна пневмонія – гостре інфекційне захворювання, що виникло в позалікарняних умовах або не раніше 4 тижнів після виписки із стаціонару, або діагностовано у перші 48 годин перебування у стаціонарі та розвивається у пацієнтів, які не перебувають у будинках тривалого медичного спостереження більше 14 днів і супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка, кашель, виділення мокротиння, біль у грудях та задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Групи хворих:

I група – без супутньої патології, без “модифікуючих” факторів, лікування амбулаторне

II група – з наявністю супутньої патології та/або інших “модифікуючих” факторів, лікування амбулаторне

III група – потребують госпіталізації за медичними або соціальними показаннями

IV група – хворі потребують госпіталізації у ВРІТ

Критерії діагнозу негоспітальної пневмонії (НГП). Діагноз є визначеним за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше 2 клінічних ознак, як то: гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38°C; кашель із виділенням мокротиння; фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке, бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);

лейкоцитоз (понад 10×10^9 /л) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%).

За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження вогнищевої інфільтрації в легенях діагноз негоспітальної пневмонії є неточним/невизначеним. При цьому діагноз встановлюється з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, скарг хворого та виявлених й пацієнта відповідних фізикальних ознак.

Оцінка тяжкості перебігу пневмонії та вибір місця лікування хворого

Пневмонія з тяжким перебігом – це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Критерії тяжкого перебігу НГП:

“малі” критерії тяжкого перебігу пневмонії

- частота дихання 30 за 1 хв та більше;
- порушення свідомості;
- артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск нижче 90 мм рт.ст.
- гіпоксемія (SaO_2 менше 90% або PaO_2 нижче 60 мм рт.ст.).
- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт (за даними рентгенологічного обстеження);

“великі” критерії тяжкого перебігу пневмонії

- потреба в проведенні штучної вентиляції легень;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях – збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50% протягом найближчих 2 діб;
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом більше 4 годин;
- гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше 80 мл за 4 години або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л за відсутності хронічної ниркової недостатності.

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше двох “малих” або одного “великого” критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у ВРІТ.

Стандарт обстеження при не госпітальній пневмонії:

- о скарги, анамнез, фізикальне обстеження;
- о рентгенографія органів грудної клітини;
- о загальний аналіз крові, сечі;
- о аналіз мокротиння;
- о мікробіологічне дослідження мокроти;
- о біохімічний аналіз крові – функціональні тести печінки, нирок, глікемія.

Госпітальна, або нозокоміальна пневмонія

Госпітальна (ГП), або нозокоміальна пневмонія – це інфекційне ураження легень, що виникає і розвивається під час перебування хворого в стаціонарі з приводу іншого захворювання через 48 і більше годин після госпіталізації або протягом 48 годин після виписки з стаціонару.

Вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП) – особливий тип ГП, що розвивається через 48 і більше годин після проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) і є частим ускладненням цього виду терапії.

Є чітка залежність між тривалістю проведення ШВЛ і розвитком ВАП.

Важкість ГП визначається з урахуванням наявності або відсутності і одного з наступних критеріїв:

- о застосування інтенсивної терапії;
- о дихальна недостатність, що визначається як необхідність у проведенні механічної вентиляції або оксигенотерапії;
- о швидке рентгенологічне прогресування, мультилобарна пневмонія або утворення порожнин у легневих інфільтратах;
- о важкий сепсис із гіпотензією і/або важка органна дисфункція.

Критерієм класифікації ГП є термін розвитку захворювання, наявність чи відсутність факторів ризику її розвитку:

- о **Рання ГП** – виникає протягом перших 5 днів з моменту госпіталізації і зумовлена збудниками, які були у хворого ще до знаходження до стаціонару (*S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *S. Aureas*). Найчастіше ці збудники чутливі до антимікробних препаратів, що традиційно використовуються.
- о **Пізня ГП** – розвивається не раніше 6 дня госпіталізації і спричинена власне госпітальною флорою з більш високим ризиком наявності високовірulentних і полі резистентних збудників, таких як *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *MRSA*, *Enterobacteriaceae*.

Аспіраційні пневмонії (можуть бути як внутрішньогоспітальні, так і негоспітальні) пов’язані з аеробними і анаеробними сапрофітними мікроорганізмами, а також їх комбінацією з іншими аеробними мікроорганізмами (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та грам-негативні ентеробактерії). Ці мікроорганізми викликають, як правило, важкий перебіг пневмонії з рано виникаючою деструкцією легеневої тканини (абсцес, гангрена).

Діагностичні критерії:

При діагностиці нозокоміальної пневмонії необхідно констатувати наявність інфільтрації в легеневій тканині, ідентифікувати етіологічну причину, яка залежить від відділення, де знаходиться хворий, та основної патології, визначити початок розвитку пневмонії (рання – до 5 днів, пізня – після 5 з початку госпіталізації), визначити фактори ризику та ступінь її тяжкості.

Рентгенологічне дослідження виявляє наявність інфільтрації легеневої тканини локального, зливного характеру, одно- або двобічна, можливе абсцедування.

Стандарт обстеження при госпітальній пневмонії:

- о скарги, анамнез, фізикальне обстеження;
- о рентгенографія органів грудної клітини;
- о загальний аналіз крові, сечі;
- о аналіз мокротиння;
- о мікробіологічне дослідження мокротиння;
- о біохімічний аналіз крові – функціональні тести печінки, нирок, глікемія.

Захворювання плеври

Плеврит – запальне ураження плеври з утворенням на її поверхні фібрину або накопичення у плевральній порожнині ексудату інфекційного чи асептичного характеру. Причиною запалення при плевриті можуть бути інфекція або неінфекційні захворювання. За характером ураження плеври розрізняють сухий (фібринозний) плеврит і випітний (ексудативний).

Клінічні ознаки плевального випоту (ПВ): задишка, важкість в грудній клітці, вимушене положення на хворому боці, відставання в акті дихання, послаблення голосового тремтіння, тупий перкуторний звук, послаблення або відсутність дихання, зміщення середостіння в протилежний бік. *Рентгенографія* – наявність рідини в плевральній порожнині

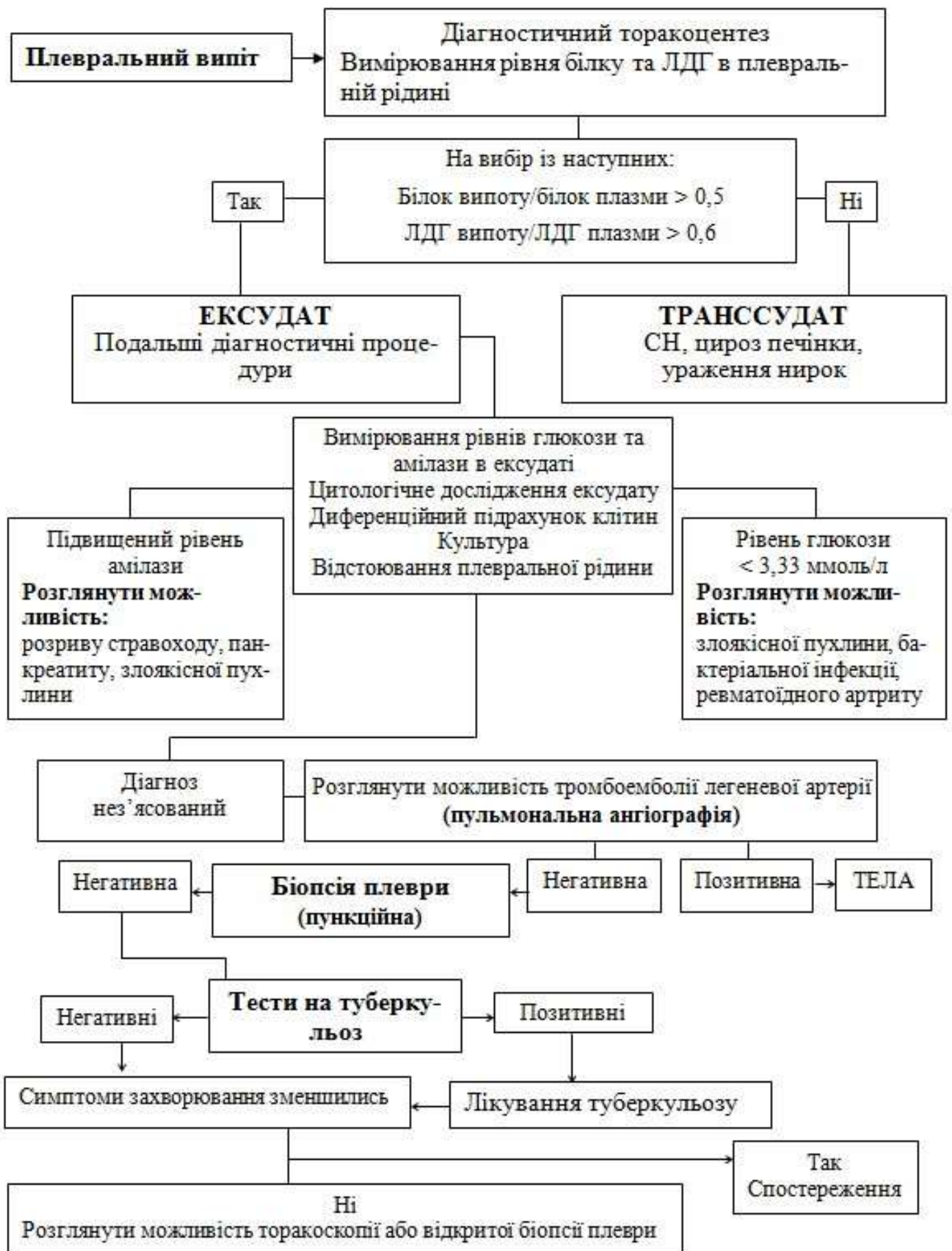
Плевральний випіт

Трансудативні ПВ: застійна СН, цироз печінки, нефротичний синдром, гломерулонефрит, перитоніальний діаліз, ТЕЛА, мікседема, саркоїдоз.

Ексудативні ПВ:

- новоутворення (метастази, мезотеліома)
- інфекційні захворювання (бактеріальні інфекції, туберкульоз, грибові інфекції, паразитарні інфекції, вірусні інфекції)
- ТЕЛА
- захворювання ШКТ (панкреатит, піддіафрагмальний абсцес, внутрішньопечінковий абсцес, перфорація стравоходу, кила діафрагми)
- ДЗСТ (ревматизм, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера)
- побічна дія лікарських препаратів
- синдром Дресслера
- уремія
- травма грудної клітки

Діагностичні дії при дослідженні плеврального випоту
(Маланичев С.Г., Шилкін Г.М., 1998)



Стандарт обстеження при плевральному випоті:

- о скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о рентгенографія грудної клітини
- о дослідження плевральної рідини
- о загальний аналіз крові, сечі
- о біохімічний аналіз крові (печінкові проби, функціональний стан нирок, протеїнограма)
- о дослідження по виявленню причин випоту – гормони ЩЗ, рівень креатинину, амілаза крові.

Хронічне обструктивне захворювання легень

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – хворобливий стан, що характеризується обмеженням повітряного потоку дихальних шляхів, яке не є повністю зворотним. Обмеження повітряного потоку зазвичай прогресує і пов'язано з незвичайною запального характеру відповіддю легень на шкідливі частинки або газу.

Основні клінічні ознаки: хронічний кашель, може бути непродуктивним, без виділення мокротиння, або виділення мокротиння в невеликій кількості, слизове, задишка прогресуюча, турбує хворого щоденно, виникає чи погіршується при фізичному навантаженні, подальшому виникає у спокої, посилюється під час респіраторних інфекцій, стиснення грудної клітини, наявність в анамнезі факторів ризику: особливо: паління, вплив промислового пилу, хімікатів, диму, продуктів згоряння біоорганічного палива. Фізикальні ознаки – ціаноз центральний, велика діжкоподібна грудна клітина, участь у диханні допоміжної мускулатури, зменшення серцевої тупості при перкусії, збільшення частоти дихання, подовжений видих, послаблення дихальних шумів, свистячі хрипи при спокійному диханні, при рентгенологічному дослідженні – ознаки емфіземи.

Виділяється 4 стадії ХОЗЛ згідно зі ступенем тяжкості перебігу захворювання, які визначають за результатами обстеження хворого в клінічно стабільний період у разі відсутності загострення захворювання.

При визначенні стадії ХОЗЛ враховується виразність клінічних ознак хвороби та функціональних характеристик бронхообструктивного синдрому.

Загострення ХОЗЛ – гостра подія, що проявляється погіршенням респіраторних симптомів хворого, які виходять за межі повсякденної варіабельності та призводять до змін в лікуванні. На сьогоднішній день діагноз загострення заснований виключно на клінічних проявах.

Класифікація ХОЗЛ

Стадія та ступінь тяжкості перебігу ХОЗЛ	Ознаки ХОЗЛ
I, легкий	<ul style="list-style-type: none"> – $ОФВ_1 > 80\%$ від належних – $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ <p>Звичайно, але не завжди, хронічний кашель, відділення харкотиння</p>
II, помірний	<ul style="list-style-type: none"> – $50\% < ОФВ_1 < 80\%$ від належних – $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ – Симптоми прогресують, з'являється задишка при фізичному навантаженні та під час загострень
III, тяжкий	<ul style="list-style-type: none"> – $30\% < ОФВ_1 < 50\%$ від належних – $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ – Збільшення задишки, повторні загострення, що погіршується життя хворих
IV, дуже тяжкий	<ul style="list-style-type: none"> – $ОФВ_1 < 30\%$ від належних, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ або хронічна дихальна недостатність, правшлуночкова серцева недостатність – Подальше прогресування симптомів, якість життя значно погіршена, загострення можуть загрожувати життю

Ступінь тяжкості загострення оцінюється за:

- o рівнем показників ФЗД (зменшення ПОШвид < 100 л/хв або $ОФВ_1 < 1$ л вказують на тяжке загострення);
- o рівнем показників газів артеріальної крові: $> PaO_2 < 8,0$ кПа (50 мм рт.ст.) та/або $SaO_2 < 90\%$ із/без $PaCO_2 > 6,7$ кПа (50 мм рт. ст.) вказують на наявність дихальної недостатності;
- o $PaO_2 < 6,7$ кПа (50 мм рт. ст.), $PaCO_2 > 9,3$ кПа (70 мм рт. ст.), та $pH < 7,30$ вказують на ситуацію, що загрожує життю хворого та передбачає негайне втручання та постійний моніторинг;
- o рентгенологічне дослідження органів грудної клітини допомагає визначити такі ускладнення, як пневмонія або іншу патологію з подібними симптомами;
- o ЕКГ допомагає виявити гіпертрофію правого шлуночка, аритмії ішемію міокарда;
- o дослідження харкотиння та антибіотикограма допомагає ідентифікувати інфекційного збудника у випадку, якщо немає відповіді на початкове емпіричне лікування антибіотиками;
- o за допомогою біохімічного дослідження крові можна визначити електролітні порушення, порушення харчування.

Класифікація тяжкості обмеження дихальних шляхів при ХОЗЛ

Спірометрія є обов'язковим методом дослідження для верифікації діагнозу ХОЗЛ та визначення ступеню тяжкості обмеження дихальних шляхів і разом з іншими дослідженнями може допомогти у визначенні прогнозу і виборі терапевтичної тактики.

Клінічний діагноз ХОЗЛ може бути встановлений у осіб з помірним порушенням функції зовнішнього дихання (ОФВ₁ >80%) за наявності респіраторних симптомів.

Спірометрію слід проводити після введення адекватної дози інгаляційного бронхолітика з метою мінімізації варіабельності результатів.

Класифікація ступеня важкості обмеження швидкості повітряного потоку при ХОЗЛ	
GOLD 1, легка	ОФВ ₁ ≥ 80 % від належних, ОФВ ₁ /ЖЄЛ ≤ 0,7
GOLD 2, середньої тяжкості	50 % ≤ ОФВ ₁ < 80 % від належних, ОФВ ₁ /ЖЄЛ ≤ 0,7
GOLD 3, важка	30 % ≤ ОФВ ₁ < 50 % від належних, ОФВ ₁ /ЖЄЛ ≤ 0,7
GOLD 4, вкрай важка	ОФВ ₁ < 30 % від належних, ОФВ ₁ /ЖЄЛ ≤ 0,7

Ризик (класифікація GOLD обмеження повітряного потоку)	4	(C)	(D)	>2	Ризик (кількість загострень)
	3				
	2	(A)	(B)	1	
	1			0	
		мМКД < 2 ТОХ < 10 балів	мМКД > 2 ТОХ > 10 балів		
		Симптоми (опитувальник mMRC або шкала CAT (ТОХ))			

Пацієнти поділяються на чотири групи: А (мало симптомів, низький ризик); В (багато симптомів, низький ризик); С (мало симптомів, високий ризик); та D (багато симптомів, високий ризик)

С початку треба оцінити симптоми захворювання за шкалою mMRC або CAT і визначити, чи відноситься пацієнт до лівого боку квадрата - «менше симптомів» (ступінь 0-1 по mMRC або <10 балів за CAT) або до правого боку - «більше симптомів» (ступінь > 2 по mMRC або > 10 балів по CAT).

Потім слід оцінити ризик загострень, щоб визначити, чи відноситься пацієнт до нижньої частини квадрата - «низький ризик» чи до верхньої частини - «високий ризик». Це можна зробити одним з двох методів: 1) використовувати спірометрію для визначення ступеня тяжкості обмеження швидкості повітряного потоку згідно класифікації GOLD (класи GOLD 1-2 вказують на низький ризик загострень, а GOLD 3-4 - на високий ризик); 2) визначити кількість загострень, які були у пацієнта за попередні 12 місяців (0 або 1 вказують на низький ризик загострень, 2 і більше - на високий ризик). У деяких пацієнтів рівні ризику, оцінені за цими двома методиками, не збігаються: в такому випадку рівень ризику слід визначати методом, що вказує на високий ризик загострень.

Групи пацієнтів:

- пацієнти групи А - «низький ризик», «менше симптомів». GOLD 1 або GOLD 2 і / або 0-1 загострення на рік і ступінь 0-1 по мМКД або <10 балів за ТОХ

- пацієнти групи В - «низький ризик», «більше симптомів». клас GOLD 1 або GOLD 2 і / або 0-1 загострення на рік і ступінь > 2 по мМКД або > 10 балів по ТОХ;

- пацієнти групи С - «високий ризик», «менше симптомів». клас GOLD 3 або GOLD 4) і / або > 2 загострень на рік і ступінь 0-1 по мМКД або <10 балів за ТОХ;

- пацієнти групи D - «високий ризик», «більше симптомів». Зазвичай у таких пацієнтів спостерігається спірометричний клас GOLD 3 або GOLD 4 і / або > 2 загострень на рік і ступінь > 2 по мМКД або > 10 балів по ТОХ.

Клінічна класифікація дихальних та гемодинамічних порушень при хронічних обструктивних захворюваннях легень

При визначенні дихальних порушень у хворих захворюваннями легень слід використовувати термін “легенева недостатність”. Термін “дихальна недостатність” є широким поняттям і включає в себе характеристику порушень вентиляції, газообміну, транспорту кисню, тканинного дихання.

Легенева недостатність (ЛН) – це нездатність легенів забезпечити нормальний газовий склад артеріальної крові в стані спокою і/або при помірних фізичних навантаженнях.

ЛН поділяється на три ступені тяжкості:

ЛН I ступеня – хворий відмічає появу задишки, якої раніше не було, під час виконання звичного фізичного навантаження (після звичного навантаження є індивідуальним для кожного пацієнта і залежить від фізичного розвитку);

ЛН II ступеня – задишка з’являється при виконанні незначного фізичного навантаження (при ходьбі по рівній місцевості);

ЛН III ступеня – задишка турбує в стані спокою.

Стандарт обстеження при ХОЗЛ:

- - скарги, анамнез, фізикальні ознаки;

- дослідження функції зовнішнього дихання;
- рентгенографія органів грудної клітини;
- ЕКГ, ЕхоКГ;
- загальний аналіз крові, сечі;
- загальний аналіз мокротиння;
- біохімічний аналіз крові (печінкові проби, функціональні проби нирок, гематокрит, α_1 -антитрипсин);
 - мікробіологічне дослідження мокротиння при її гнійному характері для визначення етіології інфекційного загострення ХОЗЛ;
 - газовий склад крові у тяжких хворих.

Рівні дослідження хворих на ХОЗЛ

Перший рівень:

- спірометрія з аналізом кривої “потік-об’єм” форсованого видиху (ОФВ₁, ЖЄЛ, ФЖЄЛ);
- бронхомоторний тест для визначення зворотності бронхіальної обструкції;
- рентгенографія грудної клітини для виключення інших причин бронхообструкції;
- *газовий склад крові у тяжких хворих.*

Другий рівень використовується при труднощах в діагностиці типу обструкції (астма, ХОЗЛ, емфізема легень та ін.):

- спірометрія – моніторинг ОФВ₁;
- бронхомоторний тест;
- пікфлуометрія – моніторинг пікової об’ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид});
- бодіплетизмографія – дослідження бронхіального опору загальної ємкості легень та легеневих об’ємів, які складають її структуру;
- *рівень гемоглобіну та гематокриту;*
- ЕКГ;
- ЕхоКГ.

Третій рівень направлений на специфічну для кожного хворого ідентифікацію симптомів і ознак для корекції виявлених порушень:

- *визначення оксигенації артеріальної крові у хворих з ОФВ₁ < 50%;*
- полісомнографія для діагностики обструктивного сонного апное;
- дослідження функції дихальних м’язів і визначення ступеню їх втомленості;
- комп’ютерна томографія для виявлення емфізематозних бул та бронхоектазів;
- *мікробіологічне дослідження мокротиння при її гнійному характері для визначення етіології інфекційного загострення ХОЗЛ;*
- *α_1 -антитрипсин у молодих хворих з ХОЗЛ.*

Бронхіальна астма

Бронхіальна астма (БА) – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, в патогенезі якого приймають участь багато клітин та медіатори запалення, *хронічне запалення асоційоване з гіперреактивністю дихальних шляхів*, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, скованості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. При БА бронхообструкція - зворотна спонтанно або під впливом терапії. Фактори, які впливають на розвиток та прояви БА

Внутрішні фактори: ожиріння, стать

Зовнішні фактори: алергени (в помешканні, зовнішні, професійні сенсibiliзатори, забруднене повітря, харчування

Клінічна класифікація та ознаки захворювання

БА класифікують за ступенем тяжкості перебігу за результатами аналізу комплексу клінічних та функціональних ознак бронхіальної обструкції. Ця класифікація застосовується у хворих, які не отримують проти астматичну терапію

За перебігом:

- інтермітуючий (епізодичний);
- персистуючий (постійний);
- за тяжкістю - легкий, середньої тяжкості, тяжкий.

Ступінь I – інтермітуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- короткотривалі, виникають рідше 1 разу на тиждень
- короткотривалі загострення (від декількох годин до декількох днів)
- нічні симптоми виникають не частіше 2 разів на місяць
- нормальні значення показників ФЗД між загостреннями
- $ОФВ_1$ або $ПОШ_{вид} > 80\%$ від належних
- добові коливання $ПОШ_{вид}$ або $ОФВ_1 < 20\%$.

Ступінь 2 – легка персистуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- виникають частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на день
- загострення можуть порушувати активність і сон
- нічні симптоми виникають частіше 2 разів на місяць $ОФВ_1$, або $ПОШ_{вид} \geq 80\%$ від належних
- добові коливання $ПОШ_{вид}$ або $ОФВ_1$ – 20-30%.

Ступінь 3 - середньої тяжкості персистуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- виникають щоденно
- загострення призводять до порушення активності і сну
- нічні симптоми астми виникають частіше 1 разу на тиждень
- необхідність у щоденному прийомі β_2 -агоністів короткої дії
- $ОФВ_1$ або $ПОШ_{вид}$ в межах 60-80% від належних
- добові коливання $ПОШ_{вид}$ або $ОФВ_1 > 30\%$.

Ступінь 4 – тяжка персистуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- постійна наявність денних симптомів
- часті загострення
- часті нічні симптоми.
- обмеження фізичної активності, зумовлене БА.
- ОФВ₁ або ПОШ_{Вид} < 60% від належних.
- добові коливання ПОШ_{Вид} або ОФВ₁ > 30%.

Загострення БА:

Майже смертельна астма	Підвищений PaCO ₂ та/або потреба в механічній вентиляції з підвищеним тиском заповнення ³⁹¹⁻³⁹³	
Загрозлива для життя астма	Будь-яка з наступних ознак у пацієнтів тяжкою формою астми:	
	Клінічні ознаки	Виміри
	Зміна рівня свідомості	ПОШ _{Вид} < 33% найкраща або прогнозована
	Виснаження	SaO ₂ 92%
	Аритмія	PaO ₂ < 8 кПа
	Гіпотонія	"нормальний" PaCO ₂ (4.6-6.0 кПа)
	Ціаноз	
	«Німа» легеня	
Тяжке загострення астми	Недостатні дихальні зусилля	
	Будь-який показник з наступних: - ПОШ _{Вид} 33-50% найкраща чи прогнозована - Респіраторний показник ≥ 25/хв. - Частота дихання ≥ 25/хв - Частота серцевих скорочень ≥ 110/хв - Неможливість закінчити речення на одному диханні	
Помірне загострення астми	- Збільшення симптомів - ПОШ _{Вид} > 50-75% краший чи прогнозований - Без особливостей гострої важкої астми	
Лабільна астма	- Тип 1: широка варіабельність ПОШ _{Вид} (> 40% денний варіант > 50% за період > 150 днів), незважаючи на інтенсивну терапію - Тип 2: раптові важкі напади на тлі явно добре контрольованої астми	

Для оцінки клінічного контролю БА було розроблено декілька стандартизованих інструментів, в яких цілі лікування надані як безперервні показники, що забезпечують кількісне визначення між рівнями контролю над захворюванням.

Опитувальник контролю над астмою (Asthma Control Questionnaire – ACQ)

В середньому, як часто протягом останнього тижня Ви прокидались внаслідок симптомів астми?	0= не прокидався 1=дуже рідко 2=рідко 3=декілька разів 4=багато разів 5=дуже багато разів 6=не міг спати із-за астми
--	--

В середньому, наскільки тяжкими були симптоми астми, коли Ви прокидались вранці протягом останнього тижня?	0= симптомів не було 1=дуже слабкі симптоми 2=слабкі симптоми 3=помірні симптоми 4=доволі сильні симптоми 5=сильні симптом 6=дуже сильні симптоми
В цілому, наскільки Ви були обмежені у своїх професійних та повсякденних заняттях?	0=зовсім не обмежений 1=трохи обмежений 2=незначно обмежений 3=помірно обмежений 4=значно обмежений 5=дуже обмежений 6=повністю обмежений
В цілому, чи була у Вас задишка із-за астми протягом останнього тижня?	0=задишки не було 1=дуже невелика задишка 2=невелика задишка 3=помірна задишка 4=доволі сильна задишка 5=сильна задишка 6=дуже сильна задишка
В цілому, який проміжок часу протягом останнього тижня у Вас були хрипи у грудях?	0=хрипів не було 1=дуже рідко 2=рідко 3=іноді 4=значний проміжок часу 5=переважний проміжок часу 6=увесь час
В середньому, протягом останнього тижня, скільки доз бронхолітика короткої дії Ви робили щодня (1 доза=1інгаляція)?	0=жодної 1=зазвичай 1-2 дози 2=зазвичай 3-4 дози 3=зазвичай 5-8 доз 4=зазвичай 9-12 доз 5=зазвичай 13-15 доз 6=зазвичай більше 16 доз
ОФВ1 від повинного (заповнює лікар)	0=більше 95% 1=95-90% 2=89-80% 3=79-70% 4=69-60% 5=59-50% 6=менше 50%
Середній бал (суму поділити на 7)	

Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдалося контролювати астму протягом останніх 4 тижнів?	1=зовсім не вдалося контролювати 2=погано вдалось контролювати 3=в деякій мірі вдалось контролювати 4=добре вдалося контролювати 5=повністю вдалося контролювати
Загальна оцінка (сума балів)	

Трактування результатів:

- <15 балів – відсутність контролю БА
- 16-18 балів – частковий контроль
- >20 балів – повний контроль.

Рівні контролю БА (GINA, 2009)

Характеристики	Контрольована БА	Частково контрольована БА	Неконтрольована БА
Денні симптоми	2 та менше епізодів за тиждень	2 та більше епізодів за тиждень	Наявність 3 та більше ознак частково контрольованої БА протягом тижня* ^{1,2}
Обмеження активності	Відсутнє	Будь-яке	
Нічні симптоми/прокидання	Відсутні	Будь які	
Необхідність у препаратах НД	2 та менше раз за тиждень	2 та більше раз на тиждень	
Функція легень ПШВ або ОФВ1* ³	нормальні	Менше 80% від довшної величини або від кращого результату цього пацієнта	
<i>Оцінка майбутнього ризику (ризик загострень, відсутність контролю, швидке прогресування погіршення функції легень, побічні ефекти)</i>			
<i>Ознаки, які асоційовані з підвищеним ризиком неблаготримних подій у майбутньому: поганий клінічний контроль над захворюванням, часті загострення протягом останнього року, госпіталізація в тяжкому стані з приводу БА, низькі показники ОФВ1, підверженість сигаретному диму, високі дози контролюючої терапії.</i>			

*Примітка**1 - при кожному загостренні необхідно переглядати підтримуючу терапію та оцінювати її адекватність;

2 - по визначенню, загострення протягом будь-якого тижня – це тиждень неконтрольованої БА;

3 - визначення функції легень не є достовірним методом дослідження у дітей 5 років та менше.

Категорії хворих з БА: інтермітуюча, легка персистуюча, персистуюча середньої важкості, тяжка персистуюча відносилась як до пацієнтів, які не отримувал лікування. Важкість БА не є стабільним станом і може змінюватися протягом місяця та року. Тому класифікація за рівнем контролю є більш адекватною.

Важкість БА зараз відображає об'єм та інтенсивність терапії, яка необхідна для досягнення контролю над БА. БА середньої важкості – це захворювання, яке добре контролюється невеликим об'ємом терапії. Тяжка БА – захворювання, яке потребує терапії високої інтенсивності – 4 крок.

Стандарт обстеження при БА:

- о скарги, анамнез, фізикальне обстеження;
- о функція зовнішнього дихання;
- о алергологічні дослідження – загальний та специфічний Ig E;
- о імунограма;
- о загальний аналіз крові, сечі;
- о біохімічний аналіз крові;
- о загальний аналіз мокротиння;
- о гази крові.

Гнійні хвороби легенів: абсцес, гангрена, бронхоектатична хвороба.

Гнійні захворювання легень – це група захворювань, які характеризуються запальною інфільтрацією з наступним гнійним чи гнильним розпадом легеневої тканини в результаті патологічної дії неспецифічних інфекційних збудників на тлі зниження імунологічної реактивності.

Абсцес легень – захворювання, при якому в легеневій тканині утворюється обмежене вогнище некрозу з формуванням порожнини внаслідок розпаду тканини під дією інфекції.

Гангрена легень – великий за об'ємом некроз, деструкція легеневої тканини з швидким розплавленням і утворенням багатьох порожнин розпаду.

Бронхоектатична хвороба – хвороба, яка виникає в дитячому або юнацькому віці, основним патоморфологічним субстратом є регіонарне розширення гілок бронхіального дерева переважно в нижніх відділах легень з наявністю хронічного ендобронхіального нагноєння. Якщо бронхоектази виникають вдруге, як ускладнення деяких захворювань легень (абсцес, рак легені, туберкульоз), то вони не розглядаються як бронхоектатична хвороба.

Стандарт обстеження при гнійних хворобах легень:

- о скарги, анамнез, фізикальне обстеження;
- о рентгенологічне дослідження грудної клітини;
- о бронхоскопія, за показаннями бронхографія, КТ;
- о загальний аналіз крові, сечі (інфекційно-токсична нирка, амілоїдоз);
- о аналіз мокротиння та бронхо-альвеолярного лаважу;
- о бактеріологічний аналіз мокротиння та бронхо-альвеолярного лаважу;

- о біохімічний аналіз крові (печінкові проби, функціональний стан нирок, гематокрит, протеїнограма);
- о дослідження для виявлення ураження інших органів та систем.

Гнійні хвороби легень

Загальні діагностичні ознаки:

- кашель сильний, постійний, з мокротинням;
- мокротиння рясне, гнійне, слизове, з неприємним запахом, нерідко гнілісне, солодкувате, збільшення кількості при зміні положення тіла;
- кровохаркання;
- лихоманка, гектична температура, профузні поти; виснаження;
- нігті у вигляді годинникових скелець та деформація пальців у вигляді барабанних паличок;
- ураження інших органів та систем: міокардит, міокардіопатії, токсичний гепатит, інфекційно-токсична нирка, амілоїдоз та ін.;
- кров: лейкоцитоз зі зсувом вліво, токсична зернистість нейтрофілів, анемія, висока ШЗЕ

Абсцес гострий

- часто передуює пневмонія;
- біль у грудній клітці;
- кашель незначний до прориву в бронх, потім велика кількість мокротиння (смердюче, тришарове);
- задишка;
- I фаза до прориву – перкусія – обмежене притуплення, при аускультатії – дрібно пухирцеві хрипи, рентгенологічно – тінь пневмонічного характеру;
- II фаза після прориву – перкусія – притуплення з тимпанітом, при аускультатії – різнокаліберні вологі хрипи, амфоричне дихання, рентгенологічно – порожнина

Абсцес хронічний

- симптоми, які характерні для II фази гострого абсцесу;
- в період загострення – посилення симптоматики;
- ознаки розвитку ЛН і НК

Бронхоектази

- кашель постійний з гнійним мокротинням більше 50 мл, “повним ротом” вранці;
- збільшення кількості мокротиння в дренажному положенні;
- аускультатія – стабільна локалізація вологих великопухирцевих хрипів (“кулеметний тріскіт”);
- ознаки розвитку ЛН і НК;
- рентгенологічно – великокомірчастий малюнок;
- бронхограма – розширення бронхів за мішкоподібним або циліндричним типом

Алергічні захворювання

Алергія - імунна реакція організму на екзогенні або ендогенні антигени (алергени), що супроводжується пошкодженням тканин.

- о Реакція алергії протікає в 3 стадії:
- о Утворення антитіл і сенсibilізованих лімфоцитів,
- о Виділення медіаторів - гістаміну, серотоніну, лейкотрієнів, еозинофільних хемотаксичних факторів та ін.
- о Підвищення проникності мікроциркуляторного русла, цитотоксичне та цитолитичне пошкодження клітин.

Екзогенні алергени надзвичайно численні:

- о Побутові алергени: домашній пил, цвілеві гриби, шерсть і лупа тварин, кліщі, пір'я птахів та ін.
- о Інсектні алергени: отрута комах - слина бджіл, ос, джмелів, шершнів.
- о Пилкові алергени: дрібний пилок різних рослин, що володіють доброю летючістю.
- о Харчові алергени: багато харчових продуктів можуть бути алергенами, але найчастіше ними є цитрусові, боби, риба, сири, яйця, шоколад, мед, горіхи, тощо.
- о Лікарські алергени: найчастіше такими є антибіотики пеніцилінового ряду, цефалоспорини, сульфаніламід, вакцини, сироватки, новокаїн, гормони, вітаміни, препарати, що містять йод, тощо.
- о Промислові алергени: фарбники, в тому числі парфумерно-косметичні, епоксидні смоли, пластмаси, лаки, латекс, поверхнево-активні і миючі речовини, деякі метали, їх солі та інші.
- о При попаданні в організм людини вони можуть викликати:
- о Справжню алергічну реакцію (починається з першої імунної стадії),
- о Псевдоалергічну реакцію (клінічно схожа з істинною, але не має в своєму розвитку імунної стадії),
- о Змішані реакції алергічного і псевдоалергічного типу.

NB! Частка неіммунологічних реакцій серед всіх алергічних захворювань досить велика. Найбільш часто вони зустрічаються при лікарській і харчовій непереносимості. У зв'язку з цим при обстеженні пацієнта, вирішенні питання про природу захворювання (алергічний чи неалергічний) і виборі тактики лікування враховується алергологічний анамнез, дані клініко-лабораторних досліджень, результати специфічних шкірно-алергічних проб і провокаційних тестів.

Поліноз – алергічне захворювання переважно слизових оболонок (в першу чергу носа, кон'юнктиви), яке обумовлене гіперчутливістю до пилку рослин, концентрація яких в повітрі періодично стає причинно значущою.

Залежно від строків палінації рослин виділяють: весняні полінози, весняно-літні полінози та літньо-осінні полінози

Кропив'янка – поліетіологічний синдром, що проявляється характерними шкірними елементами (уртикаріями), які мають швидку динаміку.

При ураженні підшкірного і підслизового шару дерми розвивається ангіоневротичний набряк.

Набряк Квінке (ангіоневротичний набряк) характеризується появою щільного набряку глибоких шарів шкіри (частіше в області обличчя, голови, шиї, статевих органів) без вираженого свербіжу.

Сироваткова хвороба розвивається в 2-5% випадків, як правило, при повторному введенні гетерологічних (частіше кінських) антитоксичних сироваток (проти правця, дифтерії, ботулізму, гангрені, стафілококової інфекції, отрути змій), а також гомологічних білкових препаратів (сироватковий альбумін, гамма-глобулін) і гетерологічних імуноглобулінів.

Клінічні симптоми з'являються через 7 - 10 днів з моменту ін'єкції у вигляді гіперемії, лихоманки, артралгії, збільшення лімфатичних вузлів.

Анафілактичний шок – це алергічна реакція негайного типу, що супроводжується небезпечними для життя клінічними проявами (різким зниженням артеріального тиску, порушенням діяльності центральної і периферичної нервової систем, ендокринними розладами, дихальною недостатністю, тощо).

Шоківі реакції виникають на повторне введення антитоксичних сироваток, аlogenних гамаглобулінів і білків плазми крові, поліпептидних гормонів, антибіотиків, особливо пеніциліну, а також при перехресних реакціях на препарати з подібною структурою.

Псевдоалергічні шоківі реакції розвиваються на введення рентгеноконтрастних речовин (від 1,4-10% випадків), м'язових релаксантів, кровозамінників, місцевих анестетиків. Ці препарати викликають або пряме звільнення гістаміну та інших медіаторів, або активацію комплементу і імунокомплексний тип пошкодження (анафілактоїдні шок)

Варіанти: гемодинамічний, асфіктичний, церебральний, абдомінальний

Перебіг: гострий доброякісний, гострий злоякісний, затяжний, рецидивуючий, абортивний

Медикаментозна алергія – патологічна реакція на лікарські засоби, в основі якої лежать імунологічні механізми.

Лікарська алергія є однією з найважливіших проблем сучасної медицини. Вона зустрічається у 15 - 30% стаціонарних хворих.

У поняття лікарської непереносимості входять:

- о Специфічні (істинно алергічні) реакції.
- о Неспецифічні (псевдоалергічні) реакції.
- о Токсичні реакції, пов'язані з функціональною недостатністю печінки і нирок, кумуляцією препарату, абсолютної і відносної передозуванням, поліпрагмазією, індивідуальною непереносимістю і т.д.

Теоретично будь-який препарат може викликати алергічні та псевдоалергічні реакції.

Власне алергічні реакції на лікарські препарати зустрічаються значно рідше, ніж інші форми реакцій, і обумовлені виробленням антитіл або Т-

лімфоцитів, сенсibiliзованих до препарату або його метаболітів. Алергічні реакції розвиваються тільки при повторному застосуванні препарату і можуть протікати по чотирьох основних типів. У кожному конкретному випадку обсяг імунологічних досліджень визначається клінічним імунологом і проводиться:

- При гострих системних реакціях 1- 2 ступеня тяжкості після одужання (в кінці госпіталізації),
- При 3-4 ступеня тяжкості - через 3-4 місяці.

А. Системні реакції (анафілактичний шок, сироваткова хвороба, васкуліти, медикаментозна лихоманка, аутоімунні захворювання).

Б. Органні реакції:

- шкірні – кропив'янка та ангіоневротичний набряк, васкуліти, фіксований медикаментозний дерматит, синдром Лайела, Стивенса-Джонса, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, еритродермія, контактний дерматит, макуло-папульозна екзантема;
- гематологічні: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, панцитопенія, агранулоцитоз;
- ураження внутрішніх органів: нирок, печінки, легень, серця.

В лабораторні методи дослідження органів дихання входять:

- o Загальний аналіз крові.
- o Загальний аналіз сечі.
- o Дослідження мокротиння
- o Дослідження плеврального випоту
- o Бронхо-альвеолярний лаваж
- o Біохімічні дослідження.
- o Імунограма, специфічний та неспецифічний IgE
- o Кислотно-лужний стан
- o Гази крові

Загальний аналіз крові дозволяє визначити:

- o наявність та виразність запального процесу в організмі (нейтрофільний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, токсична зернистість нейтрофілів);
- o виразність гіпоксії, гіпоксемії (вторинна поліцитемія – еритроцитоз, підвищення гемоглобіну);
- o пригнічення імунної реактивності (лейкопенія, зниження абсолютної кількості лімфоцитів);
- o лейкемоїдні реакції (бронхіальний рак з метастазами);
- o анемію (легенева кровотеча, хронічна інтоксикація – емпієма плеври, туберкульоз, хронічні гнійні захворювання легень);
- o ознаки сенсibiliзації та алергії (збільшення еозинофілів більше 5%)

Загальний аналіз сечі може бути без змін, а при тяжкій інтоксикації – протеїнурія, гематурія, циліндрурія, розвиток інфекційно-токсичної нирки, при туберкульозі та гнійних хворобах ознаки сечового синдрому при амліодозі

Аналіз мокротиння.

Правила забору мокротиння:

- о – збирати починають до початку антибіотикотерапії, натщесерце, після ретельного полоскання ротової порожнини розчином фурациліну, кип'яченою водою;
- о – пацієнта інструктують щодо необхідності отримання для дослідження вмісту нижніх дихальних шляхів, а не рото- або носоглотки;
- о – мокротиння необхідно збирати у стерильні щільно закриті контейнери, термін зберігання не повинен перевищувати 1-2 години при кімнатній температурі.

Колір: зелений – свідчить про гнійний характер запалення. Зустрічається при абсцесі легень, бронхоектатичній хворобі, бронхоектазах на тлі ХОЗЛ, гнійного бронхіту; червоний – трапляється при туберкульозі, раці легень, абсцесах, інфаркті легень і вказує на кровотечу; коричневий – за наявності продуктів розпаду крові (гематин); пневмонії, інфаркт-пневмонії, застійні легеневі стани; жовтий – еозинофільні пневмонії, сидероз легень; чорний або сірий – при тривалому диханні промисловими пиловими поллютантами, тривалому палінні.

Запах. Зазвичай мокротиння не має запаху. Гнилісний запах спостерігається при гнійних захворюваннях легень та бронхів. Фруктовий запах – за наявності ехінококової кісти.

Шаруватість. Гнійне мокротиння (абсцес) при стоянні поділяється на два шари (верхній – серозний, нижній – гній) або на три шари (БЕ, туберкульоз) – грудки слизу, серозний, гній; гнилісне (гангрена) – верхній – пінистий, середній – серозний, нижній – гнилісний.

Реакція. Мокротиння має лужну або нейтральну реакцію.

Характер: слизовий – гострий бронхіт, ХОЗЛ, пневмонія, бронхіальна астма; гнійний – стафілококова пневмонія, бронхоектази, абсцес, гангрена, актиномікоз; серозний (інколи з рожевим відтінком) – гострий набряк легень; кров'янистий – інфаркт легень, новоутворення, вазопатія легневих судин, туберкульоз, іноді при пневмонії.

Мікроскопічне дослідження мокротиння:

Альвеолярні макрофаги – клітини ретикулогістіоцитарного походження, їх кількість збільшується при хронічних запальних процесах та на етапі закінчення гострого процесу в бронхолегеневій системі. Альвеолярні макрофаги, які містять гемосидерин, виявляються при інфаркті легень, кровотечі, застої у малому колі кровообігу. Альвеолярні макрофаги з ліпідними краплями зустрічаються при бронхіальних обструктивних процесах.

Клітини циліндричного миготливого епітелію – клітини слизової оболонки трахеї і бронхів, визначаються при бронхітах, трахеїтах, бронхіальній астмі, злоякісних новоутвореннях.

Плоский епітелій обумовлений додатком слини, діагностичного значення не має.

Лейкоцити у невеликій кількості зустрічаються в нормі. Велика їх кількість свідчить про виразність запалення. Збільшення нейтрофілів спостерігається при слизово-гнійному або гнійному запаленні, еозинофілів – при БА, еозинофільній пневмонії, глистових ураженнях, лімфоцитів – при захворюваннях імунного генезу, рідше при туберкульозі.

Еритроцити. Наявність окремих еритроцитів у мокротинні діагностичного значення не має. За наявності кровотечі із верхніх дихальних шляхів, трахеї, мокротиння має червоний колір, якщо у згустку мокроти діагностуються прожилки крові, патологічний процес, як правило, локалізується у дистальних відділах бронхіального дерева (бронхоектази, туберкульоз, онкопатологія, дистальні вазопатії).

Мікробіологічне дослідження мокротиння, бронхоальвеолярного змиву, плевральної рідини дає можливість виявити інфекційну етіологію захворювання та проаналізувати ефективність лікування.

Основною умовою ефективності мікробіологічного дослідження є проведення його на початку захворювання або його загострення до призначення антибактеріальних препаратів.

Правила збору мокротиння. Досліджують мокротиння яке вільно відкашлюється, вранішню порцію, натще. Пацієнт повинен почистити зуби, ясна, язик, слизову оболонку щік зубною щіткою та прополоскати рот водою.

Якщо мокротиння виділяється погано, напередодні пацієнту дають препарати для відхаркування або проводять інгаляцію фізіологічним розчином. Мокроту збирають в стерильний посуд з кришкою, яка закручується. Терміни доставки мокротиння в лабораторію не повинні перевищувати 1,5-2 години від її отримання, можливе зберігання в холодильнику до 6 годин.

Бактеріоскопія – препарат готують з гнійних часток матеріалу дослідження фіксують, фарбують і проводять мікроскопію. При фарбуванні за Грамом виявляється кокова флора, за Цилем-Нільсеном – мікобактерії туберкульозу.

За наявності в мазках менше 25 лейкоцитів та більше 10 епітеліальних клітин в полі зору (при дослідженні не менше 8-10 полів зору при малому збільшенні) подальше мікробіологічне дослідження недоцільно, оскільки в цьому випадку є висока вірогідність наявності вмісту ротової порожнини.

Бактеріологічне дослідження проводиться методом посіву матеріалу на різні поживні середовища. Бронхіальний вміст підлягає мікробіологічному дослідженню після відкашлювання (мокротиння) або у вигляді матеріалу, отриманого за допомогою різних інструментів і маніпуляцій. В наступний час критерієм мікробіологічної діагностики запальних хвороб легень є визначення мікроорганізмів в крові і/або виділення бактерій в концентрації 10^6 - 10^7 мікробних тіл в мл з мокротиння або 10^4 м. т./мл із бронхіальних змивів.

Аналіз мокротиння та іншого біологічного матеріалу на мікобактерії туберкульозу. Виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) – основний метод верифікації діагнозу. Для дослідження використовують мокротиння, рідину бронхо-альвеолярного лаважу, плевральної пункції, матеріали біопсії лімфатичних вузлів, плеври, легеневої тканини. У задачу сімейного лікаря входить збір мокротиння для дослідження.

Збір мокротиння для виявлення МБТ

Збирати слід без сторонніх людей на відкритому повітрі на території закладу, де аерозолі, що містять МБТ, розсіюються, а збудники туберкульозу гинуть під впливом прямого сонячного світла, або на веранді, або в добре провітреній кімнаті, яка повинна дезінфікуватися за допомогою кварцової лампи та добре оброблятися дезінфектантами. Медичний працівник детально пояснює пацієнту як слід відкашляти мокротиння з глибоких нижніх дихальних шляхів. З цією метою необхідно зробити декілька глибоких вдихів і тільки потім покашляти в посуд з наступною перевіркою наявності в посуді мокротиння. Якщо у хворого мокротиння виділяється епізодично в невеликій кількості, то треба на передодні та ранком дати відхаркувальні або застосувати метод подразнюючих аерозольних інгаляцій (суміш 15% розчину хлориду натрію та 2-3% розчину харчової соди, інгалюють 30-60 мл суміші, яка нагріта до 42-45°C і вдихають 10-15 хв).

Для запобігання зараження туберкульозом при збиранні мокротиння медичний працівник зобов'язаний бути в шапочці, масці, клейончастому фартуху та гумових рукавичках, повинен стояти позаду пацієнта.

Бактеріоскопія мазка, пофарбованого за Цилем-Нільсеном – в основі методики лежить здатність МБТ після фарбування фуксином утримувати барвник після знебарвлення кислотою або спиртом на відміну від іншої мікрофлори. МБТ мають вигляд паличок червоного кольору на синьому фоні. МБТ виявляються при їх кількості 50-100 тис. і більше мікробних тіл в 1 мл матеріалу, що потребує проведення дослідження мокротиння не менше трьох разів, а іноді – багаторазово.

Люмінесцентна мікроскопія. Мазок фарбують спеціальними барвниками і досліджують під люмінесцентним мікроскопом, МБТ мають золотисто-жовтий колір. Цей метод значно збільшує діагностичну ефективність мікроскопічного дослідження.

Фазово-контрастна мікроскопія є мікроскопічним методом дослідження, що дозволяє спостерігати клітини мікобактерій та їх біологічно змінені форми в живому стані. Для її здійснення до звичайного світлового мікроскопу застосовується спеціальна фазово-контрастне пристосування КФ-4. Методика приготування препарату за типом “роздавлена крапля”.

Бактеріологічний метод – метод виявлення мікобактерій, має великі переваги перед методом бактеріоскопії, він дозволяє виявити МБТ при їх кількості 20-100 мікробних тіл в 1 мл мокротиння. Матеріал обробляють розчинами кислот або луг, сіють його на спеціальні тверді яєчні середовища, і витримують в термостаті з температурою 37°C. Зростання колоній з’являється через три тижні культивування.

Бактеріологічному дослідженню піддається різноманітний матеріал: мокротиння, промивні води бронхів, шлунка, ексудат, сеча, ліквор, біоптат. Матеріал повинен доставлятися в лабораторію в стерильному, добре закритому посуді.

Біологічний метод – зараження лабораторних тварин з метою виявлення МБТ. Дозволяє визначити наявність МБТ 5 мікробних тіл в 1 мл. Результати дослідження отримують через 1-2 місяці зараження.

Туберкулінодіагностика використовується для виявлення інфікування туберкульозом дітей та підлітків.

Проба Манту – внутрішньошкірно в передпліччя вводиться дві туберкулінові одиниці туберкуліну. Результати враховуються через 48-72 години. Проба дає інформацію про інфікування туберкульозом і стан протитуберкульозного імунітету. Негативний і сумнівний результат проби (розмір папули < 5 мм) свідчить про відсутність зараження туберкульозом або про тяжке пригнічення імунітету у хворого з наявністю або відсутністю туберкульозу. Туберкулінова гіперергія (розмір папули ≥ 21 мм у дорослих, ≥ 17 мм у дітей, наявність везикули, некрозу, лімфангіту), а також виражена позитивна реакція (розмір папули > 14 мм) характерні для хворих активним туберкульозом.

Пробу Манту виконують дітям і підліткам щорічно. Це дає можливість виявити віраж туберкулінових реакцій і виявити перше інфікування МБТ.

Проба Коха – підшкірно вводять 20-100 туберкулінових одиниць в підлопаткову ділянку. Результати враховують через 48-72 години при аналізі місцевої, загальної та вогнищевої реакцій. Проба вважається позитивною при утворенні інфільтрату на місці введення ≥ 15 мм, підвищенням температури тіла не менше ніж на 0,5°C, вогнищева реакція проявляється посиленням клінічної симптоматики туберкульозу. Позитивна реакція на пробу Коха буває лише при активному туберкульозі.

Транстрахеальна і черезшкірна аспірація з легені – ці дослідження забезпечують лікаря мікробіологічним матеріалом з легені без інфікування їх мікрофлорою ротоглотки.

Серологічні дослідження – методи, які засновані на виявленні росту антитіл в сироватці крові в період інфекції. Інформативність їх визначається при чотириразовому підвищенні титру в другій сироватці.

Імунологічні (некультуральні) методи експрес-діагностики дозволяють вивчати матеріал без виділення збудника.

Імунофлюорисцентний метод (ІМ). При прямому методі на предметне скло наносять зафіксований матеріал, на нього люмінесцентну сироватку і проводять огляд препарату під люмінесцентним мікроскопом. Імунологічна реакція взаємодії антиген-антитіло відбувається на предметному склі. Методом ІФМ можна виявити бактерії, віруси, рикетсії, пневмоцисти.

Радіоімунний аналіз (РІА) – використовується мічений радіонуклідом антиген, який додається до антитіл разом з неміченим антигеном, спостерігається конкуренція антигенів між собою та зв'язування антитіл до досягнення рівноваги.

Імуноферментний метод (ІФА). Використовуються ферменти, які зв'язуються з антитілами, утворюється кон'югат ферменту, кількість якого визначають проведенням кольорової реакції з додаванням певного реактиву, а спектрофотометричним методом визначають кількість полісахаридних або білкових антигенів у рідинах. Використовується для визначення пневмококів, гемофільної палички, мікоплазми, хламідій, легіонел, вірусів.

Метод полімеразної ланцюгової реакції заснований на виявленні специфічної послідовності нуклеотидів фрагментів ДНК відповідного мікроорганізму. Метод дозволяє виявити мінімальну кількість збудників в матеріалі.

Дослідження плеврального випоту

Дослідження плевральної рідини може допомогти уточнити її характер (транссудат, ексудат: серозний, гнійний, геморагічний, змішаний). Обов'язковими є мікроскопія випоту, визначення питомої ваги, вміст білка та його рівня. Осад рідини вивчають в нативному препараті і після фарбування його за Романовським - Гімзою. Це дозволяє оцінити клітинний склад елементів: переважання лімфоцитів підтверджує туберкульозну природу ексудату, еозинофілів - ревматизм, алергічне захворювання, нейтрофілів - нагнійний процес. При бактеріоскопічному дослідженні можна виявити різні мікроорганізми. Для цитологічного дослідження мокротиння і плеврального ексудату використовують нативні препарати (малоінформативний метод), метод ущільнення мокротиння та укладення її в целлоїдін або парафін з наступним виготовленням забарвлених зрізів (метод трудомісткий). У препаратах, отриманих з мокротиння, вивчають елементи крові, макрофаги, клітини епітелію, з ексудату - елементи крові і клітини мезотелію.

Трактування результатів дослідження плевральної рідини

<i>Показник</i>	<i>Транссудат</i>	<i>Ексудат</i>
Типовий зовнішній вигляд	Чиста	Чиста, мутна чи кров'яниста
Густина	< 1,015	> 1,018
pH	> 7,3	< 7,3 (запальні хвороби)
Білок: абсолютна величина відношення: плевральна рідина/сироватка	< 25 г/л < 0,5	> 30 г/л > 0,5
Реакція Рівальта	Негативна	Позитивна
Активність ЛДГ Абсолютна величина Відношення: плевральна рідина/сироватка	< 200 МО/Л (< 1,6 ммоль/л•год) < 0,6	> 200 МО/Л (> 1,6 ммоль/л•год) > 0,6
Рівень глюкози	> 3,33 ммоль/л вміст, що і в крові	< 3,33 ммоль/л
Цитологічне дослідження	Клітинних елементів мало, зазвичай мезотеліальні клітини, еритроцити, іноді переважають лімфоцити	Клітинних елементів більше, ніж при транссудатах, їх кількість, вид та стан залежать від етіології та фази запалення
Лейкоцити	< 1000/мл < 50% лімфоцитів або мононуклеарів	> 1000/мл > 50% лімфоцитів (туберкульоз, новоутворення) > 50% полімононуклеарів (інфекційні захворювання)
Еритроцити	< 5000-10000/мл	> 10000/мл, > 100000/мл (новоутворення, інфаркти, травми)
Холестерин випоту/ холестерин крові	< 0,3	> 0,3
Холестераза	> 0,6	< 0,6

Аналіз хімічного складу випітної рідини в плеврі дозволяє відрізнити плевральний ексудат від транссудату.

Фібриноген в плевральній рідині нижче, ніж у сироватці крові.

Цитологічні аналізи плевральної рідини:

- o Еритроцитів в транссудату і серозних ексудатах мало, в геморагічних ексудатах - багато;
- o Лейкоцитів в транссудату 15 - 20 в полі зору, в запальному випоті їх багато. Незалежно від походження випоту нейтрофіліоз (велика кількість нейтрофілів) у гострому періоді плевриту змінюється лімфоцитоз (високе число лімфоцитів) в стадії одужання. Стійкий і довгостроково існуючий нейтрофіліоз свідчить про тяжкість запального процесу;
- o В плевральному випоті зустрічаються клітини мезотелію, пухлин, жирові краплі, гриби, макрофаги.

- о Мезотеліальні клітини плеври характерні для аналізу трансудату.
- о При аналізі плевральної рідини вміст білка більше 3%, відносна щільність 1,015 і вище, рН серозного ексудату - лужна, гнійного-кисла, проба Рівальта - позитивна.

У серозному ексудаті при аналізі альфа-1-глобулінів більше, а бета-глобулінів менше, ніж у сироватці крові. Нижче рівень в ексудаті і сечовини, кількість електролітів не відрізняється від їх вмісту в сироватці крові.

Цитологічний аналіз ексудату. В аналізі велика кількість лейкоцитів, еритроцитів, можливе виявлення пухлинних клітин, мікобактерій туберкульозу, збудників пневмонії (при парапневмонічних плевриті), грибів, рідко амєб (при амєбний плевриті) і т.д.

Бактеріологічний посів ексудату проводять для виявлення і аналізу виявлених мікроорганізмів і визначення їх чутливості до антибіотиків.

Аналіз бронхо-альвеолярного лаважу передбачає цитологічне, біохімічне, бактеріологічне, імунологічне дослідження матеріалу з метою визначення рівня і характеру запалення в трахеобронхіальному дереві, ознак пухлин легень і дисемінованих уражень.

Змив отримують при проведенні фібробронхоскопії. Для бронхіального змиву через спеціальний катетер на 1,5-2 см дистальніше гирла сегментарного бронху вводять 50 мл ізотонічного NaCl з послідуною аспірацією. Для отримання бронхо-альвеолярного змиву катетер просувають на 6-7 см вглибину сегментарного бронху й дрібно вводять 4 порції по 50 мл ізотонічного NaCl, який кожний раз повністю аспірують. Ці змішані між собою порції носять назву бронхо-альвеолярного змиву. У вмісті БАЛ проводять цитологічне, біохімічне, бактеріологічне, імунологічне дослідження.

Склад бронхіального змиву в нормі

<i>Клітини</i>	<i>Вміст, %</i>
Бронхіальний епітелій	5-20
Циліндричний епітелій	4-15
Плаский епітелій	1-5
Макрофаги	64-68
Нейтрофіли	5-11
Лімфоцити	2-4
Опасисті клітини	0-0,5
Еозинофіли	0-0,5

Склад бронхо-альвеолярного лаважу в нормі

<i>Клітини</i>	<i>Вміст, %</i>
Загальна кількість клітин, шт.	10-15
Макрофаги	84-99
Лімфоцити	1-14
Поліморфноядерні	0,1-4
Війчасті	1-5
Еозинофіли	1
Еритроцити	5
Недиференційовані лімфоцити	20
Диференційовані лімфоцити:	
Т-клітини: хелпери	70
супресори	30
В-клітини	5-10

Диференційна діагностика захворювань легень за цитограмою БАЛ

<i>Клітини</i>	<i>Норма</i>	<i>БА</i>	<i>ХБ</i>	<i>ЕП</i>	<i>С</i>	<i>ІФА</i>
Макрофаги	87	73	21	45	58	69
Лімфоцити	12	16	9	20	40	21
Нейтрофіли	0,5	2	69	12	1	7
Еозинофіли	0,5	9	1	23	1	3

Примітка: БА – бронхіальна астма, ХБ – хронічний бронхіт, ЕП – еозинофільна пневмонія, С – саркоїдоз, ІФА – ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт.

Біохімічні дослідження. З їх допомогою встановлюють активність запального процесу, ефективність лікування, визначають стан обміну речовин і прогноз захворювання. З метою вивчення активності запального процесу в органах дихання досліджують показники загального білка та протеїнограми, сіалових кислот, гаптоглобіну, мукопротеїнов, бета-ліпопротеїдів, С-реактивного білка, ДФА, продуктів розпаду ДНК, а також показники гемограми, ШОЕ.

При захворюваннях органів дихання може порушуватися ліпідний і білковий обмін, склад електролітів і ферментів крові, функція печінки та нирок, вміст гормонів. Тому нерідко виникає необхідність визначення рівня холестерину, бета-ліпопротеїдів і білкових фракцій, електролітів (калію, натрію, кальцію, магнію) та активності ферментів (трансаміназ, пероксидази,

каталази, сукцінілдегідрогенази, медьоксидази, фосфатази, гіалуронідази, α 1 - антитрипсину), кліренсу ендогенного креатиніну, проб Зимницького 17-ОКС, гістаміну, серотоніну, брадикініну та інших біологічно активних речовин, об'єму циркулюючої крові - обсягу плазми (ОП), глобулярного обсягу (ГО), загального циркулюючого гемоглобіну (ЗЦНв), загального циркулюючого білка (ЗЦБ), загального циркулюючого глобуліну (ЗЦГ), загального циркулюючого альбуміну (ЗЦА).

Протеїнограма призначається при запальних процесах бронхолегеневої системи для визначення ступеня активності запалення, як при первинному дослідженні хворого, так і при оцінюванні ефективності його лікування.

Інтегральна біохімічна оцінка ступеня активності запалення
(Сиромятников Н.В., 1989)

Показник	Межі коливання в нормі ($M \pm 2\delta$)	Ступінь активності запалення		
		Помірна (1 бал)	Виразна (2 бали)	Різка (3 бали)
Загальний білок, г/л	65-85	64-60	59-55	нижче 50
Альбуміни, %	56-64	55,9-46,0	45,9-40	нижче 40
Глобуліни, %				
α_1	4,4-6,3	6,4-7,3	7,4-8,3	більше 8,3
α_2	6,0-8,0	8,1-10,0	10,1-12,0	більше 12,0
<u>Альбумін</u> α_1 + α_2	6,1-3,9	3-2,8	2,7-2,0	нижче 2,0
Сіалові кислоти, ммоль/л	1,92-2,44	2,45-3,0	3,1-3,7	більше 3,7
СРпротеїн	—	+ / ++	+++	++++
Гаптоглобін, г/л	0,71-1,21	1,22-1,70	1,71-2,30	більше 2,30
Серомукоїд, г/л	0,17-0,19			більше 0,4
Фібриноген, г/л	3,1-4,0	4,1-6,2	6,3-8,5	більше 8,6

Примітка: інтегральну оцінку розраховують шляхом поділу загальної суми балів, одержаної при оцінюванні величини їх показників, на їх кількість.

Імунологічні дослідження – виявляють порушення стану імунітету при запальних хворобах органів дихання та алергозах

Методи оцінки імунного статусу

Оцінка клітинного імунітету – Т-клітинної системи:

- визначення загальної кількості лімфоцитів;
- визначення кількості зрілих Т-лімфоцитів (CD3) та їх субпопуляцій – хелперів (CD4) та цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8);
- визначення співвідношення CD4/CD8;
- визначення реакції Т-лімфоцитів на ФГА в реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ);
- постановка шкірних проб гіперчутливості уповільненого типу;
- додаткові методи – CD25 (рецептор I-2) та HLA-DR; дослідження продукції цитокінів, визначення відповіді на специфічний антиген в РБТЛ.

Оцінка гуморального імунітету – В-клітинної системи:

- визначення кількості неспецифічних імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG, IgE), імуноглобуліни продукуються В-лімфоцитами та є антитілами;
- визначення циркулюючих імунних комплексів;
- визначення функціональної активності лімфоцитів за допомогою РБТЛ на В-клітинний мітоген;
- додаткові методи – визначення кількості специфічних імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G, Ig E); продукції інтерлейкіну-6; секреторного Ig A;

Неспецифічна резистентність організму

Фагоцитоз – поглинання фагоцитом корпускул, бактерій або крупних макромолекулярних комплексів. Клітини-фагоцити: нейтрофіли, моноцити, макрофаги.

Система фагоцитів (нейтрофілів):

- о визначення кількості нейтрофілів;
- о фагоцитарне число – відсоток клітин, які приймають участь у фагоцитозі;
- о індекс фагоцитозу – число мікробів, які були загарбанні однією клітиною;
- о бактерицидність фагоцитів за НСТ (нітросиній тетразолій);
- о окислювальний метаболізм гранулоцитів крові (ОМГ-тест);
- о лізосомально-катионний тест (ЛКТ);
- о додаткові методи – визначення активності хемотаксису фагоцитів, здатності нейтрофілів до адгезії та наявності клітин з адгезивними молекулами CD11/CD18.

Показники системи комплементу – система сироваткових білків, які здатні до каскадного активування за наявності в організмі чужорідного антигену. Визначення компонентів комплементу (C1q, C1, C3, C4, C5 та ін.) в сироватці крові та функціональної активності комплементу (CH50).

Цитокіни. Цитокінова система включає клітини, які продукують цитокіни та рецептори на клітинах, які зв'язують цитокіни та проводять їх в клітину. До цитокінів відносять: інтерлейкіни, лімфокіни, інтерферони, фактори некрозу пухлин та ін.

Лізоцим – антибактеріальний фермент мурамідази, який розщеплює мурамінову кислоту оболонки грампозитивних мікроорганізмів, що викликає їх бактеріоліз.

Імунограма

	Вміст в нормі		
	%	Абсолютні	
Лейкоцити		4-8,8 10^9	
Лімфоцити	18-40	1,2-3 $\cdot 10^9$ /л	
CD3 (Т-лімфоцити зрілі)	66-76	1,05-2,13 $\cdot 10^9$ /л	
CD4 (Т-лімфоцити хелпери)	36-55	0,4-1,1 $\cdot 10^9$ /л	
CD8 (Т-лімфоцити супресори)	17-37	0,3-0,7 $\cdot 10^9$ /л	
CD4/CD8	1,0-1,4 $\cdot 10^9$ /л		
CD16 (Т-лімфоцити натуральні кілери)	6-26	0,14-0,44 $\cdot 10^9$ /л	
CD25 (Т-лімфоцити з рецепторами до ІІ-2)	13-24	0,44-1,01 $\cdot 10^9$ /л	
CD56 (NK-кілери)	9-19		
CD19 (20) (В-лімфоцити)	8-19	0,19-0,38 $\cdot 10^9$ /л	
Реакція гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ): з ФГА з КонА специфічний антиген	20-80 40-75 80-120		
Реакція бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогенами: ФГА (фітогемаглютинін) КонА (конканавалін)	44-72 40-75		
Імуноглобуліни: Ig G Ig A Ig M Ig D Ig E	80 9 10 0,2 0,002	800-1600 мг/дл 140-400 мг/дл 50-200 мг/дл 0,3-4 мг/дл 0,02-0,6 мг/дл	8,0-17,0 г/л 0,9-4,5 г/л 0,5-3,7 г/л — 20-100 кЕ/л
Фагоцитарний індекс (поглинаюча здібність нейтрофілів з стафілококком)	60-80		
Фагоцитарне число	5-10 мікробних часток		
Індекс завершеності фагоцитозу	> 1		
Фагоцитарна активність нейтрофілів:			

активований НСТ-тест	40-80	
спонтанний НСТ-тест	до 10	
ОМГ-тест		141-214 нмоль/мл
ЛКТ-тест		1,3-1,8 ум. од.
Титр комплементної активності в сироватці	70-140 Ед/мл	
Показники системи комплементу:		
С3	0,55-1,2 г/л	
С4	0,2-0,5 г/л	
Інтерлейкіни: ІЛ-2		0,5-2,5 Е/мл
ІЛ-6		0,33 Е/мл
ІЛ-8		146-172 Е/мл
Лізоцим крові		0,007-0,014 г/л (7-14 мг/л)

Імунологічні дослідження використовуються для оцінки стану хворих на різних етапах перебігу захворювання, диференційної діагностики, прогнозу та контролю за ефективністю лікування.

При захворюваннях легень з тривалою антигенною дією та інтоксикацією (пневмонія, туберкульоз, БА, ХОЗЛ) відбуваються метаболічні зсуви, які викликають порушення в імунній системі та апоптозу.

Алергія – специфічна підвищена чутливість до алергенів внаслідок неадекватної реакції імунної системи. Основні типи реакції гіперчутливості:

I тип – анафілактичний, при якому алерген викликає підвищену продукцію IgE, IgG4, які фіксуються на опасистих клітинах та базофілах, деградація клітин супроводжується викидом БАР (гістамін, серотонін, хемотоксичні фактори та ін.) з подальшою вазодилатацією, підвищенням проникливості судин, розвитком набряку, гіперреактивності гладких м'язів, зокрема бронхів. Спостерігається при БА, алергічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів.

Лабораторна діагностика. Підвищення загального IgE, IgG, інтерлейкінів ІЛ5, ІЛ4, можлива еозинофілія в крові, позитивні провокаційні нозальні, інгаляційні та інші тести.

II тип – цитотоксичний, обумовлений цитотоксинами – антитілами класів IgG, IgM, які реагують з антигенами на поверхні клітин в присутності комплементу, змінюють структуру мембрани та викликають лізис клітини. Реакція такого типу спостерігається при медикаментозній лейкоцитопенії, тромбоцитопенії, гемолітичній анемії.

Лабораторна діагностика. Визначення циркулюючих проти тканинних антитіл, за допомогою РІФ наявність антитіл в ушкоджених ділянках за біопсією.

III тип – імунокомплексний, утворення розчинних імунних комплексів (антиген-антитіло і комплемент) за участю IgG, рідше IgM, що призводить до активації лізосомальних ферментів, фагоцитозу, клітинної інфільтрації, акти-

вації опасистих клітин, еозинофілів, нейтрофілів з викидом цитокінів та БАР і подальшим ураженням судинної стінки, некрозу тканин, розвитку запалення. Спостерігається при екзогенних алергічних альвеолітах, медикаментозній алергії, сироватковій хворобі.

Лабораторна діагностика. Вивчення біоптатів тканин для виявлення імуноглобулінів та комплекменту в РІФ. В імунних комплексах крові визначають IgG.

IV тип – гіперчутливість уповільненого типу, обумовлена макрофагами та Т-лімфоцитами, які відповідають за стимуляцію клітинного імунітету. Виділення медіаторів-лімфокінів призводить до цитолізу, клітинної інфільтрації, запаленню. Спостерігається при алергодерматозах.

Лабораторна діагностика. Постановка шкірних тестів (аплікаційних, скарифікаційних), гістологічне вивчення шкіри.

Кисотно-лужний стан (КЛС) дає інформацію про метаболічний та дихальний ацидоз або алкалоз, які розвиваються при тяжких станах) і потребують корекції.

Показники КЛС в нормі

Показник	Артеріальна кров	Венозна кров
pH	7,36-7,44	7,26-7,36
PCO ₂ , мм рт. ст.	36-45	46-58
BE, ммоль/л	(-2,3)- (+2,3)	(-2,3)- (+2,3)
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	22-26	24-28
PO ₂ , мм рт. ст.	80-100	37-42
HbO ₂ sat, %	92-98	70-76

PCO₂ – парціальний тиск вуглецю; BE – зсув буферних основ; HCO₃⁻ – складова бікарбонатного буферу; PO₂ – парціальний тиск кисню; HbO₂sat – насичення гемоглобіну киснем.

Критерії оцінки ступеня тяжкості дихального ацидозу

Ступінь тяжкості	pH	PCO ₂	BE
Легка	7,35-7,30	45-50	(-2,3)- (+2,3)
Середня	7,29-7,21	51-60	(-2,3)- (+2,3)
Тяжка	7,20 і нижче	Вище 61	(-2,3)- (+2,3)

Причини дихального ацидозу: тяжкі ураження легень, помилковий вибір параметрів ІВЛ.

Критерії оцінки ступеня тяжкості дихального алкалозу

Ступінь тяжкості	pH	PCO ₂	BE
Легка	7,45-7,48	34-28	(-2,3)- (+2,3)
Середня	7,49-7,58	27-20	(-2,3)- (+2,3)
Тяжка	7,59 і вище	19 і нижче	(-2,3)- (+2,3)

Причини дихального алкалозу: гіпервентиляція, тканинна гіпоксія (анемія, шок, сепсис), черепно-мозкова травма, травматичне ураження легень, інтоксикація саліцилатами.

Критерії оцінки ступеня тяжкості метаболічного ацидозу

Ступінь тяжкості	pH	PCO ₂	BE
Легка	7,35-7,30	35-45	(-2,3)- (-5,0)
Середня	7,29-7,21	35-45	(-5,1)- (-10,0)
Тяжка	7,20 і нижче	35-45	(-10,1) та нижче

Причини метаболічного ацидозу: діабетичний кетоз, ниркова недостатність, шок, голодування, діарея, оклюзія магістральних судин, зупинка серця.

Критерії оцінки ступеня тяжкості метаболічного алкалозу

Ступінь тяжкості	pH	PCO ₂	BE
Легка	7,45-7,48	35-45	від +2,3 до + 5,0
Середня	7,49-7,58	35-45	від +5,1 до +10,0
Тяжка	7,59 і вище	35-45	+10,1 та вище

Причини метаболічного алкалозу: втрата H⁺ і Cl⁻ через шлунково-кишковий тракт, втрата K⁺ (цироз печінки, діуретики).

* за Назаренком Г.І., Кишкуном А.А., 2000.

Тестові завдання

1. Який вид порушень КЛР розвивається у пацієнтів у стані астматичного статусу

- Респіраторний алкалоз
- Респіраторний ацидоз
- Метаболічний ацидоз
- Респіраторний і метаболічний ацидоз*

2. Для мокротиння при абсцесі легень характерні:

- зв'язані еластичні волокна
- частинки некротичної тканини *
- циліндричний епітелій
- кристали Шарко-Лейдена
- все перераховане

3. Для бронхіальної астми в мокроті характерні:

- спіралі Куршмана
- кристали Шарко-Лейдена
- скупчення еозинофілів
- епітелій бронхів
- все перераховане *

4. Для запалення, викликаного мікобактеріями туберкульозу, характерні:

- a) Лімфоцити
- b) Епітеліоїдні клітини
- c) Клітини Пирогова-Лангханса
- d) Плазматичні клітини
- e) Всі перераховані клітинні елементи *

5. Які з перерахованих клітин у нативному мокротинні можуть викликати підозру на аденокарциному

- a) Метаплазовані клітини
- b) Залозисті комплекси циліндричного епітелію, що проліферує*
- c) Рослинні клітини
- d) Келихоподібні клітини

6. Наявність яких ознак характерно для цитогам плоскоклітинного раку бронхів

- a) Розташування клітин у виді залозистих структур
- b) Шари однотипних клітин
- c) Комплекси поліморфних, ати пічних клітин з ознаками ороговіння або без ороговіння*
- d) Комплекси дрібних однотипних клітин

7. Присутність яких клітинних елементів характерна для бронхіогенних кіст

- a) Клітини багат шарового плоского епітелію з ознаками ороговіння, рогові лушпиння
- b) Клітини миготливого циліндричного епітелію
- c) Безструктурна речовина
- d) Всі перераховані*

8. При яких захворюваннях дихальної системи в мокротинні виявляється значна домішка крові

- a) Інфаркт легень
- b) Застій в легенях
- c) Рак легень
- d) Всі відповіді*

9. На що вказує виявлення еластичних волокон у мокротинні

- a) Абсцес легень
- b) Патологічний процес у легенях із деструкцією легеневої тканини*
- c) Туберкульоз
- d) Рак легень

10. При яких із перерахованих захворювань у мокротинні виявляються еластичні волокна

- a) Абсцес легень
- b) Рак легень
- c) Туберкульоз легень
- d) Всі відповіді*

11. При яких з перерахованих нижче хвороб у мокроті з'являються спіралі Куршмана

- a) Абсцес
- b) Гангрена
- c) Бронхіальна астма*
- d) Гострий риніт

13. У патогенезі медикаментозної алергії задіяні імуноглобуліни класу:

- a) "E"
- b) "A"
- c) "M"
- d) "G"
- e) "D"

14. Зазначте вид ексудату: відносна густина 1,020, білок 20 г/л, прозорий, лейкоцити 20-30 у п.з., переважають лімфоцити, поодинокі еритроцити, клітини мезотелію

- a) Серозний*
- b) Гнійний
- c) Геморагічний
- d) Хільозний

15. Вміст загального імуноглобуліну E в сироватці крові при псевдопозитивних алергічних реакціях:

- a) "Підвищений
- b) "Знижений
- c) "У межах норми".
- d)

Теми самостійної роботи

Пневмосклероз, емфізема легень: визначення, причини, клінічні ознаки, стандарт обстеження.

Пневмоконіози: визначення, причини, клінічні ознаки, стандарт обстеження.

ТЕЛА: визначення, причини, клінічні ознаки, стандарт обстеження.

Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при хворобах органів дихання.

Гострий бронхіт

Лабораторний діагноз – наявність та виразність ознак запалення, рідко - етіологія захворювання.

Гострий бронхіт найчастіше поєднується із запаленням носоглотки, трахеї і має певну сезонність у весняний та осінній період, повторюючи захворюваність на грип та гостру респіраторну вірусну інфекцію.

Загальний аналіз крові показує лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, при вірусній інфекції лейкопенія, підвищення ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові - підвищення рівня в крові білків гострої фази, альфа-і гаммаглобулінов. Іноді розвивається гіпоксемія.

Етіологія захворювання Для визначення збудника гострого бронхіту проводять бактеріологічний посів мокротиння. За отриманого результату аналізу призначають специфічне лікування.

Серологічний аналіз крові виявляє антитіла до вірусів і мікоплазм, що теж допомагає лікарю в призначенні лікування.

Бронхіоліт

Лабораторний діагноз: наявність та виразність ознак запалення, важкість дихальних порушень за газовим складом крові

Загальний аналіз крові при бронхіоліті не покаже змін поза загостренням. При загостренні в аналізі слабовиражений лейкоцитоз і дещо підвищена ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові - при загостренні збільшується вміст білків гострої фази, можлива поява С-реактивного білка.

При залученні в процес бронхіоліту великих бронхів проводять *аналіз мокротиння*. При інфекційній природі захворювання мокротиння підлягає бактеріологічному посіву та серологічному дослідженню.

В аналізі газового складу крові виявляють гіпоксемію - низька кількість кисню і гіпокапнію - низька кількість вуглекислого газу. Рідше в аналізі спостерігається гіперкапнія і ацидоз.

При облітеруючому бронхіоліті проводять біопсію слизової оболонки уражених бронхів і її гістологічний аналіз.

Пневмонія

Лабораторний діагноз

- o Наявність та виразність запалення – загальний аналіз крові, аналіз мокротиння
- o Визначення етіології інфільтрації – аналіз мокроти на КСП, бактеріологічне дослідження за показаннями.
- o Метаболічні порушення при тяжкому перебігу – глюкоза крові, азот сечовини крові, рН крові, електроліти, гематокрит, PaO₂, SaO₂

- о Ураження інших органів та систем – печінкові проби, функціональні проби нирок, коагулограма

Загальний аналіз крові допомагає визначити тяжкість і фазу процесу пневмонії.

Зміни в загальному аналізі крові при пневмонії:

- о - При легкому перебігу пневмонії в аналізі крові помірний лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищена ШОЕ.
- о - При середній важкості - виражений лейкоцитоз із зсувом вліво до юних форм, підвищена ШОЕ.
- о - При тяжкому перебігу в аналізі високий лейкоцитоз, токсична зернистість нейтрофілів, різкий зсув лейкоцитарної формули вліво аж до мієлоцитів, зниження числа еозинофілів, лімфоцитів, дуже висока ШОЕ. У крові також можлива анемія при тривалій інтоксикації; збільшення кількості еозинофілів більше 5% є раннім і характерною ознакою алергізації і алергії.

Нейтрофільний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, що свідчить про високу ймовірність бактеріальної інфекції, лейкоцитоз вище $25 \cdot 10^9$ г/л або лейкопенія нижче $3 \cdot 10^9$ г/л є несприятливими прогностичними ознаками захворювання. При сприятливому перебігу пневмонії в аналізі крові перед кризом наростає кількість еозинофілів і моноцитів

Загальний аналіз сечі може бути без змін, а при тяжкій інтоксикації – протеїнурія, гематурія, циліндрурія, розвиток інфекційно-токсичної нирки.

Біохімічний аналіз крові не надає специфічної інформації, однак за наявності відхилень від нормальних значень свідчить про ураження ряду органів та систем, що має певне клінічне та прогностичне значення. У хворих з пневмонією оцінюють прогноз в балах за даними щодо віку, статі, наявності супутніх захворювань, небезпечних функціональних порушень (свідомість, тахіпное, АТ, тахікардія, гіпотермія чи гіпертермія), а також лабораторних досліджень.

Сечовина крові вище 7 ммоль/л, *креатинін крові* вище 0,18 ммоль/л характеризують тяжкість перебігу захворювання.

Цукор крові – його контроль та корекція мають значення у хворих з пневмонією на тлі цукрового діабету.

Функціональні проби печінки можуть змінюватись при позалегеневих ускладненнях пневмонії (токсичний гепатит) або супутньої патології печінки, алкоголізмі, наркоманії.

При проведенні *інших досліджень* можливе підвищення рівня альфа-2-і гамма-глобулінів, серомукоїда, сілових кислот, підвищення С-реактивного білку, фібриногену (навіть більше 10 г/л при важкому перебігу), загальної ЛДГ (лактатдегідрогенази), особливо ЛДГЗ, АСТ, АЛТ; в коагулограмі - ДВС-синдром, в аналізі електролітів крові - гіпонатріємія.

Для імунологічних аналізів характерно зниження числа Т-лімфоцитів, імуноглобулінів G, A і M (IgG, IgA, IgM). При затяжній пневмонії в аналізі знижена кількість Т-і В-лімфоцитів, імуноглобулінів M (IgM).

Як ускладнення пневмонії може розвинути **інфекційно-токсичний шок**.

Шок - синдром гострої недостатності кровообігу, при цьому порушуються функції головного мозку, печінки, нирок, легень.

При даному ускладненні пневмонії крім загальноприйнятих аналізів (аналіз крові, аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, імунологічних аналізів) проводять додаткові дослідження:

Аналіз кислотно-лужного стану - в початкову стадію зниження кількості кисню (pO_2) і вуглекислого газу (pCO_2), при виражених змінах pO_2 знижено, а pCO_2 в крові збільшений, знижена величина рН крові і сечі.

Біохімічні аналізи - підвищується рівень білірубіну, знижується вміст альбуміну, збільшується вміст сечовини, креатиніну, калію.

Проводять аналіз показників системи згортання крові (коагулограму), оскільки можливо розвиток ДВС-синдрому.

Рекомендується бактеріологічний аналіз мокроти і лаважу (бакпосев).

Насиченість крові киснем або газів крові (SaO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$) проводиться у хворих з тяжким перебігом щоденно до нормалізації показників. Гіпоксемія при SaO_2 менше 90% або PaO_2 нижче 60 мм рт. ст. (при диханні кімнатним повітрям) є прогностично несприятливою ознакою та свідчить про наявність гострої дихальної недостатності. Дослідження призначається хворим з ознаками дихальної недостатності, зумовленої поширеною пневмонічною інфільтрацією, масивним плевральним випотом, розвитком пневмонії на тлі хронічних обструктивних захворювань легень.

Мікробіологічне дослідження мокротиння та крові при пневмонії спрямоване на виявлення збудника захворювання в матеріалі, отриманому з вогнища інфекції. При проведенні досліджень тільки у 50% хворих вдається встановити етіологічний діагноз.

У визначенні етіологічного фактору лікар орієнтується на результати міжнародних досліджень в залежності від розподілу хворих на групи.

I група – *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респіраторні віруси.

II група – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, можлива грамнегативна інфекція (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) особливо у людей похилого віку.

III група – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипові збудники, грамнегативні ентеробактерії, 10-40% виявляють змішану інфекцію.

IV група – *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* (досить рідко).

Для встановлення збудника традиційно проводять бактеріоскопію з фарбуванням за Грамом та з посівом мокротиння. Діагностичну цінність результатів мікробіологічного дослідження мокротиння оцінюють як високу, якщо кількість виявленого в ньому потенційного збудника захворювання

становить 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл або більше. Інтерпретацію результатів бактеріоскопії та засіву мокротиння слід проводити з урахуванням клінічних даних.

У пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії обов'язковим є проведення також мікробіологічного дослідження крові (необхідно взяти 2 зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 10 хв та більше).

У разі тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів та неможливості отримати придатні для дослідження зразки мокротиння, у разі підозри на туберкульоз легень при відсутності продуктивного кашлю, за наявності “обструктивної пневмонії” та тлі бронхолегеневої карциноми, при аспірації чужорідного тіла в бронхи і т. п. слід застосовувати інвазивні методи діагностики: фібробронхоскопію з міні-БАЛ або “захищеною” браш-біопсією слизової оболонки бронха, транстрахеальну аспірацію, трансторакальну біопсію та інші. Інвазивні методи є доцільними у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень.

Результати дослідження визнають діагностично значущими якщо в матеріалі, отриманому під час БАЛ, концентрація потенційного збудника захворювання складає 10^4 КУО/мл і вище, а отриманого за допомогою “захищених” щіток – 10^3 КУО/мл і вище.

Серологічна діагностика пневмоній, спричинених *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* і бактеріями роду *Legionella*, не розглядається як обов'язковий метод дослідження, оскільки, з урахуванням повторного взяття сироватки крові в гострий період захворювання та в період реконвалесценції (через декілька тижнів від початку захворювання), це переважно епідеміологічний, а не клінічний рівень діагностики. Але при тяжкому й затяжному перебігу захворювання можна виявити антитіла збудників хламідій, мікоплазми, легіонел за допомогою реакції непрямой флюоресценції (РНІФ) або методик тесту ELISA, доказовим є чотириразове збільшення титрів антитіл у парних сироватках (при використанні методик РЗК, РНІФ) або одноразове виявлення антитіл класу IgM, IgG, IgA до мікоплазми та хламідій за тестом ELISA.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – перспективна для визначення таких збудників як *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydophila pneumoniae*.

Госпітальна пневмонія

Загальний аналіз крові. При пневмонії після штучної вентиляції легень (ШВЛ) або гнійних станах в організмі – лейкоцитоз $> 11 \cdot 10^9$ із значним зсувом вліво ($> 20\%$ паличкоядерних, юні форми) або лейкопенія $< 4 \cdot 10^9$, висока ШЗЕ. При інших причинах ГП – зміни в аналізах крові можуть бути незначними.

Аналіз мокротиння – гнійний характер у осіб після ШВЛ.

Мікробіологічне дослідження мокротиння, БАЛ, посів крові на гемокультуру дозволяє виявити збудників захворювання.

Інфекційні чинники ГП

Грамнегативні мікроорганізми: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*.

Асоціація мікроорганізмів.

Спірографія, насичення крові киснем виявляє тяжкість функціональних порушень дихання.

Критерії тяжкості нозокоміальної пневмонії: виражена дихальна недостатність (ЧД > 30/хв); розвиток серцево-судинної недостатності (САТ < 100 мм рт. ст., ДАТ < 60 мм рт. ст.); температура тіла вище 39°C або нижче 36°C; порушення свідомості; мультилобарне або білатеральне ураження, абсцедування та утворення порожнин в легневих інфільтратах, швидке рентгенологічне прогресування; поліорганна дисфункція; гіперлейкоцитоз (> 30•10⁹ або лейкопенія < 4•10⁹); гіпоксемія (PaO₂ < 60 мм рт. ст.).

Плеврити

Лабораторний діагноз:

- o - вид випоту за даними аналізу плеврального випоту
- o - етіологія ексудату за даними аналізу бактеріологічного дослідження плеврального випоту
- o - наявність та виразність запалення

У загальному аналізі крові невеликий лейкоцитоз, збільшення ШОЕ. При ексудативному плевриті в аналізі з'являються ознаки анемії, токсична зернистість нейтрофілів. Для ексудативного плевриту туберкульозної етіології характерні моноцитоз і еозінопенія.

При парапневмонічному плевриті в аналізі крові ШОЕ до 50 мм/год, виражений лейкоцитоз.

У розпал захворювання в аналізі сечі можливі невелика протеїнурія - білок у сечі, в осаді - поодинокі еритроцити і клітини ниркового епітелію.

При проведенні *біохімічного аналізу крові* відзначається підвищення рівня сіалових кислот, фібриногену, серомукоїд, альфа-2-і гамма-глобулінів, вміст загального білка в нормі. У гостру фазу захворювання знижені рівень альбуміну і коефіцієнт альбумін/глобулін.

Стійке зниження в аналізі кількості альбуміну і високий вміст альфа-2-глобулінів в сироватці крові - несприятлива ознака перебігу захворювання.

За свідченнями у хворих проводять аналіз крові на холестерин, глюкозу, ревматоїдний фактор, ЛДГ (лактатдегідрогенази), LE-клітини (вовчаковий клітини), проводяться печінкові проби (білірубін, АСТ, АЛТ, ГГТ).

Вивчення загальних властивостей плеврального випоту, його хімічного складу і оцінка результатів мікроскопічного аналізу - показник, що має важливе клініко-діагностичне значення.

За зовнішнім виглядом розрізняють *види плеврального випоту*:

- o Серозні
- o Серозно-фібринозний (ексудативні плеврити)
- o Геморагічні (пухлини, травми грудної клітини)
- o Гнильні (розтин в плевральну порожнину гангренозного вогнища)
- o Еозинофільні (при плевритах)
- o Хілозної (при утрудненнях лімфотоку) та ін.

ХОЗЛ

Лабораторний діагноз:

- o Ознаки загострення запалення – загальний аналіз крові, аналіз мокротиння
- o Етіологія інфекційного загострення
- o Ураження печінки та нирок
- o Оцінка легеневої недостатності – визначення газового складу крові, кислотно-лужного стану

Загальний аналіз крові змін не покаже поза фазою загострення ХОЗЛ.

При тривалому перебігу в аналізі підвищено число еритроцитів - еритроцитоз, збільшений вміст гемоглобіну.

Мікробіологічне дослідження мокроти – бактеріологічний посів мокротиння дозволяє виявити збудника при загостренні і провести аналіз його чутливості до антибіотиків.

Визначення газового складу крові (P_{aO_2} , P_{aCO_2}): гіпоксемія, гіперкапнія в залежності від стадії ХОЗЛ.

У початковий період обструктивного процесу при ХОЗЛ має місце прихована легенева недостатність (pO_2 і pCO_2 в межах норми). При виражених змінах в аналізі газів крові відзначається зниження pO_2 , а при значних - істотне зниження pO_2 (гіпоксемія) і збільшення pCO_2 (гіперкапнія).

При аналізі сироватки крові в період загострення відзначається зниження кількості антитрипсину і відсутність альфа-глобулінів.

Хронічний бронхіт - запальне захворювання бронхів, що супроводжується періодичними загостреннями протягом 2-х і більше років.

Лабораторний діагноз:

- o ознаки запалення та їх виразність
- o - етіологічний діагноз при інфекційному загостренні

З лабораторних аналізів призначають *загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, бактеріологічний посів мокротиння та імунологічні аналізи.*

У період без симптомів (кашлю, виділення мокротиння) змін у загальному аналізі крові немає. При загостренні бронхіту в аналізі невеликий лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, дещо підвищена ШОЕ.

Біохімія крові виявляє збільшення рівня сіалових кислот, серомукоида, при загостренні хронічного гнійного бронхіту з'являється С-реактивний білок.

Обов'язково при хронічному бронхіті проводять *аналіз мокротиння.*

Мокрота частіше слизова, рідше гнійна. При мікроскопічному аналізі - в гнійній мокроті багато нейтрофілів, виявляються клітини бронхіального епітелію, макрофаги. При обструктивному бронхіті можуть визначатися спіралі Куршмана.

Бактеріологічний аналіз мокротиння дозволяє визначати вид різних бактерій і їх чутливість до антибіотиків. Надійний спосіб отримання матеріалу для аналізу - змив із бронхів і аналіз лаважної рідини.

При проведенні *імунологічних аналізів* у крові можливе зниження числа Т-лімфоцитів, в тому числі - Т-супресорів.

Гнійні хвороби легень

Лабораторний діагноз:

- o наявність ознак запалення та їх виразність
- o - етіологія запалення
- o зміни імунологічного стану
- o виявлення ураження нирок, печінки
- o генетичній дефект стану легеневої тканини

Бронхоектатична хвороба - хронічне запалення бронхів, яке веде до їх розширення і деформації. У результаті вони не можуть виконувати свої функції.

Якщо бронхоектази виникають вразі, як ускладнення деяких захворювань легень (абсцес, рак легені, туберкульоз), то вони не розглядаються як бронхоектатична хвороба.

Загальний аналіз крові при бронхоектатичної хвороби показує помірний нейтрофільний лейкоцитоз - підвищення кількості нейтрофільних лейкоцитів, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ.

При загостренні бронхоектатичної хвороби кількість лейкоцитів досягає $10 - 12 \times 10^9/\text{л}$, більш висока ШОЕ. При ускладненому перебігу захворювання (хронічна пневмонія, пневмосклероз) відзначається збільшення числа еритроцитів, лейкоцитів, а ШОЕ може бути уповільнена. При тривалому перебігу можлива анемія.

В *загальному аналізі сечі* з'являється білок - протеїнурія.

При загостренні бронхоектатичної хвороби в *біохімічному аналізі крові* відзначається підвищення рівня сіалових кислот, серомукоїду, гаптоглобіну, альфа-2-і гаммаглобулінов, зниження вмісту альбумінів.

При розвитку амілоїдозу нирок і хронічної ниркової недостатності, як ускладненнях бронхоектатичної хвороби, реєструються відповідні цим захворюванням зміни.

В *аналізі газового складу крові* - гіпокапія (знижена кількість вуглекислого газу).

При бронхоектатичній хворобі проводять *аналіз мокротиння*. Сама мокрота гнійна, тришарова, містить багато лейкоцитів, еритроцитів, еластичні волокна, рясна кокова флора.

За наявності показань мокрота досліджується на бацили туберкульозу, атипіві клітини. Проводять аналіз чутливості мікрофлори до антибіотиків.

Абсцес легень являє собою запалення легеневої тканини з утворенням однієї або декількох гнійних порожнин.

Абсцеси можуть виникати після перенесеної пневмонії, в т.ч. грипозної, в результаті попадання в дихальні шляхи стороннього тіла, після ушкодження легкого або травми грудної клітини. У ряді випадків процес може набувати хронічний перебіг.

Загальний аналіз крові показує високий лейкоцитоз - підвищення кількості лейкоцитів, нейтрофіліоз - підвищення кількості нейтрофільних лейкоцитів. У лейкоцитах знаходять токсичну зернистість, зсув лейкоцитарної формули вліво. ШОЕ підвищена. При хронічному перебігу абсцесу легень в аналізі крові - гіпохромна анемія.

В аналізі сечі виявляють помірну альбеміурію, еритроцити в сечі - мікрогематурія, циліндрурія - циліндри в сечі. Необхідно проводити аналіз функції нирок, тому нерідким ускладненням абсцесу легень є амліодоз нирок.

Біохімія крові показує збільшення альфа-і гамма-глобулінів, при хронічному перебігу абсцесу - зниження кількості альбумінів, підвищення рівня сіалових кислот, гаптоглобіну, фібрину, серомукоїду, поява С-реактивного білка.

Обов'язковим при абсцесі легень є *аналіз мокротиння*.

Мокрота з'являється тільки при прориві абсцесу в бронх. Характер мокротиння - гнійний, зелено-жовтого кольору, часто вона містить прожилки крові. Сильне кровохаркання в пізній стадії абсцесу може бути передвісником легеневої профузної кровотечі.

Добова кількість мокроти може бути від 200 мл до 1 - 2 літрів, запах гнильний, при стоянні мокротиння розділяється на 2 - 3 шари:

Нижній - густий, зеленого кольору,

Середній - водянистий, мутний,

Верхній - пінистий.

При мікроскопічному аналізі мокротиння виявляються еритроцити, лейкоцити, еластичні волокна, кристали гематоїдину, холестерину, різні патогенні мікроби.

При аналізі плевральної рідини знаходять нейтрофільний лейкоцитоз - підвищене число нейтрофільних лейкоцитів.

Аспіраційна бронхоскопія проводиться для вивчення мікрофлори та визначення її чутливості до антибіотиків.

Загальний аналіз крові – лейкоцитоз із значним зсувом лейкоцитарної формули вліво, токсична зернистість нейтрофілів, збільшення ШЗЕ до 40-50 мм/год, розвиток анемії. У хворих з імунологічною недостатністю можлива лейкопенія та абсолютна або відносна лімфопенія.

Загальний аналіз мокротиння

Дослідження мокротиння проводиться неодноразово для виявлення динаміки процесу, необхідно враховувати добову кількість та візуальний характер мокротиння. Домішок крові свідчить про деструкцію легеневої тканини.

Бронхоектатична хвороба – збільшення кількості нейтрофільних лейкоцитів, еритроцити, еластичні волокна.

Абсцес легень – гнійне мокротиння з неприємним запахом, при мікроскопії – велика кількість лейкоцитів і еритроцитів, еластичні волокна, жирні кислоти та кристали холестерину.

Гангрена – колір – грязно-сірий, при стоянні – розподіляється на три шари: верхній – рідкий, пінистий, білого кольору; середній – серозний; нижній – гнійний детрит з уривками легеневої тканини, еластичними волокнами.

Бактеріологічне дослідження мокротиння – виявлення великої кількості мікробних тіл.

Бактеріологічне дослідження крові – при розвитку сепсису знаходять збудників нагноєння.

Імунограма – зменшення рівня IgG, M, можливе підвищення імуноциркулюючих комплексів.

α_1 -антитрипсин – дефіцит фактору при бронхоектатичній хворобі, емфіземі легень.

Протеїнограма – гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, збільшення α_2 - та γ -глобулінів.

Загальний аналіз сечі – у частини хворих спостерігають симптоми інфекційно-токсичної нирки, при розвитку амлоїдозу – нефротичний синдром.

Бронхіальна астма

Лабораторний діагноз:

- o Визначення ролі алергії: загальний аналіз крові, аналіз мокротиння, імунограма.
- o Ознаки загострення – загальний аналіз крові, аналіз мокротиння, бронхоальвеолярний лаваж
- o Функціональний стан печінки та нирок
- o Тяжкість респіраторних порушень – газовий склад крові, кислотно-лужний стан.

Загальний аналіз крові - еозинофілія - підвищення числа еозинофілів. Більш виражена еозинофілія при частих нападах астми.

У ряді випадків еозинофілія спостерігається тільки перед нападом і після нападу, в ремісію еозинофілія може бути відсутня. Високі показники гемоглобіну та еритроцитів з'являються при розвитку недостатності зовнішнього дихання.

ШОЕ - звичайно в нормі. Приєднання інфекції супроводжується збільшенням ШОЕ, зменшенням числа еозинофілів, збільшенням кількості нейтрофілів і зрушенням лейкоцитарної формули вліво.

Аналіз мокротиння. Зазвичай мокрота слизова, без запаху, іноді з домішкою гною. При виражених нападах мокрота може містити домішки крові. В аналізі харкотиння багато еозинофілів, виявляються кристали Шарко-Лейдена, спіралі Куршмана, але вони не є абсолютно специфічною ознакою бронхіальної астми. При вираженому запальному процесі в мокроті багато нейтрофільних лейкоцитів, бактерій.

Бронхоальвеолярной лаваж - відзначається зниження кількості альвеолярних макрофагів, деяке підвищення числа лімфоцитів і нейтрофілів, і особливо еозинофілів.

Біохімічний аналіз крові можливе збільшення альфа-2-і гаммаглобулінов, сіалових кислот, гаптоглобіну, фібриногену, серомукоїду.

Імунограма - у крові підвищується концентрація імуноглобуліну G (IgG) і знижується кількість Т-супресорних лейкоцитів, що показує імунологічний аналіз крові. Для визначення того, чи викликана бронхіальна астма підвищеною кількістю імуноглобуліну E (IgE), проводять тестування. Визначення загальної кількості імуноглобуліну E може бути використано для диференціальної діагностики алергічної і неалергічної астми.

Високий рівень імуноглобуліну G (IgG) характерний для рецидивуючої atopічної астми.

Прийом бронхіальної астми, який триває більше 24 годин не піддається лікуванню бронхолітиками, називається астматичним статусом. При астматичному статусі потрібно проводити додаткові дослідження.

Тривалі напади бронхіальної астми, ще не проходять протягом доби - астматичний статус - вимагають проведення додаткових аналізів. Перелік цих аналізів може змінюватися залежно від можливостей лабораторії.

Додаткові аналізи при астматичному статусі:

Аналіз гематокриту - внаслідок згущення крові він підвищується.

Аналіз газового складу крові - важка гіпоксемія і гіперкапнія, тобто знижена кількість кисню, а підвищений - вуглекислого газу.

Аналіз кислотного-лужного стану (pH) - в крові при астматичному статусі спостерігають метаболічний ацидоз.

Визначення катіонних білків, які є показниками тяжкості захворювання бронхіальної астми.

o Алергологічна діагностика проводиться у фазі ремісії БА;

o *імунограма* – підвищений рівень загального та специфічного IgE.

Загальний аналіз крові: можлива еозинофілія, помірне збільшення ШЗЕ в період загострення.

Загальний аналіз мокротиння: можливі спіралі Куршмана, кристали Шарко-Лейдена, еозинофіли.

Газовий склад крові: під час тяжкого загострення БА спостерігається артеріальна гіпоксемія, виражена бронхіальна обструкція (ОФВ₁ 30-40%) супроводжується гіперкапнією).

Дихальна недостатність - порушення функції дихання, газообміну між навколишнім середовищем і циркулюючої кров'ю, що призводить до кисневого голодування організму.

Причини і механізм розвитку дихальної недостатності різноманітні.

Зміни в загальному аналізі крові та аналізі сечі визначаються основним захворюванням (пневмонія, бронхіальна астма, саркоїдоз, системний червоний вовчак, лімфоцитарна лімфома, гіпотиреоз тощо).

В аналізі газового складу крові - гіпоксемія (низька кількість кисню в крові). Гостра гіпоксемія при дихальній недостатності викликає порушення функції центральної нервової системи і серця, хронічна - призводить до розвитку легеневого серця, гіперкапнії, ацидозу.

При гострій дихальній недостатності істотно змінюються кількість кисню і вуглекислого газу (pO_2 і pCO_2) в залежності від тяжкості хворого, при хронічній - зміни менш виражені.

При гіперкапнічній комі внаслідок дихальної недостатності в аналізі газів крові кількість вуглекислого газу (pCO_2) зростає до 130 мм рт.ст., а при гіпокапнічній комі кількість кисню (pO_2) нижче 39 - 30 мм рт.ст.

Легеневе серце

Легеневе серце - збільшення обсягу і розширення порожнини правого серця, виникає при підвищенні тиску в малому колі кровообігу в легенях.

Причиною гіпертензії є захворювання легень, деформація грудної клітки, ураження легневих судин. Захворювання може розвиватися гостро або поступово, протягом тривалого часу (декілька тижнів або років). У діагностиці мають значення клінічні прояви, ЕКГ, ЕхоКГ.

Загальний аналіз крові - збільшено кількість еритроцитів, тромбоцитів і гемоглобіну. ШОЕ уповільнена. При хронічному легеневому серці в аналізі вторинний еритроцитоз - підвищення числа еритроцитів.

Біохімічний аналіз крові - збільшення вмісту альфа-2-і гамма-глобулінів, молочної кислоти, серомукоїд, сіалова кислот, зниження pO_2 , помірний респіраторний алкалоз.

Коагулограма - відзначається схильність до гіперкоагуляції.

Тромбоемболія легеневої артерії

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) - захворювання, що виникає в результаті закупорки одного зі стовбурів легеневої артерії або її гілок. Тромб первинно виникає у венах великого кола кровообігу, найчастіше в системі нижньої порожнистої вени і глибоких венах гомілки або правих порожнинах серця.

ТЕЛА властиві часті летальні результати.

У загальному аналізі крові - нейтрофільний лейкоцитоз зі зрушенням у формулі вліво, моноцитоз, лімфопенія, збільшена ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові - підвищена активність ЛДГ, особливо ЛДГ3, лужної фосфатази, відзначається помірна гіпербілірубінемія.

Підвищений у аналізі при тромбоемболії рівень гаптоглобіну, серомукоїда.

Коагулограма - ознаки гіперкоагуляції.

Показником тромбоутворення є аналіз антитіл до фосфоліпідів. Активність КФК (креатинфосфокінази) в нормі, на відміну від інфаркту міокарда.

Можлива поява в крові при тромбоемболії циркулюючих імунних комплексів при імунологічному аналізі крові.

Підвищується *вміст D-дімеру* в плазмі, фрагмента розпаду фібрину. Чутливість цього аналізу, визначеного за допомогою імуноферментного ме-

тоду, до 90% при відсутності інфаркту міокарда та ішемії. Він специфічний для ТЕЛА.

Одним з ускладнень тромбоемболії легеневої артерії є інфаркт легені. При цьому діагностичні показники ті ж, що і в інших випадках тромбоемболії легеневої артерії.

Алергічні захворювання

Загальні принципи клініко-лабораторних досліджень при алергічних захворюваннях

Специфічні зміни імунного статусу, за якими можна диференціювати домінуючий механізм алергічної реакції:

а) *реагиновий механізм*: дефіцит Т-клітинної ланки за рахунок зниження кількості Т-супресорів (CD3 +, CD8 +), зміна абсолютного і відносного числа Т-хелперів (CD4 +), підвищення концентрації інтерлейкіну 4 і 5, зниження вмісту гамма-інтерферону, підвищення рівня загального та алергеноспецифічного імуноглобуліну Е, зниження фагоцитарної активності лейкоцитів, незначне підвищення циркулюючих імунних комплексів, нормальний рівень комплементу та його компонентів, позитивні шкірні проби;

б) *імунокомплексний механізм*: зміна концентрації імуноглобуліну G і імуноглобуліну M, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, підвищення активності комплементу і C2, C3, C5 компонентів, нормальний або незначно підвищений рівень імуноглобуліну Е, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів;

При імунокомплексних алергічних реакціях пошкоджуюча дія опосередковується циркулюючими імунними комплексами (циркулюючі імунні комплекси) і комплементом. Проявляється у вигляді сироваткової хвороби, васкулітів, лікарської системного червоного вовчака, лікарського альвеоліту, артіосоподобних реакцій на підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції.

в) *цитотоксичні реакції*: зміна кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, підвищення рівня імуноглобулінів G і імуноглобуліну M, нормальний рівень імуноглобуліну Е, підвищення активності комплементу і C5, C8, C9 компонентів комплементу, підвищення коефіцієнта лейкоцитоліза після інкубації з патогенними алергенами або медіаторами.

Цитотоксичні алергічні реакції опосередковуються комплементом і антитілами (імуноглобуліни G і імуноглобуліни M) до антигенів клітинних поверхонь. Клінічно проявляються гематологічними порушеннями і інтерстиціальним нефритом.

Алергічні реакції сповільненого типу опосередковуються сенсibiliзованими Т-лімфоцитами, клінічно, найчастіше, виявляються алергічним контактним дерматитом, фотосенсибилізацією. Лікарський контактний дерматит виникає внаслідок місцевого застосування неоміцину, бацитрацину, теомерсала, бензокаїну.

Сироваткова хвороба

Загальний аналіз крові: в продромальний період - невеликий лейкоцитоз, низька ШОЕ, на піку захворювання - лейкопенія з відносним лімфоцитоз, незначне збільшення ШОЕ, тромбоцитопенія.

Імунологічні аналізи - зниження рівня С3 і С4 компонентів комплекменту, наявність преципітуючих антитіл, нормальний рівень імуноглобулінів Е, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів.

Медикаментозна алергія

Лікарська тромбоцитопенія найчастіше обумовлена антитілами до лікарського засобу, які перехресно реагують з антигенами тромбоцитів.

Рідше препарат фіксується на тромбоцитах з утворенням повного антигену. Один з видів тромбоцитопеній.

Лікарські засоби, що викликають тромбоцитопенію: аспірин, парацетамол, ізоніазид, індометацин, карбамазепін, метилдопа, левадопа, похідні сульфанілсечовини, сульфаніламід, цефалотин та ін.

У загальному аналізі крові відзначається тромбоцитопенія, інші показники зазвичай у межах норми.

Імунологічні аналізи. Залежно від імунного механізму можливе збільшення рівня імуноглобулінів, зміна реакції зв'язування комплекменту, нормальний рівень імуноглобуліну Е.

Лікарська імунна гемолітична анемія складає близько 20% від усіх придбаних імунних гемолітичних анемій і викликається пеніцилінами, цефалоспорином, хініном, метилдопою, тіазидними діуретиками і деякими іншими препаратами.

Загальний аналіз крові - зниження концентрації гемоглобіну та еритроцитів, підвищення числа ретикулоцитів.

В аналізі сечі - уробілінурія і гемоглобінурія.

Імунологічні аналізи - пряма проба Кумбса позитивна (в 2-4% випадків негативна) і може залишатися такою тривалий час. Збільшено рівень імуноглобуліну G і імуноглобуліну M, знижена концентрація T-супресорів. Важливе значення має виявлення антитіл, фіксованих на мембранах еритроцитів.

Анафілактичний шок

При діагностиці та терапії анафілактичного шоку, лабораторні аналізи не проводяться. Однак купірування гострої реакції не означає ще благополучного завершення патологічного процесу. У 2-3% хворих, які перенесли анафілактичний шок, спостерігаються пізні алергічні реакції, а також ускладнення у вигляді алергічного міокардиту, гепатиту, гломерулонефриту, нефриту і дифузного ураження нервової системи. При цьому імунні розлади мають ряд спільних рис:

- о Знижується кількість і функціональна активність T-лімфоцитів.
- о Знижується рівень T-супресорів.
- о Підвищується вміст імуноглобулінів (загальна кількість та окремі класи).

- о Посилюється реакція бласттрансформації лімфоцитів, збільшується рівень циркулюючих імунних комплексів.
- о З'являються аутоантитіла до тканин різних органів (міокарду, печінки, різним клітинним компонентів ниркової тканини і т.д.).

Ангіоневротичний набряк

Ангіоневротичний набряк (гігантського кропив'янка, набряк Квінке) є однією з форм кропив'янки і часто виникає разом з генералізованою висипом. У 15 - 20% випадків розвивається без кропив'янки.

При спадковому ангіоневротичному набряку вміст С1-інгібітора не більше 20 - 30% від нормального рівня, при загостренні - може знизитися до нуля. Зміст С2 і С4 компонентів комплементу становить не більше 30 - 40% від норми. У 15% хворих є не кількісна, а функціональна недостатність. С3 компонент комплементу і рівень загального імуноглобуліну Е нормальний.

Псевдоалергічна кропив'янка є не самостійною нозологічною формою, а синдромом патології органів травлення, переважно гепатобіліарної системи (хронічні гепатити, гастрити, раніше перенесені отруєння, інфекції, паразитарні інвазії, гельмінтози та ін.) Часто характеризується безперервно рецидивуючим перебігом.

Біохімічний аналіз крові: білірубінової тест - вихідний рівень білірубіну в межах норми, в період проведення елімінаційних проби у всіх випадках підвищується в 1,5 - 1,8 рази.

Тест флюоресценції лімфоцитів з 3-метоксібензантроленом - інтенсивність світіння в усіх випадках вище норми.

Загострення псевдоалергічної кропив'янки поєднується із загостренням захворювань гепатобіліарної системи, тому необхідний лабораторний контроль - визначення активності АСТ, АЛТ, гамаглутамілтрансферази, лужної фосфатази, амілази, рівня загального, вільного та зв'язаного білірубіну, загального білка та білкових фракцій, а також кислотності шлункового соку і мікрофлори кишечника.

Імунологічні аналізи - непрямий тест Шеллі, реакція зв'язування антитіл, бласттрансформації, придушення міграції лейкоцитів - всі негативні. Антитіла і сенсibiliзація лімфоцитів відсутні.

Підвищення рівня імуноглобуліну Е можливе за наявності глистової інвазії. Для диференціальної діагностики необхідно визначення загального і специфічного імуноглобуліну Е, антинуклеарних фактора, С-реактивного білка, кріоглобулінів.

У структурі алергічних захворювань кропив'янка займає друге місце після бронхіальної астми. Проявляється висипанням на шкірі сверблячих пухирів, які можуть зберігатися до 6 тижнів при гострій формі і більше 6 тижнів з періодичним загостренням при хронічній формі захворювання.

Виділяють два клініко-патогенетичних варіанти захворювання:

Алергічна кропив'янка - може розвиватися по кожному з 4-х основних імунологічних механізмів, але частіше за все обумовлена реакціями реактино-

вого (негайного) типу. Алергенами, як правило, є харчові продукти, лікарські препарати, отрути комах.

У загальному аналізі крові при кропивниці в гостру фазу знаходять лейкоцитоз, еозинофілію, підвищення ШОЕ.

В аналізі сечі - можливі ознаки інфікування сечових шляхів.

Імунологічні аналізи - підвищення загального і алергеноспецифічного імуноглобуліну Е, дефіцит Т-супресорів (CD 3 +, CD 8 +), зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, нормальний рівень комплементу.

Біохімічні аналізи крові: білірубіновий тест - в гостру фазу і в період ремісії рівень загального білірубіну в межах норми, під час елімінаційної проби має тенденцію до зниження, тест флюоресценції лімфоцитів з 3-метоксібеназтроленом - в стадії загострення інтенсивність світіння нижче норми.

Тестові завдання

1. Хворий М., 25 років, хворіє 10 місяців. Скарги: кашель, виділення мокротиння. При мікроскопічному дослідженні мокроти виявлені поодинокі лейкоцити, еластичні волокна, епітеліоїдні клітини. При якому захворюванні можна думати?

- a) Рак легень
- b) Абсцес легень
- c) Туберкульоз легень*
- d) Пневмонія

2. Хворий П., 55 років, хворіє 10 років, лікувався з приводу туберкульозу. При мікроскопічному дослідженні мокроти виявлені лімфоцити, нейтрофіли, крупні поліморфні клітини з вираженою анаплазією. При якому захворюванні можна думати?

- a) Рак легень*
- b) Абсцес легень
- c) Туберкульоз легень
- d) Пневмонія

3. При мікроскопії нативного мокротиння виявлена помірна кількість лейкоцитів, макрофаги, шари епітелію бронхів, що проліферують, багата і різноманітна бактеріальна мікрофлора. Про яке захворювання можна думати?

- a) Пневмонія
- b) Гострий бронхіт*
- c) Бронхіальна астма
- d) Емфізема легень

4. При мікроскопії нативного мокротиння виявлена велика кількість зруйнованих лейкоцитів, детрит, пробки Дитріху, еластичні волокна, кристали холестерину. Для якого захворювання характерне таке мокротиння?

- a) Хронічний бронхіт

- b) Пневмонія
- c) Бронхіальна астма
- d) Бронхоектатична хвороба*

5. При мікроскопії нативного мокротиння виявлені лейкоцити зрідка, еритроцити місцями, кристали холестерину, частки хітинової оболонки з характерною рівномірною окресленістю, гачки. Для якого захворювання характерне таке мокротиння

- a) Бронхіальна астма
- b) Актиномікоз легень
- c) Ехінококоз легень*
- d) Бронхоектатична хвороба

6. Зазначте вид ексудату: відносна густина 1,022, білок 40 г/л, на фоні гною і крові виявлені макрофаги, клітини мезотелію. Про який діагноз можна думати

- a) Туберкульозний плеврит
- b) Гнійний плеврит*
- c) Мезотеліома
- d) Метастаз раку в серозні оболонки

7. Для якого з наведених нижче захворювань характерне мокротиння з великим вмістом макрофагів

- a) Пиловий бронхіт
- b) Пневмоконіоз
- c) Пневмонія
- d) Всі перелічені*

8. Які зміни в системі В-лімфоцитів характерні для бронхіальної астми

- a) Підвищення рівня IgE
- b) Підвищення концентрації Ig
- c) Зниження рівня природних антитіл
- d) Всі перераховані*

Теми самостійної роботи

Клінічні методи дослідження та лабораторний діагноз при легенево-серцевому набряку легень.

Стандарти діагностики при хворобах серцево-судинної системи та методи лабораторного дослідження

Серцево-судинні захворювання є основною причиною захворюваності та смертності серед дорослого населення в економічно розвинених країнах світу, тому правильна та своєчасна діагностика має велике значення для попередження ускладнень та покращення якості життя. Розповсюдженість серцево - судинних хвороб в Україні дуже значна. Кількість хворих за статистикою останніх років складає 47,8% населення країни. Серед них - 32,1% на ішемічну хворобу серця, а серед причин смерті ІХС становить 40,9%. Уже в 30-39 літньому віці діагностують усі форми ІХС, у віці 40-49 років ознаки хвороби має кожен десятий чоловік, а після 50 років – кожен четвертий.

Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За даними офіційної статистики, в Україні у 2011 році зареєстровано понад 12 млн. людей з АГ, що складає 32,2% дорослого населення. Поширеність АГ серед хвороб системи кровообігу у дорослих становить 46.8%. АГ приводить до розвитку таких ускладнень, як інсульт та інфаркт міокарда, які являються основними причинами смертності. Ці дві хвороби пов'язані з наявністю та розвитком атеросклерозу, тому лікування та профілактика атеросклерозу залишається найважливішою задачею медицини, від рішення якої залежить успіх боротьби з такими захворюваннями як інфаркт, інсульт та інші серцево-судинні ускладнення.

Поширеність запальних хвороб серця становить до 20% всіх некораногенних уражень серця й від 5 до 11% всіх захворювань серцево-судинної системи. В останні роки відзначено зростання захворюваності міокардитом, ендокардитом, перикардитом. Що обумовлено, з одного боку, впровадженням у клінічну практику нових діагностичних методів, з іншого боку, збільшенням числа хворих на запальні хвороби серця зв'язують зі зміною резистентності організму, неправильним і несвоєчасним застосуванням медикаментозних препаратів, невиправдоною імунізацією, що приводить до алергізації, глобальною зміною навколишнього середовища, недоброякісним харчуванням, психоемоційним перенапруженням.

Атеросклероз, ІХС

Атеросклероз – хронічний прогресуючий процес, який характеризується ураженням артерій еластичного та м'язового типів у вигляді варіабельних змін внутрішньої оболонки артерій. В патогенезі захворювання мають значення порушення обміну ліпідів, запалення та ендотеліальна дисфункція.

ІХС – це гостре або хронічне ураження міокарду внаслідок атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях і характеризується порушенням рівноваги між коронарним кровообігом метаболічними потребами у кисні.

Хронічні форми ІХС

Згідно з клінічною класифікацією ІХС до хронічних форм ІХС відносять:

- стабільні стенокардії – стабільна стенокардія напруження (I-IV ФК), стабільна стенокардія напруження при ангіографічноінтактних судинах (коронарний синдром X), вазоспастична стенокардія (спонтанна, варіантна, Принцметала). Основною клінічною ознакою є напади болю ангінозного характеру за грудниною або в ділянці серця в стандартних умовах виникнення;
- кардіосклероз – вогнищевий (постінфарктний; вогнищевий, необумовлений інфарктом міокарду) та дифузний. Клінічними проявами цієї форми є виникнення серцевої недостатності різних стадій та ФК, порушень ритму та провідності;
- безбольова форма ІХС не супроводжується нападами стенокардії, а їх еквівалентами є мінуща ішемія міокарду, яка виявляється за допомогою інструментальних методів дослідження.

Клінічно-патогенетичний профіль XIXC

Характеристика		Особливості
Патогенез		Стійкі морфологічні (атеросклероз) і/або функціональні зміни епікардіальних артерій та/або мікроциркуляторного русла
Клінічні форми	Стенокардія напруження – механізм ішемії міокарда	<ul style="list-style-type: none"> o -Фіксований стеноз епікардіальних артерій o Мікрovasкулярна дисфункція o Вазоконстрикція в зоні динамічного стенозу o Сполучення наведених механізмів
	Стенокардія спокою – варіанти вазоспазму	<ul style="list-style-type: none"> o Епікардіальний – фокальний чи дифузний o - Мікрovasкулярна дисфункція o Сполучення наведених механізмів
	Безсимптомна ішемія	<ul style="list-style-type: none"> o При відсутності ішемії та/або дисфункції ЛШ o За наявності ішемії та або дисфункції ЛШ
	Ішемічна КМП	
Перебіг –хронічний (стабільна симптоматика або відсутність симптомів), зміна на ГКС		

Клінічна класифікація болю у грудній клітці

Варіант болю	Діагностика
Типовий (визначений)	Наявність всіх 3 діагностичних критеріїв ішемічного болю у грудній клітині
Атиповий (вирогідний)	Наявність 2 діагностичних критеріїв ішемічного болю у грудній клітині
Не ангінозний біль	Наявність менше <1 діагностичного критерію ішемічного болю у грудній клітині

**Класифікація тяжкості стенокардії напруги
(Канадське серцево-судинне товариство)**

Функціональний клас	Клінічний критерій	Умови виникнення стенокардії напруги
I	Відсутність нападів стенокардії в умовах повсякденної активності (хода, підйом по сходам)	На фоні інтенсивного навантаження або при швидкісній роботі, або тривалому фізичному навантаженні у робочий чи неробочий час
II	Незначне обмеження повсякденної активності	При ході рівною місцевістю на відстань більше 200 м, або підйомі на >1 поверху сходами у звичайному темпі та типових умовах. Відстань може бути меншою, якщо хода або підйом здійснюються у швидкому темпі, після прийому їжі, в холодну або вітряну погоду, при стресах або протягом декількох годин після пробудження
III	Значне обмеження фізичної активності	Біль виникає при ході на 1-2 квартали (100-200 м) рівною місцевістю або при підйомі сходами на 1 поверх (у звичайному темпі та типових умовах)
IV	Немає можливості виконувати будь-яке фізичне навантаження без дискомфорту в грудній клітці	Може з'являтися у спокою

Предтестова ймовірність (ПТЙ) ХІХС у пацієнтів зі стабільним болем у грудній клітці

Вік, роки	Варіант болю у грудній клітці					
	Типова стенокардія		Атипова стенокардія		Не ангінозний біль	
	Чоловік	Жінка	Чоловік	Жінка	Чоловік	Жінка
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

ПТЙ <15% - пацієнти і не потребують додаткових обстежень для верифікації діагнозу.

ПТЙ 15-65% - пацієнти потребують навантажувального ЕКГ тестування, а також якщо є можливість використовувати неінвазивні методи візуалізації, особливо у осіб молодого віку.

ПТЙ 66-85% - для діагностики ХІХС показані неінвазивні методи візуалізації.

ПТЙ >85% - ХІХС існує, пацієнт потребує тільки стратифікації ризику.

Мета та методи дослідження:

1. Визначення ішемії міокарду та порушень його скоротливості: реєстрація ЕКГ під час нападу; реєстрація ЕКГ у спокою; холтеровське моніторування ЕКГ; ЕхоКГ (геометрія серця, ФВ, зони гіпокінезії); сцинтиграфія міокарду (при можливості); навантажувальні проби (ВЕМ; ЕхоКГ з фізичним навантаженням або добутаміном; сцинтиграфія з фізичним навантаженням або добутаміном); за показаннями – коронарна артеріографія та вентрикулографія, магнітно-резонансна томографія.

2. Діагностика атеросклерозу та факторів ризику: УЗД судин (аорти, сонних артерій); реовазографія; ліпідограма; С-реактивний протеїн (кількісно); глюкоза крові; коагулограма.

3. Визначення інших причин ішемії міокарду: загальний аналіз крові (анемія, поліцитемія); проведення лабораторних досліджень для виключення васкулітів; ЕхоКГ (вади серця, ГКМП, ДКМП).

Стандарт обстеження при ХІХС

ІХС, стабільна стенокардія напруження I-II ФК

Обов'язкові дослідження: збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання АТ, ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія ОГК, тест з дозованим фізичним навантаженням (ВЕМ або тредміл).

Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, загальний холестерин, тригліцериди, калій, натрій, креатинін, АлАТ, АсАТ, білірубін.

Додаткові дослідження: коагулограма, ЛПНЩ, ЛПВЩ, добовий моніторинг ЕКГ, ХС, коронарографія в групі високого ризику, стрес-Ехо з добутаміном та дипіридамолом.

ІХС, стабільна стенокардія напруги III-IV ФК

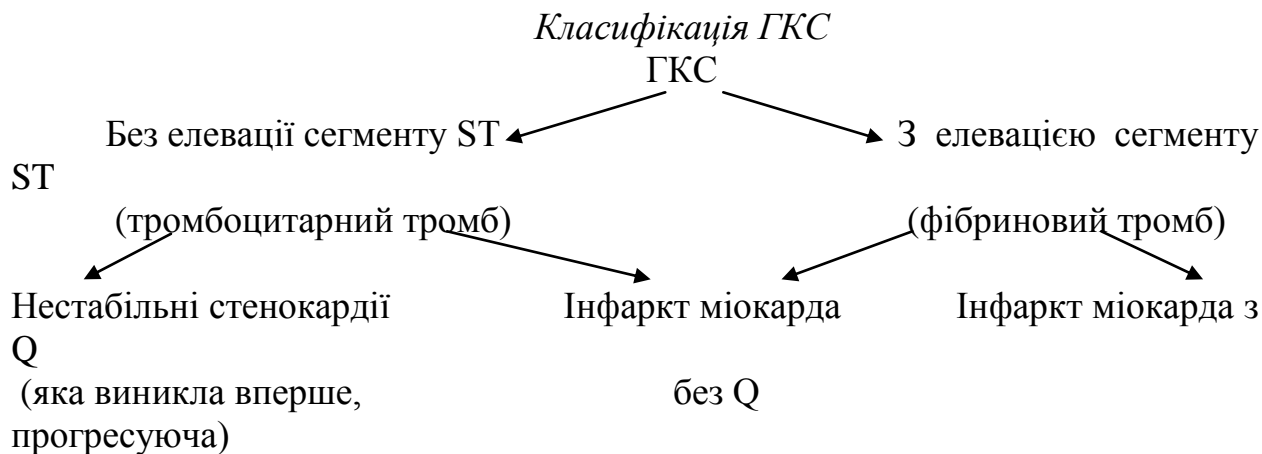
Обов'язкові дослідження збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання АТ, ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія ОГК, тест з дозованим фізичним навантаженням (ВЕМ або тредміл), коронаровентрикулографія

Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, загальний холестерин, тригліцериди, калій, натрій, креатинін, АлТ, АСТ, білірубін.

Додаткові дослідження: коагулограма, ЛПНЩ, ЛПВЩ, добовий моніторинг ЕКГ, стрес-Ехо.

Гострий коронарний синдром (ГКС)

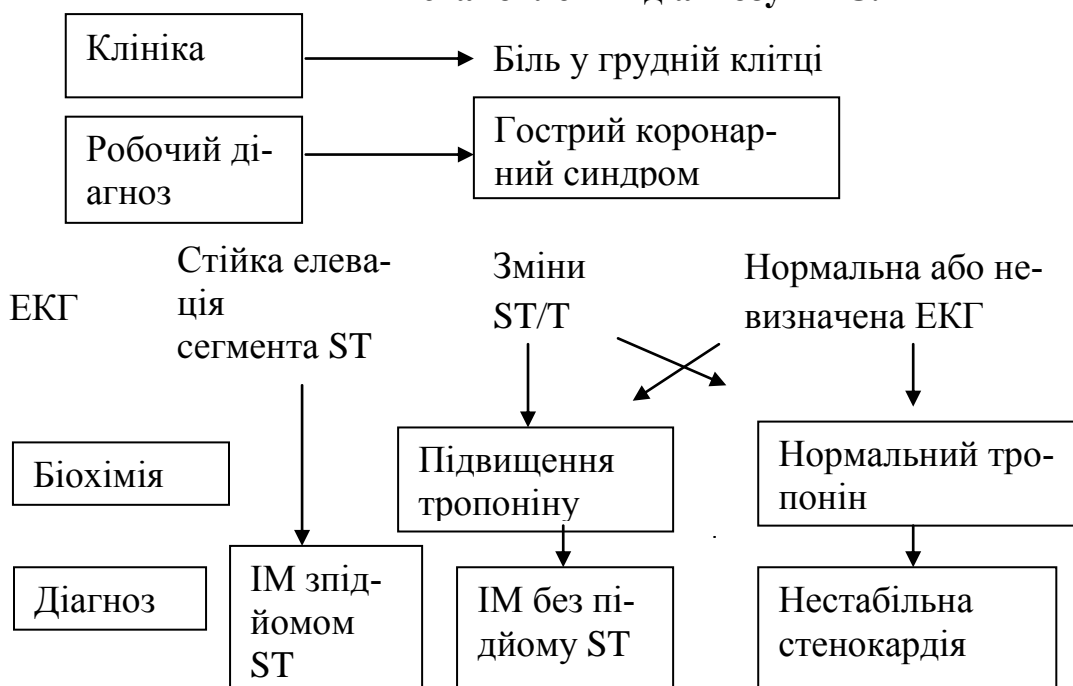
ГКС – стан загострення ІХС з такими клінічними формами, як гострий інфаркт міокарда, нестабільні стенокардії; їх об'єднує єдиний патофізіологічний процес, а саме: тромбоз різного ступеня в місті розриву атеросклеротичної бляшки або ерозії ендотелію коронарних артерій.



Діагностичні критерії ГКС:

- o тривалість болю більше 20 хвилин;
- o зменшення толерантності до фізичного навантаження до III ФК протягом 28 днів або 24-48 годин;
- o збільшення сили болю та кількості нітрогліцерину для його припинення;
- o поява стенокардії спокою, або поява першого ангінозного нападу.

Встановлення діагнозу ГКС.



Клінічна класифікація різних типів інфаркту міокарда

Тип 1 - Спонтанний інфаркт міокарда, обумовлений ішемією внаслідок первинної коронарної події, такого як ерозія та/чи розрив, тріщина чи розширення бляшки.

Тип 2 - Інфаркт міокарда, вторинний по відношенню до ішемії, яка виникла чи через підвищення потреби в кисні, чи через зниження його доставки, наприклад, через спазм коронарних артерій, коронарної емболії, анемії, гіпертонії чи гіпотонії.

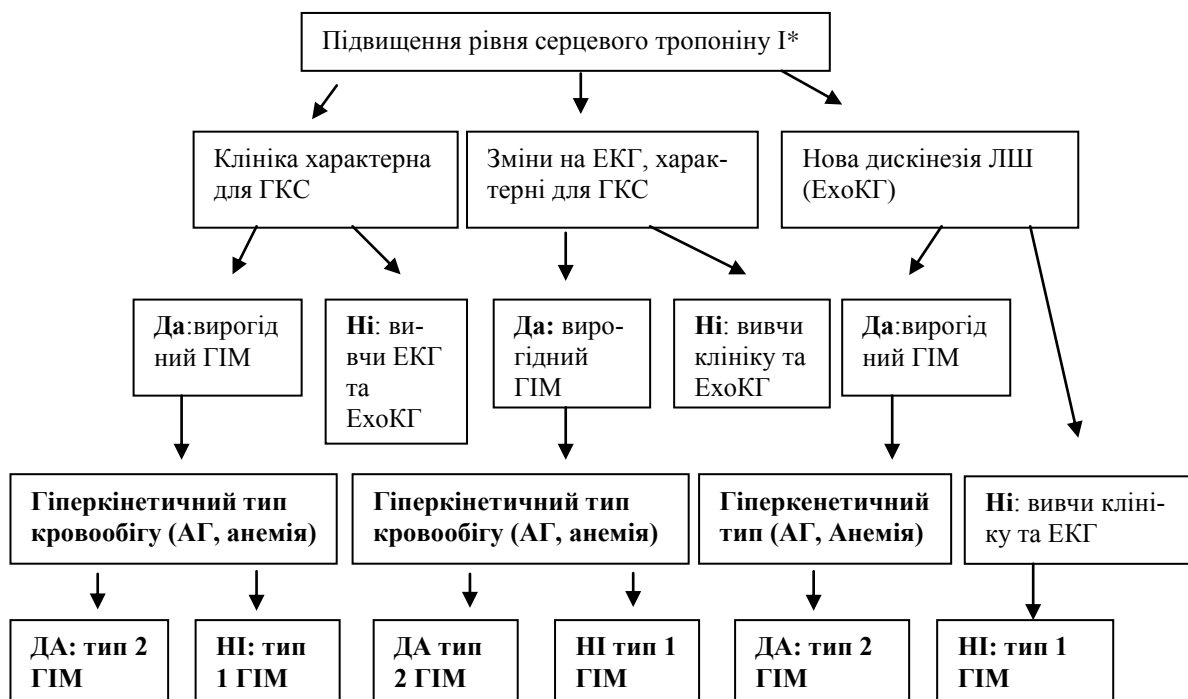
Тип 3 - Раптова несподівана смерть, що включає зупинку серця часто з симптомами, які змушують нас припустити про наявність ішемії міокарда, що супроводжується новими підйомами сегмента ST чи новою БЛНПГ, чи ознаками свіжого тромбу в коронарній артерії за даними ангіографії та/чи аутопсії, і яка настала до того, як була взята проба крові, чи в період часу до появи серцевих біомаркерів в крові.

Тип 4a - інфаркт міокарда, асоційований із ЧКВ.

Тип 4b - інфаркт міокарда, зв'язаний із тромбозом стента, що документований ангіографією чи аутопсією.

Тип 5 - Інфаркт міокарда, асоційований з операцією коронарним шунтуванням.

Діагностичний алгоритм при підвищенні рівня серцевого тропоніну



*При відсутності іншої причини підвищення тропоніна

Діагностична тактика при ГКС без елевачії сегмента (ESC, 2011).

- o - Визначення Тропоніна – основа діагноза
- o - 3-годинний швидкий протокол.
- o - Стратифікація ризику.
- o - Визначення ризику кровотеч.

Ускладнення гострого інфаркту міокарда вказуються за часом їх виникнення:

- о гостра серцева недостатність (класи за Killip I-IV);
- о порушення серцевого ритму та провідності;
- о розрив серця зовнішній (з гемоперикардом, без гемоперикарду) і внутрішній (дефект міжпередсердної перетинки, дефект міжшлуночкової перетинки, розрив сухожильної хорди, розрив папілярного м'язу);
- о тромбоемболії різної локалізації;
- о тромбоутворення в порожнинах серця;
- о гостра аневризма серця;
- о синдром Дресслера;
- о постінфарктна стенокардія (після 72 годин до 28 діб).

Стандарт обстеження при ГКС

Обов'язкові дослідження: збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання АТ, ЕКГ в динаміці, ЕхоКГ, тест з дозованим фізичним навантаженням (ВЕМ або тредміл) при стабілізації стану та відсутності протипоказань, коронарорентрокулографія при відсутності стабілізації стану хворого протягом 48 годин при проведенні адекватної медикаментозної терапії.

Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, КФК в динаміці бажано МВ-КФК чи Тропінін Т або І при необхідності 2 рази, глюкоза крові, загальний холестерин, тригліцериди, калій, натрій, креатинін, АлТ, АСТ, білірубін.

Додаткові дослідження: ЧАТЧ (при лікуванні гепарином), коагулограма, рентгеноскопія органів грудної клітки

Дисліпідемії та стратифікація розвитку серцево-судинних захворювань

Клінічна класифікація дисліпідемій (УНТ, 2007)

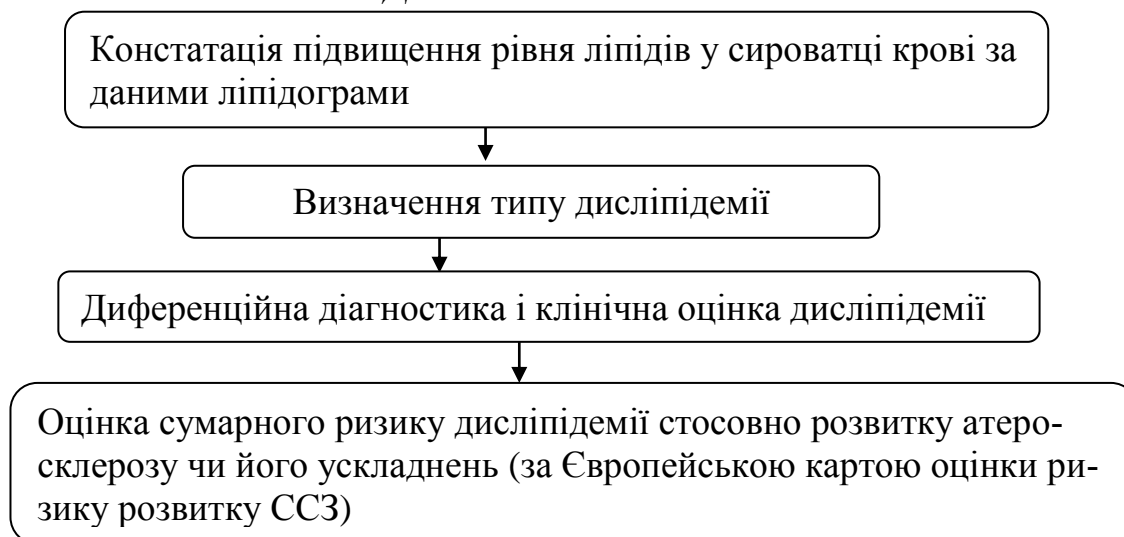
- о Гіперхолестеринемія (відповідає Тип Іа за D. Fredrickson).
- о Комбінована дисліпідемія (відповідає Тип Іb та Тип ІІ за D. Fredrickson).
- о Гіпертригліцеридемія (відповідає Тип ІV за D. Fredrickson).
- о
- о Порушення рівня ліпідів визначається за даними ліпідограми:
- о Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) містить до 2/3 холестерину плазми і транспортує його у тканини. ЛПНЩ обчислюють за формулою Friedwald: у ммоль/л - ЛПНЩ=загальний ХС-ЛПВЩ- (0,45ТГ), а у мг/дл - ЛПНЩ=загальний ХС-ЛПНЩ- (0,2ТГ), при цьому необхідно, щоб ТГ були менше 4,5 ммоль/л.
- о Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) захоплює холестерин із тканин і транспортує його в печінку, а далі утворюються жовчні кислоти.
- о Індекс атерогенності Клімова це $\frac{X_c - X_{cЛПВЩ}}{X_{cЛПНЩ}} = 3,0-3,5$

- Холестерин не-ЛПВЩ розраховується простим вирахуванням ЛПВЩ із загального ХС та на відміну від ЛПНЩ, не вимагає, щоб ТГ були менше 5 ммоль/л.
- Тригліцериди призводять до підвищення ЛПДНЩ, токсично впливають на ендотелій, знижують рівень ЛПВЩ.

Оптимальні характеристики ліпідів та ліпопротеїдів у здорових осіб

<i>Ліпідні параметри</i>	<i>Значення, ммоль/л</i>	<i>Значення, мг/дл</i>
Загальний ХС	< 5,2	< 200
ЛПНЩ	< 3,0	< 115
ЛПВЩ	> 1,0 (ч), 1,3 (ж)	> 40 (ч), 50 (ж)
ТГ	< 1,7	< 150

Діагностика дисліпідемій



Рекомендації щодо визначення ліпідного профілю з метою оцінки загального серцево-судинного ризику (2011)

Положення	Клас	Рівень
Визначення ліпідного профілю показано особам з : ЦД 2-го типу	I	C
Встановленою ІХС	I	C
Артеріальною гіпертензією	I	C
Курцям	I	C
ІМТ більше 30кг/м ² або окружністю талії більше 94 см для чоловіків та більше 80 см для жінок	I	C
З раннім ССЗ у сімейному анамнезі	I	C
Хронічним запальним захворюванням	I	C
ХЗН	I	C
Сімейною дисліпідемією	I	C
Визначення ліпідного профілю може бути застосоване у чоловіків віком старше 40 та жінок більше 50 років	IIa	C

**Рекомендації щодо визначення ліпідів з метою скринінгу ризику
серцево-судинних захворювань**

Рекомендації	Клас	Рівень
Визначення загального ХС рекомендується для оцінки ССР за допомогою шкали SCORE	I	C
Визначення ЛПНЩ рекомендовано використовувати при первинному аналізі ліпідів для скринінгу та оцінки ризику	I	C
Визначення ТГ дає додаткову інформацію щодо ризику і їх визначення показане для оцінки ризику	I	C
Зниження ЛПВЩ є потужним фактором ризику і їх оцінка рекомендована для визначення ризику	I	C
Підвищені рівні ХС не-ЛПВЩ варто розглядати як альтернативний маркер ризику, особливо при комбінованій дисліпідемії, ЦД, МС чи ХЗН	IIa	C
Визначення Лп (А) варто рекомендувати в певних випадках при високому ризику, і в осіб з раннім ССЗ у сімейному анамнезі	IIa	C
Визначення апоВ варто розглядати як альтернативний маркер ризику, особливо при комбінованій дисліпідемії, ЦД, МС чи ХЗН	IIa	C
Співвідношення Апіа/апоВ поєднує в собі інформацію щодо ризику і може бути рекомендоване для альтернативного скринінгу ризику	IIb	C
Співвідношення ХС не-ЛПВЩ/ЛПВЩ може бути рекомендоване для альтернативного скринінгу ризику	IIb	C

Рекомендації щодо визначення ліпідів з метою характеристики дисліпідемії до початку лікування

Рекомендації	Клас	Рівень
Визначення ЛПНЩ рекомендовано використовувати при первинному аналізі ліпідів	I	C
Визначення ТГ дає додаткову інформацію щодо ризику та рекомендоване для діагностики і вибору тактики лікування	I	C
Визначення ЛПВЩ рекомендовано до початку лікування	I	C
Загальний ХС можна визначати, але, як правило, цього недостатньо для характеристики дисліпідемії та початку лікування	IIb	C

Рекомендації щодо визначення ліпідів як цільового показника в профілактиці ССЗ

Рекомендації	Клас	Рівень
Рівень ХСЛПНЩ рекомендовано використовувати як цільовий показник лікування	I	A
Рівень загального ХС варто використовувати як цільовий показник лікування, якщо інші аналізи недоступні	IIa	A
Рівень ТГ варто визначати протягом лікування дисліпідемії з високим рівнем ТГ	IIa	B
Рівень ХСЛПВЩ не рекомендовано використовувати як цільовий показник лікування	III	C

Рекомендації щодо цільових рівнів ЛПНЩ при лікуванні

Рекомендації	Клас	Рівень
У пацієнтів з дуже високим ризиком цільовий рівень ХСЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (менше 70мг/дл) і/або більше 50% зниження, якщо досягнення цільових рівнів не вдається	I	A
У пацієнтів з високим ризиком ССЗ варто досягнути цільового рівня ХСЛПНЩ $< 2,5$ ммоль/л (< 100 мг/дл)	IIa	A
У пацієнтів з помірним ризиком ССЗ варто досягнути цільового рівня $< 3,0$ ммоль/л (< 115 /дл)	IIa	C
Хс не-ЛПВЩ < 4 ммоль/л (150мг/дл)		

Гіпертонічна хвороба

Артеріальна гіпертензія – підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) до 140 мм рт. ст. і вище або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) до 90 мм рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях артеріального тиску (АТ) (не менш, ніж 2-3 рази у різні дні протягом 4 тижнів). АГ викликає розвиток ураження серця, судин та їх ускладнень, одним із процесів, який супроводжує АГ, є атеросклероз.

Есенціальна гіпертензія (первинна гіпертензія, або гіпертонічна хвороба) – це підвищений АТ при відсутності очевидної причини його підвищення.

Вторинна гіпертензія (симптоматична) – це гіпертензія, причина якої може бути виявлена.

Класифікація артеріальної гіпертензії (АГ) за рівнем АТ

Категорії	САТ мм рт. ст.	ДАТ мм рт. ст.
Оптимальний	< 120	< 80
Нормальний	< 130	< 85
Високий нормальний	130-139	85-89
<i>Гіпертензія:</i>		
I ступінь (м'яка АГ)	140-159	90-99
II ступінь (помірна АГ)	160-179	100-109
III ступінь (тяжка АГ)	≥ 180	≥ 110
Ізольована систолічна гіпертензія	≥ 140	≤ 90

Визначення АГ за офісним та позаофісним рівнем АТ

Умови вимірювання	САТ	ДАТ
Офісний АТ	≥140	≥90
Самовимірювання в домашніх умовах (ДМАТ)*	≥135	≥85
Амбулаторний АТ (АМАТ)		
24-годинний	≥130	≥80
Середньоденний АТ	≥135	≥80
Середньонічний АТ	≥120	≥70

* Якщо для підтвердження діагнозу гіпертензії використовують домашнє моніторування АТ, необхідно підтвердити:

- що для реєстрації одного показника АТ проводиться два послідовних вимірювання з інтервалом не менше 1 хвилини у положенні сидячи;
- АТ вимірюють два рази на день, краще вранці та ввечері, протягом 4 днів, бажано – 7;
- рівень домашнього АТ є середнім значенням цих записів, за винятком першого дня моніторингу.

Класифікація артеріальної гіпертензії за ураженням органів-мішеней

Стадія I	Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні
Стадія II	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції. <i>Гіпертрофія лівого шлуночка</i> (за даними ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографії) або <i>Генералізоване звуження артерій сітківки</i> , або <i>Мікроальбумінурія чи протеїнурія та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі</i> (у Ч – 115-133 мкмоль/л, у Ж – 107-124 мкмоль/л) <i>Ураження сонних артерій</i> – ТІМ $\geq 0,9$ або наявність бляшки
Стадія III	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней з симптомами з їх боку та порушенням функції
Серце	Інфаркт міокарда Серцева недостатність ІА-ІІІ ст.
Мозок	Інсульт Транзиторна ішемічна атака Гостра гіпертензивна енцефалопатія Судинна деменція
Очне дно	Крововиливи та ексудати в сітківку з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злоякісної фази артеріальної гіпертензії)
Нирки	Концентрація креатиніну в плазмі: у Ч - > 133 мкмоль/л, у Ж - > 124 мкмоль/л або розрахована клубочкова фільтрація - < 60 мл/хв./1,73м ²
Судини	Розшарування аорти Оклюдивне ураження периферичних артерій

Класифікація гіпертензивних кризів

Основні критерії гіпертензивного кризу (ГК):

1. Раптовий початок;
2. Значне підвищення АТ від початкового нормального або підвищеного рівня (САТ – 20-100 мм рт. ст., ДАТ – 10-50 мм рт. ст.);
3. Поява або посилювання клінічних симптомів з боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи.

Неускладнений ГК – немає гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней, потенційної загрози життю, вимагає зниження АТ упродовж декількох годин.

Ускладнений ГК – гостре або прогресуюче ураження органів-мішеней, є загроза життю, вимагає термінового зниження АТ упродовж 1 години.

1. Інфаркт міокарда.
2. Нестабільна стенокардія.
3. Гостра недостатність ЛШ.
4. Аритмії (ПТ, ФП, ШЕ високих градацій).
5. Інсульт.
6. Транзиторна ішемічна атака.
7. Гостра гіпертензивна енцефалопатія.
8. Кровотеча (в т. ч. носова).
9. Еклампсія.
10. Гостра розшаровуюча аневризма аорти.

Для постановки діагнозу гіпертонічної хвороби необхідно:

- o Визначити симптоми, які пов'язані з АГ
- o Визначити ступінь (рівень) АГ
- o Виявити фактори ризику АГ
- o Виявити ураження органів-мішеней
- o Визначити супутні захворювання, які асоційовані з АГ
- o Встановити наявність гіпертензивного кризу
- o Провести стратифікацію ризику фатальних наслідків
- o Вирішити питання первинної чи вторинної АГ

Визначення серцево-судинного ризику. Під останнім розуміють той ризик ускладнень, якого зазнає хворий внаслідок підвищення АТ, а також наявності супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней та основних факторів ризику.

Стратифікація ризику при АГ (2007)

Чинники ризику (+АГ)	АГ I ступеня 140-159/90-99	АГ II ступеня 160-179/100-109	АГ III ступеня >180/>110
	Ризик		
Відсутні	ДОДАТКОВИЙ НИЗЬКИЙ (I)	ДОДАТКОВИЙ ПОМІРНИЙ (II)	ДОДАТКОВИЙ ВИСОКИЙ (III)
1-2 чинника ризику	ДОДАТКОВИЙ ПОМІРНИЙ (II)	ДОДАТКОВИЙ ПОМІРНИЙ (II)	ДОДАТКОВИЙ ДУЖЕ ВИСОКИЙ (IV)
> 3 чинників ризику, або ураження органів-	ДОДАТКОВИЙ ВИСОКИЙ (III)	ДОДАТКОВИЙ ВИСОКИЙ (III)	ДОДАТКОВИЙ ДУЖЕ ВИСОКИЙ (IV)
Супутні захворювання	ДОДАТКОВИЙ ДУЖЕ ВИСОКИЙ (IV)	ДОДАТКОВИЙ ДУЖЕ ВИСОКИЙ (IV)	ДОДАТКОВИЙ ДУЖЕ ВИСОКИЙ (IV)

**Рекомендації ESH/ ESC 2013
Стратифікація ризику при АГ**

Інші ФР, безсимптомне УО або захворювання	АГ I ступеня 140-159/90-99	АГ II ступеня 160-179/100-109	АГ III ступеня >180/>110
	Ризик		
Відсутні	Низький	Помірний	Високий
1-2 фактори ризику (ФР)	Помірний	Помірний-високий	Високий
≥3 факторів ризику	Помірний - високий	Високий	Високий ризик
Ураження органів (УО), 3-тя стадія ХХН або ЦД	Високий ризик	Високий ризик	Високий – дуже високий
Симптоматичне ССЗ, > 4 стадія ХХН або ЦД з УО/ФР	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

Високий нормальний САТ 130-139 або ДАТ 85-89:

- 1-2 ФР – низький ризик
- ≥3 факторів ризику ризику – низький-помірний ризик
- Ураження органів (УО), 3-тя стадія ХХН або ЦД – помірний-високий ризик
- Симптоматичне ССЗ, > 4 стадія ХХН або ЦД з УО/ФР – дуже високий ризик.

Фактори, які впливають на оцінку ризику при АГ

Фактори ризику	<ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіча стать 2. Вік (ч > 55 років, ж > 65 років) 3. Паління 4. Дисліпідемія ЗХ > 4,9 ммоль/л, та/або ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л, та/або ЛПВЩ у Ч < 1,0, а у Ж < 1,2 ммоль/л, тригліцериди > 1,7 ммоль/л; 5. Глюкоза в плазмі натще 5,6-6,9 ммоль/л 6. Ожиріння, індекс маси тіла >30кг/м² 7. Порухення толерантності до глюкози 8. Абдомінальне ожиріння (талія ч > 102 см, ж > 88 см) 9. Серцево-судинні захворювання у молодому віці в сім'ї (ч – до 55 років, ж – 65 років)
-----------------------	--

Безсимптомні ураження органів-мішеней	<ol style="list-style-type: none"> 1. Високий пульсовий тиск у осіб похилого віку > 60 мм рт. ст. 2. ЕКГ ознаки ГЛШ – індекс Соколова-Лайона - > 35 мм, R AVL>11мм, індекс Корнелла - > 2440 мм/мс 3. ЕХОКГ ознаки ГЛШ– ІММ ЛШ для Ч - ≥ 115, Ж - ≥ 95 г/м² 4. Ультразвукові ознаки потовщення стінок судин (ТІМ - > 0,9, атеросклеротичні бляшки) 5. Сонно-стегневе співвідношення швидкості пульсової хвилі - ≥ 10 м/с 6. Індекс АТ гомілка/плечова артерія < 0,9 7. ХХН зі ШКФ 30-60 мл/хв./1,73м² 8. Мікроальбумінурія (30-300 мг/24 год., відношення альбумін/креатинін – >3,4 мг/ммоль
Цукровий діабет	<ol style="list-style-type: none"> 1. Глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л при двох повторних вимірюваннях та/або 2. НbА $\geq 7,0\%$ та/або 3. Глюкоза плазми крові після навантаження – ≥ 11, ммоль/л
СС-захворювання або захворювання нирок	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Цереброваскулярні захворювання</i> (ішемічний інсульт, крововилив у мозок , ТІА). 2. <i>ІХС</i> (ІМ, стенокардія, перенесена операція ревазуляризації) СН, втому числі із збереженою фракцією викиду 3. <i>Ураження периферичних артерій нижніх кінцівок.</i> 4. <i>ХХН</i> з ШКФ менше 30мл/хв./1,72м² 5. Протеїнурія > 300 мг/добу 6. <i>Важка ретинопатія</i> (геморагії, ексудати, набряк диску зорового нерва)

Цільвий рівень офісного АТ:

- o САТ < 140мм рт.ст. всім хворим з помірним та низьким ризиком, пацієнтам з ЦД, хворим на ІХС, ХХН, цереброваскулярні захворювання.
- o У пацієнтів похилого віку САТ може складати 140-150 мм рт.ст.
- o ДАТ< 90 мм рт.ст. всім пацієнтам з АГ, крім хворих на ЦД, яким треба знижувати АТ < 85 мм рт.ст.

Вторинні артеріальні гіпертензії

- o Ожиріння
- o Поліцитемія
- o Екзогенні: *порушення харчування* (надмірне вживання натрію хлориду, попередників синтезу катехоламінів – тверди сири, червоне вино, зловживання алкоголем), *зумовлені застосуванням* (пероральних контрацептивів,

естрогенів, глюко- та мінералокортикоїдів, інгібіторів MAO. НСПЗП, циклоспорину, наркотичних речовин, засобів, на фоні яких виникла гіпоглікемія).

- o Ренопаренхиматозні: уроджені дефекти розвитку нирок, полікістоз, нефроптоз, анальгетична нефропатія. системні васкуліти, пієлонефрити, СКХ, ЦД, обструктивні нефропатії, гломерулонефрити, ураження нирок при колагенозах, променева хвороба, рак нирки, травми нирки, ХНН.
- o Реноваскулярні
- o Ураження крупних судин: коарктація аорти, атеросклероз аорти, стенозуючі ураження сонних та хребтових артерій.
- o Ендокринні: феохромоцитома, первинний альдостеронізм, ДОКС-продукуючі пухлини, адреногенітальний синдром, гіперкортицизм, первинна гіперпродукція реніну, акромегалія, гіперпаратиреоїдизм, гіпер- та гіпотиреоїдизм, ендотелін-продукуючі пухлини.
- o Гіпертензія у період вагітності
- o Естрогензалежні
- o Нейрогенні: пухлини мозку. інсульт, травма голови. енцефаліти, порфірія, хворі з затримкою вуглекислоти (емфізема легень, БА, пневмосклероз, синдром Піквіка)
- o Стресові: гострий стрес, збудження, післяопераційні стани, після опіків.
- o Синдром апное уві сні
- o Гемодинамічні: збільшений серцевий викид (недостатність АК, відкрита артеріальна протока, синдром тиреотоксикозу, гіперкенитичний тип гемодинаміки), повна А-В блокада

Стандарт обстеження при артеріальній гіпертензії

Обов'язкові:

- o збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання АТ на обох руках, вимірювання АТ на ногах до 45 років та після 55 років, вимірювання маси тіла та окружності талії,
- o ЕКГ, ЕхоКГ, огляд очного дна,
- o *лабораторні дослідження* – загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі декілька разів, аналіз сечі за Нечипоренком, креатинін, холестерин, тригліцериди, глюкоза, калій, натрій крові

Додаткові дослідження:

- o визначення мікроальбмінурії, добова протеїнурія,
- o добовий моніторинг АТ, УЗД нирок, Доплерівське дослідження сонних артерій та ниркових артерій,
- o при зниженні відносної щільності сечі – аналіз сечі за Зимницьким, визначення рівнів реніну, альдостерону в крові, катехоламінів в сечі, визначення вмісту холестерину у ліпопротеїдах різних фракцій.

Хронічна серцева недостатність

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – патологічний стан, при якому серце не забезпечує органи і тканини необхідною кількістю крові у відповідності до метаболічних потреб.

Класифікація хронічної серцевої недостатності

Основні терміни:

- o Клінічна стадія СН
- o Варіант СН
- o Функціональний клас (ФК)

Клінічні стадії: I, II А, II Б, III.

- клінічна стадія серцевої недостатності (СН):
 - I; II А; II Б; III відповідають I, IIА, IIБ і III стадіям відповідно хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска-В.Х. Василенка:
 - I** – початкова недостатність кровообігу, виявляється лише при фізичному навантаженні (задишка, тахікардія, втомлюваність). у спокої порушення функції органів не порушені.
 - II** – виражена тривала недостатність кровообігу, порушення гемодинаміки (застій у малому та великому колі кровообігу). порушення функції органів та обміну речовин виражені у спокої;
 - Період А** – початок стадії, порушення гемодинаміки виражене помірно, застій в одному колі кровообігу, відмічається порушення функції серця або тільки якогось з його відділів.
 - Період Б** – застій в обох колах кровообігу, глибокі порушення гемодинаміки, потерпає уся серцево-судинна система.
 - III** – кінцева, дистрофічна, тяжке порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин та функцій органів, незворотні зміни структури тканин та органів.

Варіанти СН:

- o із систолічною дисфункцією ЛШ: фракція викиду ЛШ 45% і менше;
- o із збереженою фракцією викиду ЛШ: фракція викиду ПШ більше 45%.

Функціональні класи кардіологічних пацієнтів за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA)

Функціональний клас I – пацієнти із захворюванням серця, у яких звичайні фізичні навантаження не викликають задишки, втоми чи серцебиття.

Функціональний клас II – пацієнти із захворюванням серця та помірним обмеженням фізичної активності. Задишка, втома та серцебиття спостерігаються при звичайних фізичних навантаженнях.

Функціональний клас III – пацієнти з захворюванням серця та вираженим обмеженням фізичної активності. В стані спокою скарги відсутні, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникають задишка, втома, серцебиття.

Функціональний клас IV – хворі з захворюванням серця, у яких будь-який рівень фізичної активності викликає зазначені вище суб'єктивні симптоми. Останні виникають і у стані спокою.

Критерії клінічного діагнозу СН

Суб'єктивні клінічні симптоми:

- о задишка при фізичному навантаженні;
- о слабкість, швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях;
- о кашель при фізичному навантаженні та/або в положенні лежачи;
- о нічна пароксизмальна задишка;
- о ортопноє;
- о олігоурія; як правило, у разі клінічної стадії ХСН)
- о симптоми з боку ШКТ (важкість в животі, нудота, закрепи, анорексія та ін.) та ЦНС (сонливість, збудження, дезорієнтація)

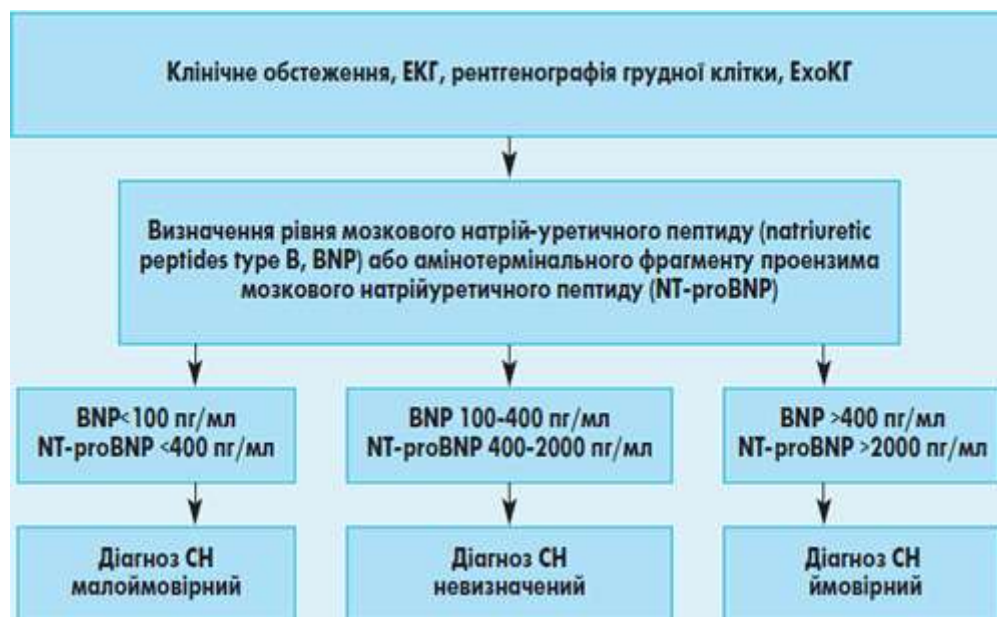
Об'єктивні клінічні симптоми:

- о двобічні периферичні набряки;
- о гепатомегалія;
- о набухання та пульсація яремних вен;
- о асцит, гідроторакс (частіше правобічний або двобічний);
- о двобічні вологі хрипи;
- о тахіпноє;
- о тахісистолія, тахіаритмія;
- о альтернуючий пульс;
- о розширення меж серця;
- о III протодіастолічний тон (ритм «галопу»);
- о IV пресистолічний тон (при діастолічній СН);
- о акцент II тону над легеневою артерією;
- о зниження нутритивного статусу, що відзначається при загальному огляді.

Стандарт обстеження:

- о Скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о Інструментальні дослідження: ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія грудної клітки;
- о *Лабораторні тести:*
- о Обов'язкові – загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, електроліти крові (калій, натрій), холестерин, білірубін, печінкові проби, глюкоза, сечова кислота, ШКФ;
- о Додаткові тести – натрійуретичні пептиди, тиреотропний гормон, концентрація сечової кислоти, тропоніни, МНО.

Алгоритм первинної діагностики серцевої недостатності



Міокардити

Міокардит – запальне ураження міокарду обумовлене безпосереднім або опосередкованим через імунні механізми впливом інфекції, паразитарної або протозойної інвазії, хімічних і фізичних факторів, що виникає при алергійних, аутоімунних захворюваннях і трансплантації серця.

Класифікація міокардитів

- o *Гострий* – з установленною етіологією (інфекційний, бактеріальний, вірусний, паразитарний, при інших хворобах) та не уточнений.
- o Хронічний, неуточнений.
- o Міокардіофіброз.
- o Поширеність – ізольований (вогнищевий), дифузний.
- o Перебіг: легкий, середній, тяжкий.
- o Клінічні варіанти: аритмія, порушення реполяризації, кардіалгія тощо.
- o Серцева недостатність (СН 0-III ст.).

Основні клінічні ознаки: різні порушення ритму та провідності, симптоми серцевої недостатності, болі в ділянці серця, синдром інтоксикації різного ступеня в залежності від причини, лабораторні ознаки запалення та ушкодження міокарда.

Стандарт обстеження:

Обов'язкові дослідження

1. Скарги, анамнез, клінічний огляд.

2. Лабораторне обстеження: загальний аналіз крові та сечі, АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, СРП, МВ КФК, тропонін I або T, титр АСЛО, холестерин, глюкоза крові.
3. Етіологічне дослідження із визначенням титрів віруснейтралізуючих анти-тіл до вірусів Коксаки групи В, ЕСНО, герпесу, гепатиту С та ін.; імуноглобулінів класів G, M у плазмі, а також полімеразної ланцюгової реакції.
4. Показники імунологічного стану.
5. ЕКГ у 12 відведеннях.
6. ЕхоКГ та доплерівське дослідження.
7. Рентгенографія ОГК.

Додаткові дослідження

1. Добовий моніторинг ЕКГ.
2. Радіоізотопна сцинтиграфія з використанням ізотопів: технецій, цитрат галію або моноклональні антитіла до міозину, мічені індієм.
3. КТ або МРТ із застосуванням таких контрастів, як омніскан і галодіамід.
4. Ендоміокардіальна біопсія із визначенням сучасних гістологічних критеріїв міокардиту.

Враховуючи можливість неінфекційної етіології (гіперсенситивний, токсичний мікардит) при сборі анамнезу необхідно ретельно зібрати алергоанамнез, з'ясувати наявність медикаментозної непереносності, з'ясувати можливий вплив хімічних факторів, роботи з іонізуючим випромінюванням, експозицію токсинів тощо.

Ендоміокардіальна біопсія – береться 4-6 зразків тканини з правого шлуночку під рентгеновським або ЕхоКГ контролем розміром 2-3 мм і масою біля 5 г, в яких виявляється запальна інфільтрація, що містить лімфоцити (при вірусному), нейтрофіли (бактеріальному), еозинофіли (при алергічному), міокардитах, некроз і/або дегенерація міоцитів, які є нетиповими для коронарного ушкодження. При гострому міокардиті – > 14 клітин на 1 мм^2 + некроз або дегенерація, а при хронічному – < 14 клітин на 1 мм^2 , фіброз, а некроз, дегенерація незначні. Якщо не спостерігаються запальні клітини або їх кількість менше 14 клітин на 1 мм^2 – міокардит можна виключити.

Далаські діагностичні критерії для міокардиту за результатами ендоміокардіальної біопсії:

первинна біопсія: визначений міокардит, межовий міокардит, відсутність міокардиту;

повторні біопсії: міокардит, який продовжується (персистуючий), міокардит, який завершується, міокардит, який завершився;

гострий міокардит – визначений міокардит;

хронічний – межовий або який завершується.

Марбурські критерії діагностики міокардитів засновані на імуногістохімічному аналізі, що дозволяє виявити в інфільтратах наявність лейкоцитів, Т-лімфоцитів, цитотоксичних Т-клітин, макрофагів, молекул клітинної адгезії та їх комбінацію. Згідно цим критеріям виділяють гострий, хронічний міо-

кардит та його відсутність. При повторному дослідженні ЕМБ діагностують персистуючий, міокардит, який загоюється або який вже загоївся.

Перикардити

Перикардит – ураження листків перикарду інфекційної або неінфекційної етіології з відкладанням фібрину і/або випотом в його порожнину.

За етіологією розрізняють:

- o інфекційний ендокардит;
- o перикардит при системних аутоімунних захворюваннях;
- o аутоімунний процес типу 2;
- o постінфарктний синдром;
- o автореактивний хронічний перикардит (вторинний після перенесеної інфекції або хірургічного втручання);
- o перикардит при метаболічних розладах (уремія, мікседема та ін.);
- o травматичний перикардит;
- o перикардит у разі захворювання навколишніх органів (інфаркт легені. паранеопластичний, захворювання перикарду та ін.);
- o ідіопатичний перикардит.

Класифікація перикардитів

Етіологічна характеристика: перикардит при бактеріальних інфекціях, інфекційних і паразитарних хворобах, інших хворобах, неуточнений.

Патогенетичні і морфологічні варіанти: хронічний адгезивний, хронічний констриктивний, гемоперикард, гідроперикард.

Характер перебігу: гострий, хронічний, прогресуючий.

Оцінка ступеня виразності перикардіального випоту за даними ультразвукового та інших методів дослідження (незначна, середня, велика).

Серцева недостатність (СН 0-III ст.).

Клінічні ознаки: біль в грудній клітині, шум тертя перикарду, задишка, вимушене положення хворого (поза мусульманина, який молиться), збільшення розмірів серця при випоті в порожнину перикарду, глухі тони, парадоксальний пульс (зниження на висоті вдиху амплітуди пульсу на сонній або стегновій артерії систолічного АТ на 10-30 мм, верхівка серця не визначається), при конструктивному перикардиті – хронічний венозний застій (розтягнення шийних вен, гіпотензія, зниження пульсового тиску, набряки, асцит).

**Діагностичний алгоритм і послідовність дій при гострому перикардиті
(ESC 2004)**

<i>Методи дослідження та втручання</i>	<i>Характерні ознаки</i>
<i>Обов'язкові</i>	
Аускультация	Шум тертя перикарда
ЕКГ	Зміни сегменту ST. та зубця Т за стадіями
Ехокардіографія	Випіт типу В-D за Горовітц. Ознаки тампонади
Аналіз крові	ШЗЕ. С-реактивний протеїн, ЛДГ. лейкоцити, тропінін І, креатинкіназа МВ
Рентгенографія органів грудної клітки	Тінь серця в діапазоні від нормального до тіні типу «пляшки з водою». Виявлення іншої патології

Хронічний перикардит характеризується тривалим запаленням понад 3 місяці і включає випітну, адгезивну та констриктивну форми захворювання.

Особливості перикардитів в залежності від етіології

1. Вірусний перикардит. Вірусний перикардит – найчастіша інфекція перикарда. Запалення виникає внаслідок прямої дії вірусу, імунної відповіді або їх поєднання. Депозити іммуноглобулінів М, G та іноді А можна знайти в перикарді та міокарді через роки після вірусної інфекції. Перикардит визиває велика кількість вірусів. Діагностика неможлива без оцінки перикардіального випоту і/або тканини перикарда/епікарда, за допомогою полімеразної реакції або гібридизації in-situ [клас Іа, рівень доказів В]. Чотирьохкратне збільшення рівня антитіл у сироватці крові дозволяє запідозрити вірусний перикардит але це недостатньо для діагностики [клас Ів, рівень доказів В].

2. Бактеріальний перикардит. Гнійний перикардит у дорослих буває рідко, але без лікування він фатальний. При лікуванні смертність складає 40%, переважно внаслідок тампонади серця. Захворювання зазвичай є ускладненням інфекції, яка локалізується у іншому місці, при гематогенному або лімфогенному шляхам розповсюдження. Необхідно зробити перикардіоцентез. Рідина із перикарду підлягає фарбуванню за Грамом, кислотостійкому фарбуванню, фарбуванню на гриби.

3. Туберкульозний перикардит. При відсутності лікування туберкульозного перикардиту смертність досягає 85%, частота констриктивного перикардиту 30-50%. Клінічні симптоми різноманітні: гострий перикардит з

випотом та без нього; тампонада серця; рецидивуючий безсимптомний, часто великий випіт у перикарді; інтоксикація з лихоманкою, гострий, підгострий чи хронічний стискуючий перикардит; кальцифікація перикарда. Діагноз встановлюють при виявленні мікобактерій туберкульозу у перикардальній рідині або тканинах і/або наявності казеозних гранульом у перикарді. Шкіряний туберкулиновий тест може бути хибно-негативним у 25-33% хворих та хибно-позитивним у 30-40%. Більш точним є імунологічний тест ELISPOT. Покращити діагностику у дозволяє перикардіоскопія та біопсія перикарда – 100%.

4. Перикардит при нирковій недостатності. Ниркова недостатність – розповсюджена причина ураження перикарда, яка викликає великий випіт у перикарді у 20% випадків. Уремічний перикардит виявляється у 6-10% хворих з виразною гострою чи хронічною нирковою недостатністю до гемодіалізу, та перикардит у 13% хворих в період гемо діалізу. Клінічна картина може усугублятися за рахунок анемії. Більшість хворих швидко відповідають на гемо- або перитоніальний діаліз (усунення болю та випоту в перикарді).

5. Аутореактивний перикардит та ураження перикарда при системних аутоімунних захворюваннях. Діагноз аутореактивного перикардита встановлюється на підставі наступних критеріїв. 1. Підвищення кількості лімфоцитів та мононуклеарів $>5000/\text{мм}^3$ (аутореактивний лімфоцитарний перикардит) або наявність антитіл до серцевого м'язу (сарколемі) у рідині із перикарду (аутореактивний перикардит, обумовлений антитілами). 2. Ознаки міокардиту при біопсіях епікарда/ендоміокарда (≥ 14 клітин/ мм^3). 3. Виключення активної вірусної інфекції при аналізі рідини з перикарду та біопсіях ендоміокарда/епіміокарда (не вдалося ізолювати віруси, немає титру імуноглобуліна М проти кардіотропних вірусів у рідині з перикарда, негативна полімеразна ланцюгова реакція на основні кардіотропні віруси). 4. Виключення бактеріальної інфекції за допомогою полімеразної ланцюгової реакції і/або культур клітин. 5. У рідині з перикарду та зразках для біопсії немає пухлинної інфільтрації. 6. Виключення системних і метаболічних захворювань, уремії.

6. Постперикардіотомний синдром. Синдром “після ушкодження серця” виникає через дні та місяці після ушкодження серця, перикарда. Він схожий на синдром, який виникає після інфаркту міокарду. Різниця в наявності гострої провокації та значному утворенні ауто антитіл.

7. Постінфарктний перикардит. Розрізняють дві форми постінфарктного перикардиту: “ранню” (епістенокардитичний перикардит та синдром Дресслера). Епістенокардитичний перикардит пов'язаний з прямою ексудацією. Розвивається у 5-20% трансмуральних інфарктів міокарда, але в клініці виявляється рідко. Синдром Дресслера зазвичай виникає через тиждень – декілька місяців після інфаркту міокарда і клінічно схожий на постперикардіотомічний синдром. Частота цієї форми постінфарктного перикардиту невелика (0,5-5%).

8. Неопластичний перикардит. Первинні пухлини перикарда зустрічаються у 40 разів рідше, ніж метастази. Найбільш розповсюджена первинна пухлина перикарда – мезотеліома, яка частіше є не курабельною. Метастатичні пухлини перикарда зустрічаються у 15-30% аутопсій у хворих з раком та у 4% аутопсій в цілому. Найчастіше метастазують у перикард рак легень, молочної залози, злоякісна меланома, лімфоми та лейкемія. Випоти можуть бути маленькими або великими з загрозою тампонади. Діагноз базується на підтвердженні злоякісної інфільтрації в порожнини перикарда. Для цього потребується аналіз рідини із перикарду та біопсія перикарда або епікарда.

9. Випіт в перикарді при захворюваннях щитоподібної залози. Випіт в перикарді виявляється у 5-30% хворих на гіпотиреоз. Рідина накопичується повільно і тампонада виникає рідко. В деяких випадках реєструється холестериновий перикардит. Діагноз гіпотиреозу базується на аналізі рівнів тироксину та ТТГ в крові. Лікування гормоном щитоподібної залози зменшує випіт у перикарді.

Інфекційний ендокардит

Інфекційний ендокардит – запальне захворювання ендокарда, спричинене мікроорганізмами. Для інфекційного ендокардиту характерний розвиток вегетацій переважно на клапанах серця. В останні три десятиріччя значно зросла захворюваність на інфекційний ендокардит. Таку тенденцію зумовлюють кілька причин, а саме: збільшення тривалості життя населення, широке застосування інвазивних методів лікування, істотне збільшення оперативних втручань на серці, значне збільшення кількості хворих, що отримують імунодепресивну й променеви терапію, неухильне зростання ІЕ наркоманів, збільшення кількості хворих, що лікуються гемодіалізом.

Класифікація ІЕ:

- за характером ураження клапанів
 - о первинний – на інтактних клапанах;
 - о вторинний – на змінених клапанах при ВВС, ревматизм;
 - о протезу клапана;
 - о за етіологією: грампозитивні бактерії; грамнегативні бактеріальні коаліції; гриби; віруси Коксаки;
- за перебігом
 - о гострий – до 2 місяців;
 - о підгострий – від 3 місяців до 2 років;
 - о хронічний – більше 3 років;
 - о абортивний – стійке видужання;
 - за локалізацією: клапан, ендокард;
 - за ступенем активності: I мінімальна, II помірна, III висока.

Мікробіологія

Розрізняють наступні форми ІЕ:

1. ІЕ з позитивним результатом посіву крові (85%):

- ІЕ викликаний стрептококами та ентерококами. Мікроорганізми цих груп найчастіше чутливі до пеніциліну;

- ІЕ викликаний стафілококами.

2. ІЕ з негативним результатом посіву крові – наслідок попередньої антибіотикотерапії.

3. ІЕ, асоційований з негативним результатом посіву крові, коли захворювання викликають мікроорганізми, вимогливі до особливих харчових середовищ.

4. ІЕ, асоційований з постійно негативним результатом посіву крові (біля 5%), збудниками є внутрішньоклітинні бактерії. Для встановлення діагнозу необхідні серологічні тести, клітинні культури або ампліфікація гену.

Критерії діагностики ІЕ:

- о системна інфекція (лихоманка, піт, слабкість, запаморочення свідомості, делірій, головний біль, анорексія, артралгії, міалгії, схуднення), бліда шкіра, гепатоспленомегалія;
- о інтерваскулярні ушкодження: задишка, біль в ділянці серця, інсульт, біль у животі, холодні кінцівки;
- о петехії – шкіра, очі, слизові оболонки, плями Рота, ознаки серцевої недостатності, шум у серці;
- о імунні реакції: артралгії, міалгії, тендосиновіти, гломерулонефрит, судинні феномени.

Додаткові методи дослідження:

- о аналіз крові: анемія, лейкоцитоз, висока ШЗЕ, позитивні посіви крові;
- о аналіз сечі: гематурія, протеїнурія, циліндрурія, уремія;
- о підвищення рівня поліклональних гамаглобулінів;
- о ЕхоКГ: визначення рухомих вегетацій, симптомів вад (клапанної недостатності аортального або трикуспідального, іноді мітрального клапанів).

Критерії за Durack D:

Основні:

1. Позитивні культури крові (наявність збудників у 2 пробах крові).
2. Стійка бактеріємія (≥ 2 позитивних культур крові, які взяті з інтервалом > 12 годин).
3. Ознаки ураження ендокарду (на ЕхоКГ зміни у вигляді вегетацій або абсцесів, або нове ушкодження клапану, розвиток недостатності клапану).

Допоміжні:

1. Наявність захворювання серця як схильність до розвитку ІЕ або в/в введення наркотиків.
2. Лихоманка ($\geq 38^\circ$).
3. Судинні ураження (артеріальні емболії, септичний інфаркт легень або міокарду, мікотичні аневризми, крововиливи).
4. Імунологічні прояви (гломерулонефрит, вузлики Ослера, плями Рота, Р-фактор).

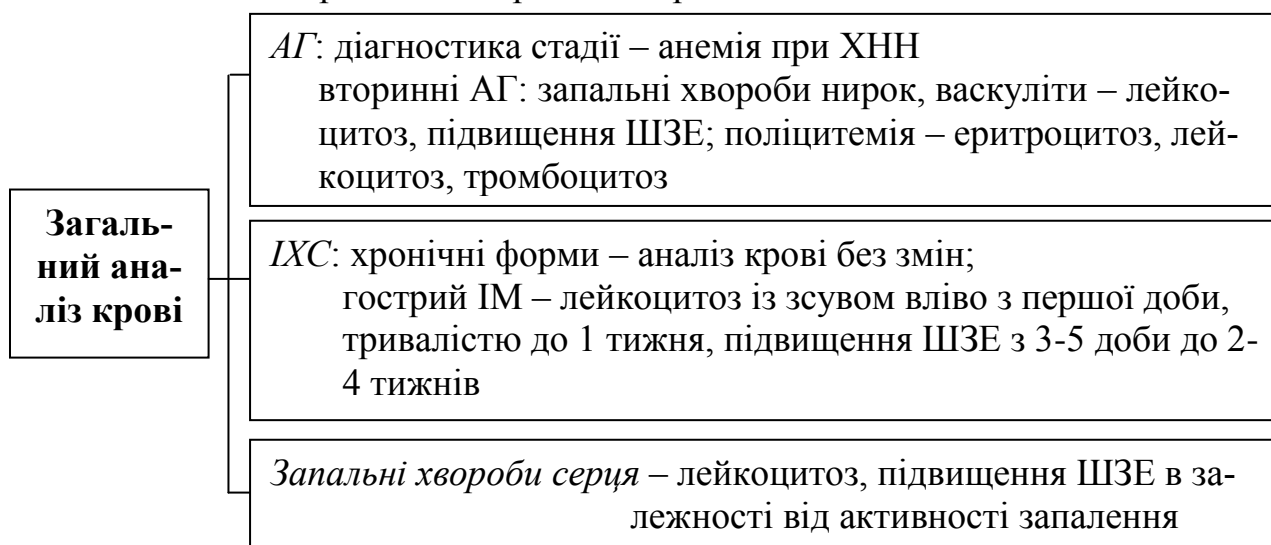
5. Мікробіологічні дані (позитивні культури крові, але не відповідають основному критерію).

ЕхоКГ – дані відповідають діагнозу ІЕ, але не відповідають основному критерію.

Діагноз ІЕ встановлюють за наявності 2 основних критеріїв або 1 основного та 3 допоміжних, або 5 допоміжних.

Лабораторні методи дослідження при серцево-судинних захворюваннях

Загальний аналіз крові – ознаки запалення (лейкоцитоз, підвищення ШЗЕ) спостерігаються при перикардитах, міокардитах, ендокардитах, інфаркті міокарду, інфаркт-пневмонії; наявність анемії, поліцитемії мають значення в діагностиці причин захворювань серця.



Ліпидограма

Класифікація рівнів ліпідів у плазмі крові

(рекомендації національної освітньої програми по холестерину, США, 2002)

Ліпіди	Рівень ліпідів у крові, ммоль/л	Оцінка рівня ліпідів
Загальний холестерин	< 5,2 5,2-6,1 ≥ 6,2	Оптимальний Суміжний Високий
Холестерин ЛПНЦ	< 2,6 (< 3,4) 2,6-3,3 3,4-4,1 4,2-4,8 ≥ 4,6	Оптимальний Близький до оптимального Суміжний Високий Дуже високий
Холестерин ЛПВЦ	< 1 (< 0,9) ≥ 1,6	Низький Високий
Тригліцериди	< 1,5 (< 2,0) 1,5-1,99 (2-4) 2,0-4,99 (4-10) ≥ 5,0 (≥ 10)	Нормальний Суміжний Високий Дуже високий

P.S. В дужках вказані попередні норми.

Класифікація гіперліпідемій за даними ВООЗ

<i>Тип</i>	<i>Холестерин плазми</i>	<i>Холестерин ЛПНЩ</i>	<i>Тригліцериди плазми</i>	<i>Порушення ліпопротеїнів</i>
I	підвищений	знижений або в нормі	підвищений	Надлишок хіломікрон
II а	підвищений	підвищений	в нормі	Надлишок ЛПНЩ
II в	підвищений	підвищений	підвищений	Надлишок ЛПНЩ і ЛПДНЩ
III	підвищений	знижений або в нормі	підвищений	Надлишок ремпантив хіломікрон і ЛППЩ*
IV	підвищений	в нормі	підвищений	Надлишок ЛПДНЩ
V	підвищений	в нормі	підвищений	Надлишок хіломікрон і ЛПДНЩ

* ЛППЩ – “проміжні” ліпопротеїни (частки), котрі утворюються в процесі перетворення ЛПДНЩ в ЛПНЩ.

До атерогенних гіперліпідемій відносять:

- підвищення рівня запального холестерину;
- підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ;
- підвищення рівня тригліцеридів;
- зниження рівня холестерину ЛПВЩ.

За типами гіперліпідемій це II А, II Б, IV типи.

С-реактивний протеїн (С-РБ) – маркер активності запалення в організмі та активності атеросклеротичного процесу. Синтез С-РБ відбувається в печінці, регулюється “протизапальними” цитокінами – інтерлейкіном-6 (ІЛ-6), інтерлейкіном-1, фактором некрозу пухлини. У хворих з атеросклерозом та запальними хворобами спостерігається висока кореляція між С-РБ і ІЛ-6 в сироватці крові. У здорових людей в крові С-РБ знаходиться в слідовій кількості. При визначенні С-РП характеристики методів суттєво впливають на використання цього параметра в практиці. Кров для дослідження може бути взята як натще, так і після їжі у метаболічно стабільних пацієнтів. Якщо рівень С-РП перевищує 10 мг/л, то у пацієнта наявність інфекційного або запального процесу.

Маркери ушкодження міокарду. До білкових маркерів ушкодження серця в сучасний час включають тропоніни, ізоформу креатинкінази (МВ-КФК) та міоглобін.

Розвиток імунохімічних методів дозволяє визначити слідову кількість білку при незначних ушкодженнях серцевого м'язу.

Міоглобін – цитоплазматичний білок, який знаходиться в скелетних та серцевому м'язах, містить геміновий комплекс та є м'язовим резервом кисню. Підвищення міоглобіну виявляється в сироватці крові вже через 2-4 години (у більшості – через 2-2,5 години) з моменту виникнення болю за грудиною, максимально підвищується за 8 годин і тримається 12-15 годин.

Міоглобін найшвидше виявляється в крові з усіх маркерів, чутливість – 85%, норма – < 90 мг/мл. Недоліком визначення міоглобіну є відсутність специфічності щодо відношення до м'яза серця.

Крім інфаркту міокарда підвищений вміст міоглобіну виявляється при хворобах та травмах скелетних м'язів, внутрішньом'язових ін'єкціях, тяжких фізичних вправах, нирковій недостатності. Міоглобін в динаміці є інформативним показником для успіху тромболітичного лікування, у випадку успішної реперфузії вміст міоглобіну через 60-90 хвилин підвищується в 4-6 разів у порівнянні з початковим.

Ізоформа МВ креатинкінази (МВ КФК). Вміст вище 10 мг/мл враховується як діагностичний показник інфаркту міокарда (ІМ), норма 0-9 мг/мл. Значне підвищення МВ КФК виявляється вже на протязі 3,5-4 годин з моменту появи симптомів ІМ і досягає в цей час діагностичної чутливості > 50%, а за 6 годин діагностична цінність сягає 75%, через 8 годин – 90%, специфічність відповідно – 50% і 93%.

Цей тест є ефективним для виключення ІМ на 93-95%, якщо вміст МВ КФК не підвищується протягом 7-8 годин після появи симптомів ІМ.

Серцеві тропоніни TnI, TnT. Серцеві тропоніни – білки міофібрил, які приймають участь у циклі скорочення-розслаблення м'язу – в регуляції комплексу актин-міозин. У нормі тропоніни в крові не визначаються. Виразна, але короткочасна ішемія, яка не супроводжується загибеллю кардіоміоцитів, також не приводить до підвищення їх концентрації в плазмі. Тільки поява вогнищ некрозу супроводжується підвищенням рівня сTnT і сTnI. При цьому тропоніни вивільнюються з уражених міокардіальних клітин і через лімфатичну систему потрапляють у плазму. В крові визначають різні форми сTnT і сTnI – вільні та у вигляді комплексів.

Основні методи визначення сTn: імунохемилюмінісценція, імуофлюоресценція, імуоелектрохемилюмінісценція, імуохроматографія, імуоферментний аналіз на мікрочастинках, імуофлюорометрія. Якісне безприладне визначення вмісту сTn здійснюють на тест-стрічках за допомогою імуохроматографічних методів, оцінка результату аналізу – візуальна, якісна за принципом «так-ні».

Результати досліджень вказують, що діагностична цінність визначення тропоніну сTnT має перевагу перед визначенням сTnI. Це обумовлено деяки-

ми факторами: підвищення рівня сTnT зберігається в крові більш тривалий час, молекула сTnT більш стабільна, метод визначення сTnT більш чутливий.

Рівень тропонінів сTnT і сTnI збільшується через 4-7 годин після розвитку ІМ, досягає максимальних значень через 12-24 години, тривалість підвищення рівня сTnI – 3-7 діб, а сTnT – 12-14 діб. Діагностичний рівень тропонінів: тропоніну сTnI – 0,1 нг/мл, сTnT - 0,1 мкг/л для компанії «Roche», 0,5 мкг/л - для компанії «Beckman Coulter».

Можливі причини підвищення рівня тропоніну за відсутності гострого коронарного синдрому (жирним виділено диференційні діагнози)

Хронічні або гострі порушення функції нирок
• Тяжка застійна серцева недостатність – гостра та хронічна
• Гіпертонічний криз
• Тахі- або брадіаритмія
• Легенева емболія , тяжка легенева гіпертензія
• Запальні захворювання, наприклад, міокардит
• Гострі неврологічні захворювання, у тому числі інсульт або субарахноїдальні крововиливи
• Розшарування аорти , хвороби аортального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія
• Закрита травма серця, стимуляція, кардіостимуляція електрошоком або ендоміокардіальна біопсія
• Гіпотиреоз
• Синдром апікального розширення (кардіоміопатія «тако-тсубо»)
• Інфільтративні захворювання, наприклад, амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз, склеродермія
• Токсичність ліків, наприклад, адріаміцину, 5-фторурацилу, герцептину, зміїних отрут
• Опіки, якщо охоплюють понад 30 % площі поверхні тіла
• Рабдоміоліз
• Критично хворі пацієнти, особливо при дихальній недостатності або сепсисі

Мікроальбумінурія (МАУ) визначається як специфічний маркер високого кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ. Ці маркери дають можливість передбачати та зменшувати кількість інфарктів, інсультів та смертності.

Визначення екскреції альбуміну проводиться у ранковій або добовій сечі. Рівень альбумінурії має велику варіабельність – до 30%, на яку впливають: фізична активність, лихоманка, супутні стани (АТ, гіперглікемія, СН).

Референтні значення альбумінурії в популяції

Категорія	Проба (мг/г креатиніну)	За 24-години	Швидкість (мкг/хв.)
Норма	< 30	< 20	< 20
МАУ	30-299	30-299	20-199
Альбумінурія	> 300	>300	>200

Використання співвідношення альбумін/креатинін дає можливість нівелювати коливання варіабельності. Відношення менше 2,5 мг/ммоль для чоловіків та 3,5 мг/ммоль для жінок розцінюється як норма.

Рівень альбумінурії може визначатися різними кількісними методами. Визначення МАУ у клінічній практиці проводиться полу кількісним методом з використанням тест-смужок.

Визначення стану системи коагуляції

Коагулограма призначається при більшості хвороб системи кровообігу. Але в теперішній час мають значення тільки деякі показники з метою контролю лікування антитромботичними засобами.

Коагулограма – комплекс біохімічних досліджень, які дозволяють оцінити спрямованість системи коагуляції в цілому та дати аналіз коагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної системам, а також виявити порушення в фазах згортання крові.

Етапи оцінки коагулограми:

- о знайти відхилення показників від норми;
- о оцінити загальну спрямованість системи (нормо-, гіпер-, гіпокоагуляція) за одним чи декількома показниками: АЧТЧ (активованій частковий тромбoplastиновий час), АКТ (аутокоагуляційний тест), активований час рекальцифікації, ретракція кров'яного згустку, тромботест, толерантність плазми до гепарину);
- о дати аналіз кожній системі окремо: згортання [протромбін (або INR), фібриноген, фібриноген Б]; антикоагулянтній (гепаринів час, вільний гепарин, тромбінів час); фібринолітичній [фібриноліз, ПДФ (продукти деградації фібрину), активність фібринази, етанолова проба];
- о отримані результати порівняти з клінікою та зробити висновки.

В теперішній час у хворих на ССЗ мають значення тільки деякі показники системи згортання і використовуються для оцінки ефективності лікування, це – АЧТЧ (гепарин); МНО (Варфарин); фібриноген, фібриноліз (тромболітики).

Коагулограма в нормі

<i>Показник</i>	<i>Норма</i>	<i>Приклад</i>
Активований час рекальцифікації	47-61"	40"
АКТ	9-11"	6"
АЧТЧ	27-30"	18"
Протромбін, INR	80-100%, до 2	105%
Фібриноген	2-3 г/л	4 г/л
Фібриноген Б	відсутній	+
Етанолова проба	негативна	+
Тромбінів час	14-17"	10"
Гепаринів час	50-60"	—
Вільний гепарин	5-10"	4"
Толерантність плазми до гепарину (ТПГ)	11-16'	8'
Фібриноліз	(10-20)%	10%
Гематокрит	45/55	—
Власна ретракція	(30-47)%	—
Сумарна ретракція	(44-64)%	80%
Фібриназа	50-100"	—
Продукти деградації фібрину (ПДФ)	відсутні	—

Примітки: АЧТЧ (активований частковий тромбопластиновий час) використовується для контролю лікування гепарином. Є показником активності системи згортання крові та характеризує утворення протромбіну та тромбіну.

INR, МНО (міжнародне нормалізаційне співвідношення) застосовується для контролю за лікуванням непрямыми антикоагулянтами. Показник визначається як співвідношення протромбінового часу пацієнта до протромбінового часу контрольної проби, яке помножено на міжнародний індекс чутливості. Останній визначається в лабораторії при порівнянні конкретного реагенту зі стандартним тромбопластином. Референтні значення – 1,0-1,5 мкмоль/л. При профілактиці тромбозів та емболій рівень МНО – 2,0-3,0 мкмоль/л, при лікуванні тромбозів МНО - 3,0-4,5 мкмоль/л.

Висновок за прикладом: гіперкоагуляція (скорочення часу АЧТЧ, АКТ, збільшення ретракції) за рахунок активації коагулянтної системи (збільшення протромбіну, фібриногену, скорочення тромбінового часу, ТПГ) та зниження активності антикоагуляційної системи (скорочення часу вільного гепарину, ТПГ).

D-дімер – похідне деградації циркулюючого полімеризованого фібрину. Показник є надійним маркером наявності тромбів в судинах різного калібру. Використовується для діагностики тромботичного ризику, моніторингу

тромболітичної терапії та оцінки ризику розвитку тромбозу після відміни гепарину. Має високу чутливість при венозній тромбоемболії, використовується в діагностиці ТЕЛА. Фізіологічне підвищення визначається під час вагітності, при стресі та фізичних навантаженнях. Референтні значення в сироватці – 250-500 нг/мл. Підвищення D-дімеру спостерігається: при тромбозі магістральних судин, тромбоемболії, інфекційно-запальних процесах, за наявності ревматоїдного фактору, при загоюванні ран, онкологічній патології, курінні.

Електроліти крові – особливе значення має визначення рівня калію в диференційній діагностиці артеріальних гіпертоній, контролю лікування інгібіторами АПФ, калій і натрій при призначенні діуретиків та контроль калію, натрію, магнію для діагностики і лікування аритмій.

Електроліти крові в нормі (ммоль/л): калій 3,9-5,0; натрій 135-145; кальцій 2,2-2,75; фосфор 0,6-0,84; магній 0,65-1,2; хлор 97-115.

Глюкоза крові – підвищення показника є фактором ризику атеросклерозу та АГ.

Натрійуретичні пептиди (НУП) – група гормонів, які регулюють водно-сольовий гомеостаз та АТ. В наступний час виділяють НУП типу А, В, С, D.

НУП типу А (передсердний) синтезується переважно кардіоміоцитами передсердь та в незначній кількості шлуночками серця.

НУП типу В (мозковий – виявлений в головному мозку свині) синтезується переважно кардіоміоцитами шлуночків.

НУП типу С (судинний) синтезується ендотеліальними клітинами судин, при розвитку ХСН – кардіоміоцитами та епітелієм ниркових канальців.

Для визначення концентрації НУП у венозній крові використовують імунний аналіз, імунорадіометричний та імуноферментний методи.

В нормі середній рівень НУП типу В для осіб віком 40 років складає 4,0-4,8 пг/мл, у чоловіків у віці 85 років – 22,8-24,2 пг/мл, для жінок – 18,4-26,6 пг/мл. З віком рівні НУП в крові зростають. В наступний час є докази взаємозв'язку між тяжкістю серцевої дисфункції та рівнем НУП у плазмі крові, що дозволяє рекомендувати визначення концентрації НУП як діагностичний тест ХСН. Оцінку концентрації НУП типу В можна використовувати для виявлення хворих із прихованою систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ, оцінки ступеню її виразності та довгострокового прогнозу, визначення показань до терапії СН та аналізу її ефективності. Є докази, що цей тест з найбільшим ступенем ймовірності дозволяє виключити діагноз СН.

Протеїнограма – диспротеїнемія визначається при запальних та імунних хворобах серцево-судинної системи.

Протеїнограма в нормі

<i>Показник</i>	<i>Величина, г%</i>	<i>Величина, г/л</i>	<i>Величина, %</i>
Загальний білок	6,0-8,2	60-82 г/л	
Альбуміни	3,2-5,6	35-50	52-65
Глобуліни:	2,3-3,5	23-35	35-48
α_1	0,1-0,4	1-4	2,5-5
α_2	0,4-1,2	4-12	7-13
β	0,5-1,1	5-11	8-14
γ	0,5-1,6	5-16	12-22

Загальний аналіз сечі призначається для виявлення сечового синдрому в діагностиці та диференційній діагностиці артеріальних гіпертоній, інфекційного ендокардиту.

Функціональні показники стану нирок (аналіз сечі за Зимницьким, визначення ШКФ, креатинін, сечовина крові) використовуються в діагностиці та диференційній діагностиці артеріальних гіпертоній, інфекційного ендокардиту.

Гормональні дослідження стану гіпоталамусу, гіпофізу, наднирників, щитовидної залози проводяться з метою диференційної діагностики артеріальної гіпертензії або діагностики метаболічних уражень серця.

Серологічні дослідження – методи, які засновані на виявленні росту антитіл в сироватці крові в період інфекції. Інформативність їх визначається при чотириразовому підвищенні титру в другій сироватці. Використовуються при запальних хворобах серця та диференційній діагностиці уражень міокарда.

Імунологічні (некультуральні) методи експрес-діагностики дозволяють вивчати матеріал без виділення збудника.

Імунофлюорисцентний метод (ІМ). При прямому методі на предметне скло наносять зафіксований матеріал, на нього люмінесцентну сироватку і проводять огляд препарату під люмінесцентним мікроскопом. Імунологічна реакція взаємодії антиген-антитіло відбувається на предметному склі. Методом ІФМ можна виявити бактерії, віруси, рикетсії, пневмоцисти.

Радіоімунний аналіз (РІА) – використовується мічений радіонуклідом антиген, який додається до антитіл разом з неміченим антигеном, спостерігається конкуренція антигенів між собою та зв'язування антитіл до досягнення рівноваги.

Імуноферментний метод (ІФА). Використовуються ферменти, які зв'язуються з антитілами, утворюється кон'югат ферменту, кількість якого визначають проведенням кольорової реакції з додаванням певного реактиву, а спектрофотометричним методом визначають кількість полісахаридних або

білкових антигенів у рідинах. Використовується для визначення пневмококів, гемофільної палички, мікоплазми, хламідій, легіонел, вірусів.

Метод полімеразної ланцюгової реакції заснований на виявленні специфічної послідовності нуклеотидів фрагментів ДНК відповідного мікроорганізму. Метод дозволяє виявити мінімальну кількість збудників в матеріалі.

Тестові завдання

1. Назвіть найбільш важливий фактор патогенезу атеросклерозу:
А) *Порушення метаболізму ліпопротеїдів низької щільності
В) Коагуляційний
С) Оксидантний
D) Порушення обміну тирозину
E) Порушення гемопоезу.
2. Коли з'являється підвищення тропоніну I після ураження міокарду при ІМ?
А) 1-2 години
В) *4, 5-6 годин
С) 10-12 годин
D) 24 години.
3. Як довго зберігається підвищена активність МВ-КФК при інфаркті міокарда?
А) Декілька годин
В) Одну добу
С) * 2-3 доби
D) 1-2 тижні
E) 1 місяць.
4. Який показник використовується для контролю лікування прямим антикоагулянтом – гепарином:
А) *АЧТЧ
В) Протромбін
С) Тривалість кровотечі
D) МНО
E) Етаноловая проба.
5. Симптом перехресту між лейкоцитозом та ШОЕ спостерігається при ІМ на:
А) 2 день
В) *3-5 день
С) Через добу
D) На 10 день.
6. Найбільш часті збудники неревматичних міокардитів:
А) Віруси

- В) Стрептококи
 - С) Пневмококи
 - Д) Найпростіші
 - Е) Гельмінти.
7. Лабораторні показники, що найбільш інформативні для діагностики неревматичного міокардиту:
- А) Прискорення ШЗЕ
 - В) Нейтрофільний лейкоцитоз
 - С) Диспротеїнемія, поява СРБ, збільшення вмісту сіалових кислот
 - Д) Гіперферментемія
 - Е) Антиміокардіальні антитіла, підвищення рівня імуноглобулінів
 - Ф) *Все перелічене
8. Найчастіше міокардит є наслідком:
- А) Впливу фізичних та хімічних факторів
 - В) Впливу спадкових факторів
 - С) Токсико-алергічних факторів
 - Д) *Інфекційних факторів
 - Е) Аутоімунного ураження.
9. З якою частотою висівається при інфекційному ендокардиті стафілокок?
- А) 80-90%
 - В) 60-70%
 - С) 40-50%
 - Д) 20-30%
 - Е) 10-15%.
10. Осідання збудника на клапанах серця перш за все призводить до:
- А) Формування вади серця
 - В) ТромбоеMBOLічних ускладнень
 - С) Недостатності кровообігу
 - Д) Гіперглікемії
 - Е) Недостатності коронарного кровообігу.
11. Що підтверджує діагноз інфекційного ендокардиту?
- А) Гіпохромна анемія
 - В) Лейкопенія
 - С) Збільшення вмісту альфа-2-глобулінів
 - Д) Виділення збудника з крові
 - Е) Виділення збудника з сечі.
12. Найчастіший збудник гострого інфекційного ендокардиту:
- А) Гонококи
 - В) Стрептококи групи А
 - С) Пневмококи
 - Д) Золотистий стафілокок

- Е) Віруси.
13. Яка з перерахованих лабораторних ознак найчастіше зустрічається при інфекційному ендокардиті?
- А) Високі титри антигіалуронідази та анти-О-стрептолізину
 - В) Анемія
 - С) Протеїнурія
 - Д) Підвищення ШЗЕ
 - Е) Ревматоїдний фактор.
14. Причинами перикардиту є все перелічене, крім:
- А) *Аскаридоз
 - В) Туберкульоз
 - С) Бактеріальна інфекція
 - Д) Дифузні захворювання сполучної тканини
 - Е) Алергічні захворювання.
15. Найбільш достовірний метод діагностики ексудативного перикардиту:
- А) Електрокардіографія
 - В) Ехокардіографія
 - С) Рентгенологічний
 - Д) Загальний аналіз крові
 - Е) Фонокардіографія.
16. Назовіть фракцію ліпідів, яка відноситься до позитивного холестерину:
- А) ЗХС
 - В) ХСЛПНЩ
 - С) *ХСЛПВЩ
 - Д) ТГ
 - Е) Хіломікрони.
17. Для ІА типу дисліпідемії характерно:
- А) Підвищення ЗХС, ХЛПВЩ
 - В) 2.* Підвищення ХСЛПНЩ
 - С) Зниження ТГ
 - Д) Підвищення ТГ та ЛПНЩ.
18. Для ІБ типу дисліпідемії характерно:
- А) Підвищення ЗХС, ХЛПВЩ
 - В) Підвищення ХСЛПНЩ
 - С) Зниження ТГ
 - Д) *Підвищення ТГ та ЛПНЩ.
19. Для ІV типу дисліпідемії характерно:
- а) Підвищення ЗХС, ХЛПВЩ
 - б) Підвищення ХСЛПНЩ
 - с) Зниження ТГ
 - д) *Підвищення ТГ.

Клінічна оцінка лабораторних досліджень при хворобах серцево-судинної системи. Обґрунтування лабораторного діагнозу при різних формах ІХС, атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, запальних хворобах серця, серцевій недостатності

Хронічні форми ІХС

Лабораторний діагноз:

- о визначення метаболічних порушень, які впливають на перебіг захворювання – ліпідограма, глюкоза крові натще, загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну);
- о функціональний стан нирок при АГ, ЦД та печінки (прийом статинів);
- о активність компоненту запалення судин - С-реактивний протеїн;
- о стан коагуляції, анти коагуляції – контроль лікування
- о диференційний діагноз - маркери некрозу при підозрі на ГКС
- о Основними методами дослідження при ХІХС є інструментальні методи, а лабораторні мають додаткове значення.

Зміни в лабораторних дослідженнях

Загальний аналіз крові – без змін, але наявність супутньої анемії погіршує перебіг захворювання, а підвищення еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів – поліцетимія може бути причиною вторинної стенокардії. Прийом аспірину може супроводжуватися наявністю тромбоцитопенії.

Ліпідограма – у більшості хворих має зміни у зв'язку з наявністю атеросклероза, дисліпідемія за типами ІА, ІВ, ІV типів. Рівень ліпідів визначають перед початком ліпідознижуючої терапії, після початку лікування, або зміни дози контроль через 8 (+4) тижнів до досягнення цільового рівня. Після досягнення цільового рівня - рівень ліпідів визначають щорічно.

Глюкоза крові та інші показники глюко-метаболічних розладів пов'язані з наявністю важливого та частого супутнього захворювання – цукрового діабету.

ШКФ, рівень креатиніну потребують визначення за наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ураження судин нирок у зв'язку з атеросклерозом ниркових артерій. Порушення функції нирок впливає на перебіг захворювання, вибір призначаємих ліків та їх дозування.

Трансамінази крові – контроль за призначенням статинів. Печінкові ферменти (АлаТ) визначають перед початком лікування, через 8 тижнів після початку лікування або після підвищення дози препарату, потім щорічно, якщо рівень печінкових ферментів не підвищується більше ніж у 3 рази. Якщо рівень ферментів починає зростати, але менше ніж у 3 рази необхідно продовжити терапію та повторити аналізи через 4-6 тижнів. Якщо зростання АлаТ більше ніж у 3 рази припинити прийом статинів або зменшити дозу та повторити аналіз на печінкові ферменти через 4-6 тижнів. Обережне відновлення терапії після нормалізації рівня АлаТ.

Коагулограма входить до протоколу обстеження хворого з ІХС, але мають значення деякі показники для контролю лікування. В коагулограмі ча-

стіше спостерігається схильність до гіперкоагуляції за рахунок підвищення активності показників згортаючої системи та зниження активності протизгортаючої системи. При призначенні непрямих антикоагулянтів ведеться контроль за МНО, протромбіновим індексом, цільове значення МНО – 2,5-3,0, а ППІ – 50-55%.

С-реактивний протеїн. В останні роки значну роль в формуванні ІХС та її ускладнень має процес запалення. Про виразність реакції запалення можна судити по рівню білків гострої фази, таких як фібриноген, С-реактивний протеїн. Визначено, що підвищення їх концентрації в сироватці крові відображає високу активність запалення в атеросклеротичній бляшці і супроводжується ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

Ризик судинних ускладнень в залежності від концентрації С-РБ

<i>Діапазон концентрації С-РБ, мг/л</i>	<i>Ризик судинних ускладнень</i>
0,1-0,7	немає
0,8-1,1	мінімальний
1,2-1,9	низький
2,0-3,9	помірний
> 4,0	високий

При оцінюванні цього показника у хворих атеросклерозом виключити такі причини підвищення С-РБ як запалення, інфекцію, аутоімунні показники.

Гострий коронарний синдром

Лабораторний діагноз:

- o Діагностика інфаркту міокарда за рівнем маркерів ушкодження
- o Реакція на некроз, запальні ускладнення – загальний аналіз крові
- o Метаболічні порушення в організмі (кислотно-лужний стан, рівень оксигенації, глюкоза крові)
- o Функціональний стан органів (нирки, печінка, гемоглобін)

Маркери ушкодження серця

У визначенні діагнозу ІМ на першому місці значаться біохімічні маркери ушкодження.

Для розпізнавання інфаркту міокарда потрібно визначити кардіологічні маркери, із яких на першому місці – тропоніни (Т, І). Підвищення тропоніну крові дозволяє встановити діагноз інфаркту міокарда.

Прогностичне значення маркерів ушкодження міокарду.

- o У хворих з підвищеним рівнем тропонінів прогноз короткостроковий та довгостроковий менш сприятливий в порівнянні з хворими, які не мають такого підвищення.
- o Ризик нових коронарних дій корелює зі ступенем підвищення тропоніну.
- o Підвищення ризику, яке пов'язане з високим рівнем тропонінів, не залежить від інших факторів ризику.

- о Виявлення хворих з підвищеним вмістом тропонінів має значення для вибору методу лікування.

Діагностичні маркери ушкодження серця при інфаркті міокарду

Маркер	Початок підйому, години	Пік, години	Повернення до норми, доба	Нормальні показники, нг/мл
Міоглобін	2-4	6-8	1	50-85
МВ фракція КФК	3-5	12-15	1,5-3	0-24 мЕ/л
Тропонін І	4,5-6,5	12-48	4-7 (14)	0-0,5 нг/мл
Тропонін Т	4,5-6,5	12-48	7-14	0-0,1 мкг/л

Чутливість виявлення ушкоджень міокарда

Показник	Величина ураження
Біохімічні маркери (тропонін)	< 1 г некротичної маси
Сцинтиграфія (порушення перфузії)	> 10 г некротичної маси
ЕхоКГ (порушення рухомості)	> 20% серцевої стінки

Кардіо-детект (с-ПСЖК) – новий кардіоспецифічний маркер діагностики ІМ. FАВР-серцевий протеїн, який зв'язує жирну кислоту. Його підвищення спостерігається вже через 20 хв після розвитку ІМ і зберігається підвищеним до 6-8 годин. Тест потребує декілька крапель капілярної або венозної крові.

Інші лабораторні маркери ураження серця

Маркер	Початок підйому, години	Пік, години	Повернення до норми, доба	Нормальні показники
ЛДГ ₁	12-24	24-72	7-14	(15-25)% загальний ЛДГ (240-480 мЕ/л)
АсАТ	8-12	24-48	3-5	0,1-0,45 мкмоль/мл

Загальний аналіз крові. При інфаркті міокарду через декілька годин починає з'являтися лейкоцитоз, який найбільш виражений через 2-4 доби і триває 5-7 днів. Кількість лейкоцитів у 1 мм³ збільшується до 12000-15000, спостерігається зсув формули вліво. Вважається, що лейкоцитоз виникає у відповідь на стрес і некроз кардіоміоцитів. Якщо лейкоцитоз зберігається більше тижня, це може свідчити про розвиток супутньої інфекції, тромбендокардиту, раннього синдрому Дресслера. Визначається також лімфопенія та анеозінофілія.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) найчастіше підвищується з 3-4 доби після розвитку інфаркту міокарда і може зберігатися до 10-14 дня, іноді декілька тижнів.

Глюкоза крові – стресове підвищення – декілька днів, а у хворих з цукровим діабетом – погіршення показників.

C-реактивний протеїн. У хворих з ГКС без підйому ST рівень C-реактивного протеїну в крові $\geq 1,55$ мг/л відповідає позитивній реакції на тропоніни і летальність на протязі 2 тижнів збільшується з 0,4% до 9,1%.

Гіпертонічна хвороба

Лабораторний діагноз:

- о Стадія захворювання за рівнем ураження нирок (мікроальбумінурія, креатинін, ШКФ),
- о Діагностика вторинних АГ (калій, ренін, АКТГ, катехоламіни та інші гормони);
- о Порушення ліпідного обміну

Зміни у лабораторних дослідженнях

Мікроальбумінурія (МАУ) у хворих на АГ. як з ЦД так без нього, є передвісником серцево- судинних ускладнень. Мікроальбумінурія може бути визначена як у пробах сечі як безпосередньо, так і в співвідношенні до концентрації креатиніну в сечі. Класичні тест- мужки визначають альбумінурію ≥ 300 мг/г креатиніну, а спеціальні експрес-проби для визначення мікроальбумінурії - ≥ 30 мг/г креатиніну.

МАУ – це втрата незначної кількості альбуміну з сечею. Серед хворих на АГ кожне збільшення співвідношення альбумін/креатинін у 10 разів приводило до відповідного збільшення ризику кардіоваскулярних подій на 57%, серцево-судинної смертності на 90%, загальної смертності на 75%, церебральних інсультів на 51%, інфарктів міокарда на 45%. Наявність мінімальної кількості альбуміну в сечі свідчить про специфічні порушення мембрани клубочків нирок та є відображенням ендотеліальної дисфункції. Серед хворих на АГ МАУ виявляється від 16 до 30%, що залежить від наявності абдомінального ожиріння, контролю АТ та глікемії.

АГ I стадії – симптоми ураження нирок відсутні.

АГ II стадії – критеріями ураження нирок є наявність мікроальбумінурії (30-300 мг/добу, відношення альбумін/креатинін Ч – ≥ 22 мг/г або $\geq 2,5$ мг/ммоль, Ж – ≥ 31 мг/г або $\geq 3,5$ мг/ммоль), незначне підвищення рівню креатиніну у чоловіків – 115-133 мкмоль/л або 1,3-1,5 мг/дл, у жінок 107-124 мкмоль/л або 1,2-1,4 мг/дл.

АГ III стадії – протеїнурія збільшується (> 300 мг/добу), спостерігається зростання креатиніну Ч – > 133 мкмоль/л, Ж – > 124 мкмоль/л (Ч – $> 1,5$ мг/дл, Ж – $> 1,4$ мг/дл). Особливо уважно треба слідкувати за показниками у хворих на цукровий діабет

Рівень клубочкової фільтрації, а також наявність білка в сечі необхідно визначати всім пацієнтам.

Загальний аналіз крові. У багатьох хворих з АГ спостерігається схильність до збільшення вмісту еритроцитів, гемоглобіну і показників гематокри-ту, яка зумовлена гемоконцентрацією і фактором адаптації до гіпоксії.

При злоякісному перебігу АГ і наявності ниркової недостатності з'являється анемія.

Ліпідограма, цукор крові, електроліти дозволяють виявити фактори ризику та особливості порушень метаболізму у хворого з АГ

Диференційний діагноз при АГ

Діагностика вторинних артеріальних гіпертензій

Дослідження для виключення наявності *паренхіматозних захворювань нирок*:

- о визначення добової протеїнурії (при можливості альбумінурії);
- о аналіз сечі за Зимницьким/Нечипоренком;
- о кліренс креатині ну або ШКФ;

У разі припущення наявності **хронічного пієлонефриту**: аналіз сечі за Нечипоренком, активні лейкоцити; визначення мікробного числа в сечі та чутливості мікрофлори до антибіотиків.

Для виключення ендокринних гіпертензій:

феохромоцитоми:

- о визначення екскреції з сечею адреналіну, норадреналіну (більше 200 мкг/добу), ванілін-мигдалевої кислоти в добовій сечі (в нормі – немає, а при феохромоцитомі – до 10 мкг/добу). Якщо рівень гормонів підвищений, то візуалізують пухлину;

синдрому Кона:

- о електроліти крові – виявлення гіпокаліємії (скринінг-тест);
- о визначення реніну та альдостерону в периферійній крові до та після хо-діння тривалістю 4 год – підвищення рівню альдостерону крові, відно-шення альдостерон (нг/дл)/ренін (нг/мл) > 50;
- о проба з навантаженням сіллю та/або каптоприлом після виявлення гормо-нальних порушень;

синдрому Кушинга:

- о визначення екскреції кортизолу в добовій сечі, перевищення індексу сек-реції кортизолу > 110 нг/мл/40 мкг);
- о дводобовий дексаметазоновий тест – препарат призначають по 0,5 мг ко-жні 6 годин або 1 раз на ніч – 23⁰⁰ 1 мг, якщо при дводобовому тесті екск-реція кортизолу з добової сечі складає > 27 нмоль (10 мкг) або концентра-ція кортизолу в плазмі перевищує 140 нмоль/л (5 мкг/дл) діагностують си-ндром Кушинга;

акромегалії:

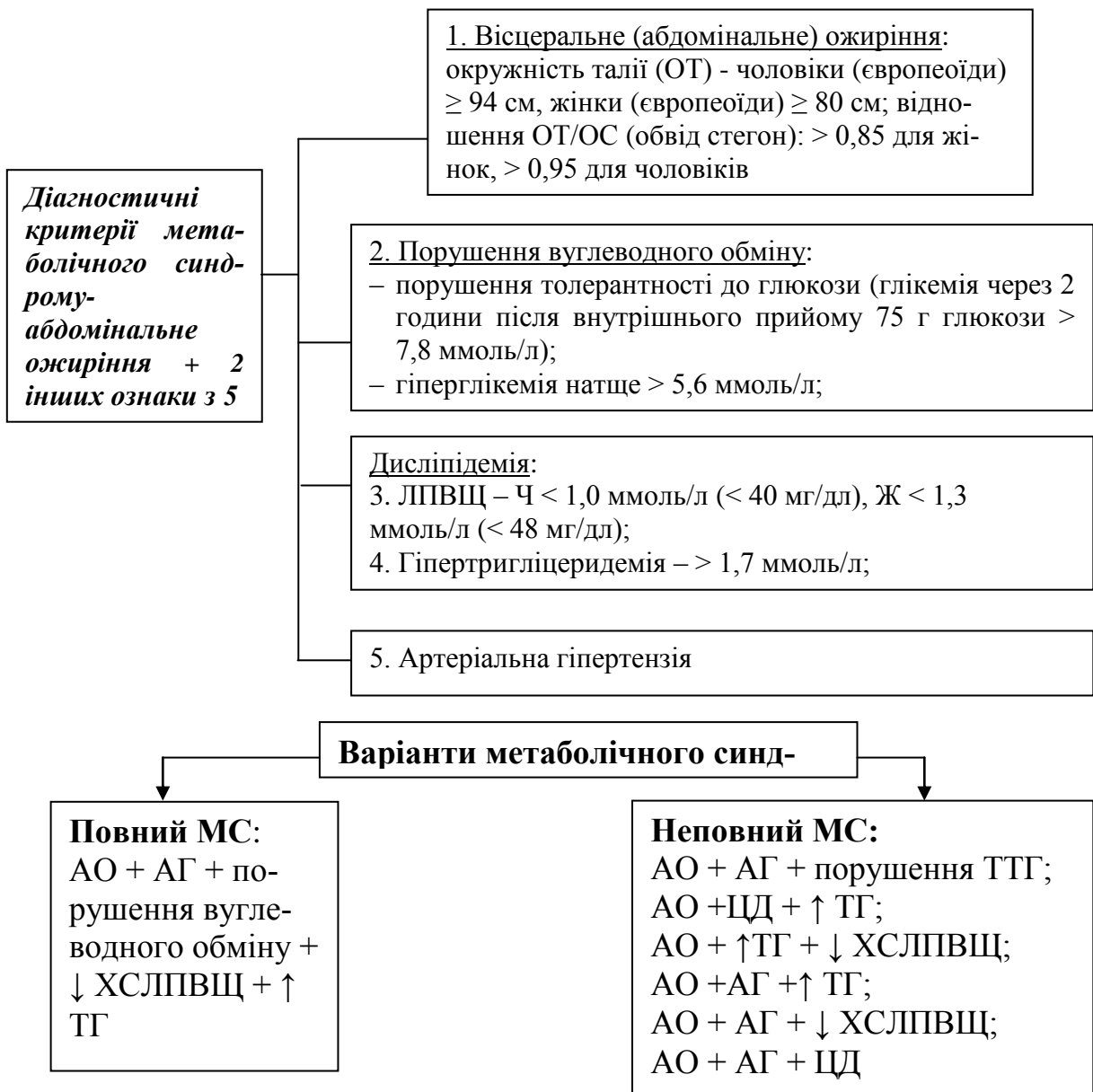
- о СТГ-інгібуючий глюкозний тест; визначення рівня інсуліноподібного фа-ктору росту; КТ, МРТ – для візуалізації гіпофіза та наявності пухлин.

Метаболічний синдром

Метаболічний синдром – це комплекс порушень вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів, інсулінорезистентності, ожиріння та артеріальної гіпертензії, які патогенетично зв'язані між собою.

МС за IDF 2005

Фактор ризику	Показник
Абдомінальне ожиріння	Окружність талії: Ч > 94 см; Ж > 80 см
+ дві будь-які ознаки	
ТГ (або факт лікування порушень)	> 1,7 ммоль/л
ХСЛПВЦ	Ч < 1,03 ммоль/л Ж < 1,29 ммоль/л
АГ (або факт лікування АГ)	АГ \geq 130/85 мм рт.ст.
Рівень глюкози натще	> 5,6 ммоль/л



Серцева недостатність

Лабораторний діагноз

- o Діагностика СН (натрій-уретичний пептид)
- o Метаболічні порушення на тлі СН та прийому ліків (електроліти, сечова кислота, рівень альбуміну, кислотно-лужний стан)
- o Стан функції нирок та печінки, наявність анемії
- o Стан функції ендокринних органів, особливо щитоподібної залози
- o Стан системи коагуляції

Найбільш типові лабораторні відхилення при СН

Аномалія	Можливі причини	Інтерпретація/алгоритм реагування
Виражена ниркова дисфункція (ШКФ менше 60 мл/хв./м ² , креатинін більше 150 мкмоль/л)	Хвороба нирок Прийом ІАПФ/БРА, АМР Застій у великому колі кровообігу дегідратація Прийом НПЗЗ, інших нефротоксичних засобів	Обчислити ШКФ Розглянути доцільність зниження дози ІАПФ/БРА або АМР Перевірити К ⁺ плазми Скорегувати волемічний статус Переглянути медикаментозне лікування
Гіпокаліємія (менше 3,5 ммоль/л)	Інтенсивна діуретична терапія Гіперальдостеронізм	Підвищений ризик аритмій Призначення або збільшення дози АМР, Інфузії хлориду натрію
Гіперкаліємія (більше 5,5 ммоль/л)	Ниркова недостатність Прийом ІАПФ/БРА, АМР препаратів калію	Ризик виникнення брадиаритмій Відміна або зменшення доз ІАПФ/БРА), АМР Відміна препаратів калію Перевірити креатинін плазми
Гіпонатріємія (більше 135 ммоль/л)	Тяжка некомпенсована СН Інтенсивна діуретична терапія (особливо тіазидами)	Розглянути можливість ультрафільтрації крові Розглянути можливість зниження доз діуретиків
Гіперурикемія (більше 500 мкмоль/л)	Тяжка СН Прийом високих доз діуретинів	Аллопуринол Зменшити дози діуретинів, якщо це можливо

	Подагра Злоякісні новоутворення	
Підвищення тропоніну	ІМ, тривала ішемія, міокардит, сепсис, ниркова недостатність, ТЕЛА, тяжка ХСН	Диференційна діагностика Розглянути можливість проведення коронароангіографії
Підвищення печінкових ферментів	Застій у печінці Захворювання печінки Побічна дія ліків	Лікування некомпенсованої СН Діагностичні заходи Оцінити медикаментозну терапію
Підвищення або зниження тиреоїдних гормонів	Хвороби щитовидної залози Прийом аміодарону	Відповідне лікування Відміна амодарону
МНО більше 3,5	Передозування непрямих АК Погіршення функції печінки під час прийому непрямих АК Взаємодія АК з іншими медикаментами	Корекція дози або відміна непрямих АК Печінкові тести в динаміці Проаналізувати структуру фармакотерапії
Анемія (Hb менше 120 г/л у жінок, менше 130 г/л у чоловіків)	Некомпенсована СН, гемодилуція Дефіцит надходження або засвоєння заліза Ниркова недостатність Злоякісні новоутворення	Діагностика Медикаментозна корекція анемії
Низький рівень альбуміну плазми	Недостатнє харчування Кахексія Значна протеїнурія	Нутритивна підтримка Лікування ХСН Розглянути безпечність інфузії альбуміну

Натрійуретичні пептиди (НП)

Визначення в плазмі крові концентрацій натрійуретичних пептидів або їх попередників, особливо мозкового натрійуретичного пептиду допомагає в діагностиці СН. Низька чи нормальна концентрація пептидів у непролікованого хворого свідчить про малоїмовірність СН як причини виявлених симптомів. МНП має значну прогностичну цінність, хоча необхідне подальше проведення досліджень для оцінки їх ролі в моніторингу ефективності лікування

Загальний аналіз крові (еритроцити, Hb) – для виявлення наявності анемії, яка сприяє прогресуванню СН; кількості лейкоцитів – запальні причини або ускладнення; тромбоцитів – контроль лікування.

Загальний аналіз сечі – застійні зміни в нирках (протеїнурія, мікрогематурія, циліндрурія).

Електроліти K^+ , Na^+ , плазма, креатинін плазми, сечова кислота – для вибору препаратів і контролю лікування.

Печінкові проби – підвищення трансаміназ, білірубіну, тимолової проби, внаслідок застійних явищ в печінці, або погіршення цих показників за наявності захворювань печінки.

Глюкоза крові – корекція цукрового діабету.

Гормони щитовидної залози (за показаннями) – пошук причини СН.

Запальні хвороби серця: міокардити, перикардити, ендокардити

Лабораторний діагноз:

- о Критерії запалення та його активність: маркери запалення в загальному аналізі крові, протеїнограмі, СРП;
- о Наявність імунологічних змін -імунологічне дослідження: специфічні тести з антигенами тканин серця;
- о Етіологія захворювання - бактеріологічне дослідження: на підтвердження збудника запального процесу.

Методи дослідження хворих із запальними захворюваннями серця: загальний аналіз крові; протеїнограма; ревмопроби; кардіотропні ферменти (ЛДГ, МВ КФК, тропоніни) – міокардит; імунологічні дослідження; посів крові на стерильність (при ІЕ); загальний аналіз сечі; ЕКГ; ЕхоКГ; рентгенологічне дослідження серця; радіоізотопна сцинтиграфія (міокардити); магнітно-резонансна томографія (за показаннями); ендоміокардіальна біопсія (міокардити).

Діагностичні критерії лабораторно-інструментальної діагностики запальних уражень серця:

- о ЕКГ: різноманітні зміни збудження, провідності, реполяризації;
- о рентгенологічне обстеження: неспецифічне збільшення розмірів серця, а у разі перикардитів або вад серця мають місце характерні ознаки;
- о ЕхоКГ: збільшення всіх або окремих камер серця, можлива наявність вальвуліту або вегетації у випадках інфекційного ендокардиту, органічні зміни з боку клапанів при ревматизмі, наявність рідини при перикардитах, зниження скоротливої функції серця;
- о маркери запалення в загальному аналізі крові, протеїнограмі, ревмопробах;
- о імунологічне дослідження: специфічні тести з антигенами тканин серця;
- о бактеріологічне дослідження: на підтвердження збудника запального процесу.

Міокардити

Лабораторний діагноз:

- о виявлення ознак запалення (підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, СРП)
- о ознаки імунологічної перебудови

- о наявність ураження міокарду (підвищення рівнів тропоніну, МВ-КФК)
- о етіологія захворювання - серологічні, культуральні методи.
- о - ознаки поліорганної недостатності (підвищення АсаТ, АЛаТ, креатиніну)
- о - метаболічний ацидоз – порушення перфузії

Результати лабораторних досліджень при міокардитах

- о у гострій стадії захворювання обов'язковим є виявлення збудника або доказ попередньої інфекції за допомогою лабораторних досліджень;
- о у випадку вірусної етіології захворювання в першій фазі для верифікації діагнозу варто проводити вірусологічне дослідження. Звичайно використовується визначення титрів віруснейтралізуючих антитіл (імуноглобулінів класів G й M у плазмі, а також полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) і гібридизація *in situ*;
- о загальний аналіз крові – діагностичне значення невелике, так підвищення ШЗЕ спостерігається у 60% хворих, незначний лейкоцитоз з збільшенням нейтрофілів чи лімфоцитів – у 25%, нейтропенія при вірусній етіології. При паразитарних захворюваннях визначається еозинофілія;
- о маркери ушкодження міокарду: – ↑МВКФК, ↑ ЛДГ, ЛДГ₁/ЛДГ₂ > 1, ↑ тропонінів;
- о маркери запалення – підвищення С-реактивного протеїну;
- о імунологічні дослідження: – ознаки імунологічної перебудови:
- о істотне підвищення в сироватці крові концентрації імуноглобулінів;
- о підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів;
- о сенсibiliзація лімфоцитів до антигену міокарда (в реакції гальмування міграції лейкоцитів);
- о зміни показників спонтанної деградації базофільних гранулоцитів;
- о збільшення співвідношення Т-лімфоцитів – хелперів та супресорів;
- о підвищення експресії маркерів ранньої активації – антигенів CD₂₅ і CD7 та пізнього активаційного маркеру HLA-DR (антигенів гістосумісності II класу);
- о підвищення титрів антитіл до мембран кардіоміоцитів, титру противірусних антитіл;
- о діагностика вірусної інфекції (метод культивування вірусу, реакція полімеризації ланцюгів вірусної ДНК, виявлення антигенів).

Етіологічна діагностика

При обстеженні хворих на міокардит важливо визначити його етіологію. Запалення в серцевому м'язі може бути ускладненням любого інфекційного процесу, тому при зборі анамнезу необхідно уточнити перенесені захворювання. Діагностичний пошук пропонується проводити по наступним напрямкам:

- дослідження крові на наявність антигенів та специфічних антитіл як гострих так і хронічних інфекційних агентів;
- цілеспрямоване виявлення вогнищ хронічної інфекції.

Однак цінність виявлення інфекційних збудників та ознак перенесеної інфекції за допомогою серологічних та культуральних досліджень в діагностиці міокардитів обмежена. Це пов'язано, по-перше з тим, що ці аналізи свідчать про наявність інфекції, але не дозволяють верифікувати уражений орган. Крім того, навіть наявність специфічного IgM не завжди вказує на гостру інфекцію, наприклад, при ентеровірусних інфекціях він може спостерігатися пізніше та більше. Хибно-негативні результати серологічного дослідження також можливі при імунодефіцитах.

Крім мікробіологічного обстеження необхідно проводити виявлення вогнищ хронічної інфекції (тонзиліт, гайморит, глибокий карієс, періодонтит, аднексит, простатит та ін. як при первинному огляді, так і при додатковому обстеженні, для чого доцільно направляти до спеціалістів – стоматолога, оториноларинголога, уролога, гінеколога.

Враховуючи можливість неінфекційної етіології (гіперсенситивний, токсичний мікардит), необхідно ретельно зібрати алергоанамнез, з'ясувати наявність медикаментозної непереносності, з'ясувати можливий вплив хімічних факторів, роботи з іонізуючим випромінюванням, експозицію токсинів тощо.

Перикардити

Лабораторний діагноз:

- о виявлення ознак запалення
- о етіологія захворювання за результатами дослідження перикардіальної рідини

Результати лабораторних досліджень

Гострий перикардит

Гострий перикардит найчастіше є результатом впливу бактеріальних, вірусних чинників, грибів, проявом захворювань сполучної тканини, метаболічних розладів, травм, перенесеного інфаркту міокарда або є ідіопатичним. Гострий перикардит може бути сухим, фібринозним або випітним, незалежно від етіології.

Сухий перикардит

Лабораторні дослідження – ознаки основного захворювання, може бути збільшення ШЗЕ, зсув лейкоцитарної формули вліво.

Ексудативний перикардит

Лабораторні дослідження: підвищення ШЗЕ та кількості лейкоцитів; зсув лейкоцитарної формули вліво; підвищення рівню α_2 глобулінів, фібриногену, гаптоглобіну.

Дослідження перикардіальної рідини дає можливість визначити етіологію захворювання.

При запаленні перикарду спостерігається: питома вага рідини складає 1,018-1,02 г/л; вміст білку перевищує 30 г/л; реакція Ривальта позитивна; серед лейкоцитів перевага нейтрофілів, якщо перикардит бактеріальної етіології, або лімфоцитів при туберкульозі.

При пухлинних перикардитах в ексудаті присутні атипові клітини.

При лімфогрануломатозі виявляються клітини Березовського-Штернберга.

При холестериновому випоті при мікроскопії визначаються кристали холестерину, детрит або окремі клітини жирового переродження.

При червоному вовчаку – LE клітини.

Для етіопатогенетичного визначення інфекції або новоутворення використовується полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) і гістохімічне дослідження.

Інфекційний ендокардити

Лабораторний діагноз:

- о виявлення ознак запалення
- о етіологія захворювання за результатами посіву крові
- о ознаки ураження органів – нирки, кров, печінка
- о зміни імунного статусу

Результати лабораторних досліджень при ІЕ

Посів крові на стерильність – один з основних методів верифікації діагнозу ІЕ.

Стандартні методики культури крові.

Слід взяти три культури крові або більше, незалежно від температури тіла, з інтервалами принаймні 1 година. Якщо пацієнт отримував антибіотики протягом короткого часу, слід почекати, якщо це можливо, три дні, а потім після припинення терапії антибіотиками взяти нові культури крові. Після тривалої антибіотикотерапії аналіз культури крові потрібно здійснювати через 6-7 днів.

Аналіз однієї культури крові здійснюють для аеробних і анаеробних бактерій. Для цього беруть дві ємності з 50 мл речовини і до кожної додають якнайменше 5-10 мл венозної крові.

Культуро-негативний ендокардит

Найчастішою причиною ендокардиту з негативним аналізом культури є попередня антибіотикотерапія. При використанні традиційних систем культури крові потрібні довші інкубаційні періоди (понад 6 днів), якщо є підозра на наявність організмів: *Propionibacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Brucella Abiotrophia spp.*, або *Campylobacter spp.*

Цінність серологічного дослідження доведена для ІЕ, викликаного *Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetti*. Використання реакції ланцюга полімерази широкого спектра забезпечує суттєві нові можливості виявлення організмів, які складно висіяти, і навіть померлих бактерій.

Загальний аналіз крові – гіпо- або нормохромна анемія, при прогресуванні її – анізоцитоз, пойкилоцитоз, частіше лейкопенія, а при ускладненнях – лейкоцитоз із зсувом вліво, моноцитоз, збільшення до високих показників ШЗЕ.

Аналіз сечі – мікрогематурія, протеїнурія, циліндрурія (особливо зернисті).

Функціональні проби нирок – зниження показників питомої ваги сечі за Зимницьким, зниження клубочкової фільтрації, підвищення креатиніну, сечовини в крові.

Протеїнограма – зниження альбумінів, підвищення γ -глобулінів.

Ревмопроби – підвищення фібриногену та сіркомукоїду, наявність С-реактивного протеїну.

Печінкові проби – позитивні осадові проби (тимолова).

Імунологічні дослідження дозволяють виявити наступні відхилення:

- о наявність ревматоїдного та антиглобулінового факторів;
- о збільшення кількості циркулюючих імунних компонентів;
- о поліклональну гіперімуноглобулінемію з підвищенням рівню IgM, G;
- о імунокомплексні депозити в нирках, міокарді, судинах;
- о утворення проти тканинних антитіл;
- о пригнічення Т-системи лімфоцитів.

Теми самостійної роботи

Обґрунтування лабораторного діагнозу при метаболічних та первинних морфологічних кардіоміопатіях.

Завдання

Задача 1

У чоловіка 48 років при профілактичному огляді: АТ 140/90. зріст 180, маса тіла 100 кг, палить 1 пачку сигарет на добу, ліпідограма – ХС 8,0 ммоль/л, ЛПНЩ 4,8 ммоль/л, ЛПВЩ 0,8 ммоль/л, ТГ 5,6 ммоль/л.

Питання:

1. Найдіть відхилення у показниках ліпідограми та вкажіть належні показники.
2. Визначте тип дисліпідемії.
3. Проведіть стратифікацію ризику за шкалою SCORE.

Задача 2

У хворого на ІХС, який переніс інфаркт міокарда, на тлі прийому препаратів для зниження холестерину (статинів) показники ліпідограми наступні: ХС 5,0 ммоль/л, ЛПНЩ 3,0 ммоль/л, ЛПВЩ 1,2 ммоль/л, ТГ 1,7 ммоль/л. Пацієнт також приймає аспірин у дозі 100 мг.

Питання

1. Чи відповідають показники ліпідограми цільовим значенням ліпідів? Якщо – ні, то якими вони повинні бути?
2. Чи необхідно проводити контроль коагулограми на тлі прийому аспірину, обґрунтувати.

Задача 3

У хворого з ІХС виник напад болю за грудниною тривалістю понад 20 хвилин, прийом нітрогліцерину тільки зменшив інтенсивність болю. Було викликано ШД, на ЕКГ без змін, але лікар госпіталізував хворого у лікарню з

підозрою на ГКС для уточнення діагнозу. З моменту нападу пройшло 3 години

Питання

1. Яке основне лабораторне дослідження необхідно провести для визначення ІМ?

2. Скласти алгоритм динаміки лабораторних досліджень в залежності від отримання позитивної чи негативної відповіді?

Задача 4

У пацієнта 50 років, який раніше вважав себе здоровим останні місяці з'явилася ядуха під час ходи у звичайному темпі протягом останніх 3 місяців, має залишкову вагу, курить. Звернувся до лікаря. АТ 130/80 мм рт.ст., ритм правильний, на ЕКГ – норма, рентгенографія органів грудної клітки – емфізема легень. Лікар зробив висновок, що задишка обумовлена палінням та розвитком ХОЗЛ, але пацієнт був не згоден і казав, що це – серце, тому що батько помер від ІМ.

Питання

1. Які лабораторні дослідження можуть вирішити проблему?

2. Які показники будуть свідчити про відсутність СН чи про її наявність?

Задача 5

Хворій 52 років з приводу фібриляції передсердь на тлі ІХС лікар призначив варфарин, через 2 тижні показник МНО склав 1,9.

Питання

1. Яке цільове значення показника повинно бути?

2. Як часто треба контролювати МНО?

3. Які ліки та харчові продукти можуть впливати на підвищення та зниження МНО?

Задача 6

У пацієнтки 48 років є надлишкова маса тіла (зріст 165 см, вага 95 кг), об'єм талії 100 см, АТ 130/80 мм рт.ст., глюкоза крові 6,2 ммоль/л натще у капілярній крові, ліпідограма: ХС – 6,0 ммоль/л, ЛПНЩ - 3,5 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,0 ммоль/л, ТГ - 4,5 ммоль/л.

Питання

1. За наявності метаболічного синдрому виділіть симптоми.

2. Доведіть, які цифри лабораторних показників повинні бути у хворої.

3. Які захворювання загрожують жінці?

4. Якими засобами це можна скорегувати?

Задача 7

У хворого 45 років з гіпертонічною хворобою, зріст 180 см, вага 82 кг, обвід талії 98 см, при проведенні обстежень отримані наступні результати:

Креатинін 135 мкмоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, ліпідограма: ХС-6,0 ммоль/л, ЛПНЩ -4,5 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,0ммоль/л, ТГ – 2,8 ммоль/л

Питання

1. Розрахуйте ШКФ.
2. Зробіть трактування ліпідограми.
3. Виділіть лабораторні синдроми уражень у хворого.

Задача 8

У хворої 48 років у зв'язку лихоманкою, збільшенням печінки та селезінки, появою шуму у серці ІЕ.

Питання

1. Як провести правильно посів крові (кількість проб, кількість крові, час та інтервали забору)?
2. Якщо ІЕ, асоційований з постійно негативним результатом посіву крові, яка повинна бути тактика?
3. Надайте можливі зміни у загальному аналізі крові, сечі, печінкових пробах.

Стандарти діагностики та лабораторні методи дослідження при хворобах нирок, урологічних захворюваннях та уrogenітальних інфекціях

Інфекції сечової системи та нирок

Інфекції сечової системи (ІСС) – наявність клінічних ознак запалення внаслідок бактеріальної колонізації сечової системи без визначення топіки ураження (нирки, сечовий міхур і/або уретра).

Класифікація інфекцій сечової системи

Гострі – цистит, пієлонефрит, без визначення топіки;

Хронічні – понад 3 місяця, цистит, пієлонефрит, без визначення топіки;

Ускладнені, неускладнені

Критерії не ускладнених та ускладнених ІСС

<i>Критерії</i>	<i>Неускладнені</i>	<i>Ускладнені</i>
Демографічні	Молоді не вагітні жінки	Чоловіки будь-якого віку та жінки похилого віку
Стан сечовивідних шляхів	Анатомічні та функціональні аномалії відсутні	Анатомічні та функціональні порушення
Інвазивні урологічні процедури	Немає	Цистоскопія, уретроскопія, катетеризація нирки та інші ендоеуретральні маніпуляції
Супутні захворювання	Відсутні	Сечокам'яна хвороба, кісти нирок, цукровий діабет, гіперплазія передміхурової залози та інші
Репродуктивний статус	Сексуальна активність жінки	Вагітні, постменопаузальний період
Збудники	Переважно один	Може бути мікстінфекція
Лікування	Амбулаторне	Стаціонарне

Інфекції сечових шляхів

Цистит – гострий або хронічний запальний процес лише слизового шару сечового міхура або слизового або підслизового та м'язового шарів відповідно.

Уретрит – запалення слизової оболонки сечовивідного каналу.

Безсимптомна бактеріурія – наявність мікроорганізмів у титрі у 10 тис. КУ в 1 мл сечі без наявності клінічних ознак захворювання.

Інфекції нирок

Гострий пієлонефрит – перший епізод ураження інтерстицію нирки бактеріальної етіології.

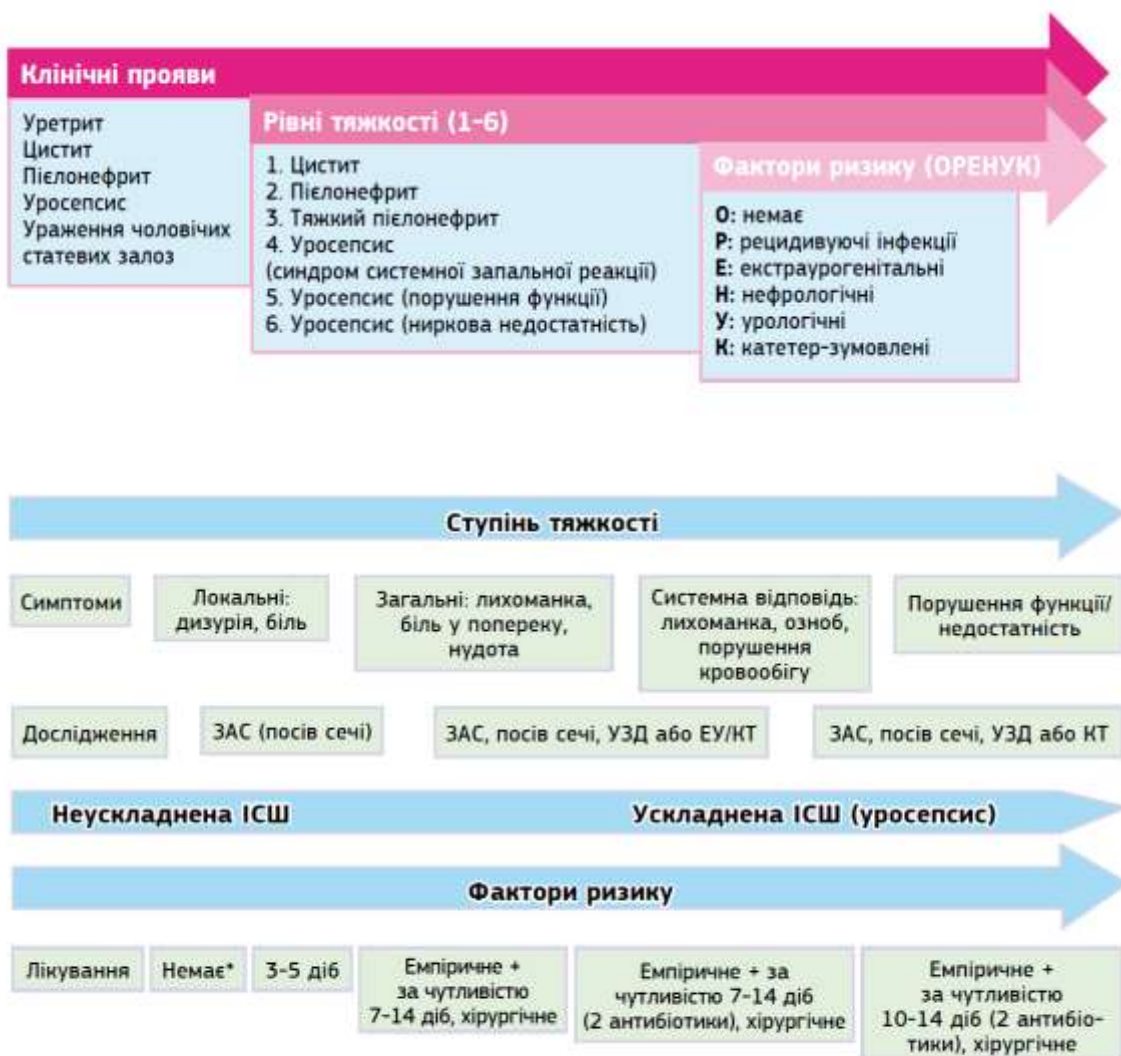
Хронічний пієлонефрит – інфекційно індуковане вогнищеве запалення інтерстицію нирок з формування осередків нефросклерозу, поступовому ураженню усіх структур нефрону.

Діагностика інфекції сечової системи

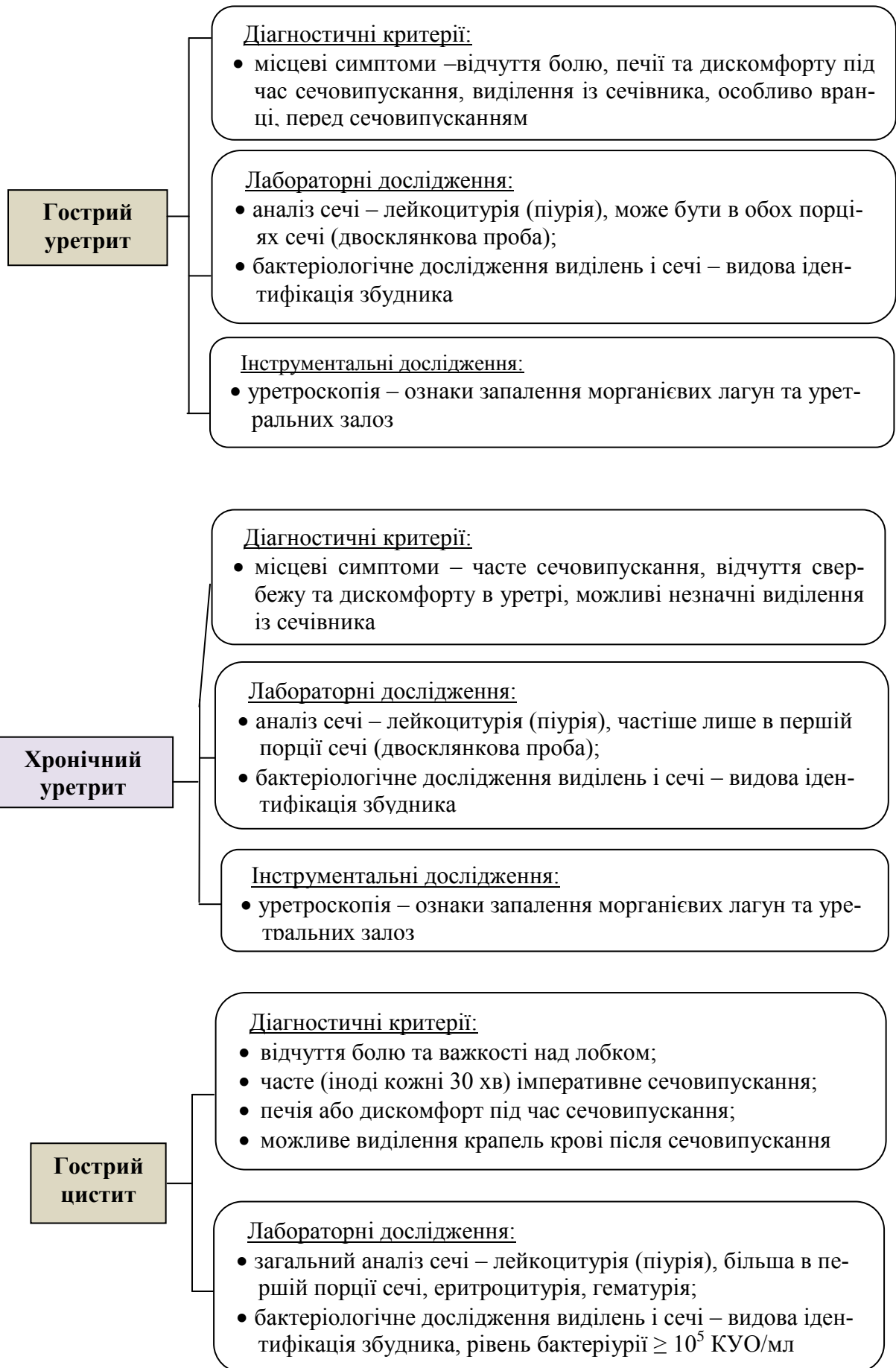
Таблиця 1. Критерії встановлення діагнозу інфекції сечовивідних шляхів відповідно до настанови Європейської асоціації урологів 2013 р. [2]

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання, біль над лоном, відсутність таких проявів протягом попередніх 4 тижнів	Лейкоцитурія ≥ 10 мм ³ ; КУО $\geq 10^3$ /мл
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, озноб, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та урологічних вад розвитку	Лейкоцитурія ≥ 10 мм ³ ; КУО $\geq 10^4$ /мл
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	Будь-які поєднання зазначених вище симптомів за наявності факторів ризику	Лейкоцитурія ≥ 10 мм ³ ; КУО $\geq 10^{4-5}$ /мл
Безсимптомна бактеріурія	Клінічні симптоми відсутні	Лейкоцитурія ≥ 10 мм ³ ; КУО $\geq 10^3$ /мл у 2 культурах, узятих з інтервалом > 24 годин
Рецидивуючі ІСШ (антибіотикопрофілактика)	Як мінімум 3 епізоди неускладненої ІСШ, підтвержені бактеріальними дослідженнями, протягом останніх 12 міс. Тільки для жіночої статі. Відсутність структурних або функціональних порушень	Лейкоцитурія ≥ 10 мм ³ ; КУО $< 10^4$ /мл

Примітки: КУО – колонієутворювальна одиниця; ІСШ – інфекція сечовивідних шляхів.



Примітки: ЗАС – загальний аналіз сечі; УЗД – ультразвукове дослідження; ЕУ – екскреторна урографія; КТ – комп'ютерна томографія; ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів;
*За винятком вагітності і підготовки до урологічної операції



Хронічний цистит

Діагностичні критерії:

- протягом 6 місяців спостерігають більше 2 загострень або 3 та більше загострень упродовж року;
- часте (іноді кожні 30 хв) імперативне сечовипускання;
- відчуття болю, печії або дискомфорту під час сечовипускання;

Лабораторні дослідження:

- загальний аналіз сечі: помірна лейкоцитурія; можлива еритроцитурія;
- бактеріологічне дослідження виділень і сечі – видова ідентифікація збудника, рівень бактеріурії $\geq 10^2$ - 10^7 КУО/мл

Безсимптомна бактеріурія

Діагностичні критерії:

- відсутність симптомів сечової інфекції;
- наявність ізольованої бактеріурії
- у жінок при визначенні одного і того ж штаму бактерій в кількості $\geq 10^5$ КОЕ/мл у двох послідовних аналізах сечі;
- у чоловіків при визначенні одного і того ж штаму бактерій в кількості $\geq 10^5$ КОЕ/мл в одному аналізі сечі;
- у жінок і чоловіків при отриманні сечі катетером в кількості $\geq 10^2$ КОЕ/мл

Гострий пієлонефрит

Діагностичні критерії:

- синдром інтоксикації – підвищення температури тіла до фебрильних цифр, артралгії, міалгії, головний біль, нудота;
- місцеві симптоми – біль та напруження м'язів у поперековій ділянці, дизурія, ніктурія, полакіурія, імперативне сечовипускання

Лабораторні дослідження:

- аналіз крові – лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво підвищення ШЗЕ;
- загальний аналіз сечі – лейкоцитурія (піурія), мінімальні або відсутні протеїнурія та еритроцитурія, бактеріурія $> 10^5$ КУО/мл

Інструментальні дослідження:

- УЗД – збільшення в об'ємі ураженої нирки, потовщення та зниження ехогенності паренхіми за рахунок її набряку



Стандарт обстеження при інфекціях сечової системи та нирок:

- скарги, анамнез, фізичні ознаки;
- загальний аналіз сечі в динаміці;
- аналіз сечі за Нечипоренком;
- бактеріологічне дослідження сечі;
- загальний аналіз крові;
- аналіз сечі за Зимницьким (при хронічних процесах);
- креатинін крові, ШКФ (при хронічних процесах);
- електроліти крові за показаннями;
- УЗД нирок та сечових шляхів;
- рентгенологічне дослідження за показаннями;
- уретроскопія, цистоскопія за показаннями.

Стандарти параклінічних досліджень при гострому та хронічному пієлонефритах

Обов'язкові лабораторні дослідження

Вид обстеження	На етапі діагностики та лікування	Примітки
загальний аналіз крові	На етапі діагностики та при контролі лікування	
біохімічний аналіз крові з протеїнограмою, визначенням рівню креатиніну та сечовини	На етапі діагностики та при контролі лікування	
загальний аналіз сечі	1 р/тиждень та при контролі лікування	1 р/міс у період профілактичного лікування
бактеріальне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків	До початку лікування, на 7-10 день, контроль	1 р/3міс у період профілактичного лікування
двостаканна проба	На етапі діагностики та при контролі лікування	
визначення добової екскреції білка	На етапі діагностики та при контролі лікування	
аналіз сечі за Нечипоренком	На етапі діагностики та при контролі лікування	
визначення продуктів деградації сполучної тканини (С-реактивний білок)	На етапі діагностики та при контролі лікування	
визначення продуктів деградації фібрину в сироватці крові	На етапі діагностики	
печінкові проби (АлАТ, АсАТ, білірубін і його фракції)	На етапі діагностики	
визначення рівня глюкози крові	На етапі діагностики	

Додаткові дослідження:

- o серологічні дослідження для визначення антитіл у складі Ig G, M до вірусів кору, ЦВМ, герпеса, тощо;
- o обстеження на TORCH-інфекцію;
- o лейкоцитарна формула сечі;
- o дослідження вмісту уратів, фосфатів, оксалатів у крові та їх екскреція з сечею;
- o пункційна біопсія нирки.

Характеристика методів діагностики

Метод дослідження	Чутливість	Специфічність	Прогностична цінність	Прагматичність	Безпечність	Доступність	Вартість	Вартість/ефективність
Загальний аналіз сечі	***	***	***	***	***	***	*	***
Добова протеїнурія	*	*	*	*	***	***	*	*
Проба за Нечипоренком	***	***	***	***	***	***	*	**
Лейкоцитарна формула сечі	***	**	**	***	***	**	*	**
Посів сечі на стерильність	***	*	**	***	***	**	**	**
Загальний аналіз крові	*	*	*	*	***	***	*	*
Визначення загального білку крові, холестерину, протеїнограма	*	**	**	**	**	**	*	**
Печінкові проби (АлТ, АсТ, білірубін і його фракції)	**	*	**	**	**	**	*	**
Коагулограма	*	*	*	**	**	**	*	*
Визначення рівня глюкози в крові	*			*	*	*	*	
Імунологічні дослідження крові з визначенням АСЛ-О, IgG, М, А, комплексу (С3-фракція), ЦК	*	*	*	*	**	*	**	*
Дослідження вмісту уратів, фосфатів, оксалатів	*	*			**	±	**	*
Визначення продуктів деградації сполучної тканини (С-реактивний білок)	*	*	*	***	**	*	**	**
Визначення продуктів деградації фібрину в сироватці крові	**	**	*	*	**	±	**	*
Вірусологічні дослідження для виявлення маркерів гепатиту В, С, дельта	**	***	***	***	***	±	***	***
Обстеження на TORCH-інфекцію	**	***	***	***	***	±	***	***
Серологічні дослідження для визначення антитіл у складі Ig G, М до вірусів кору, ЦМВ, герпеса, тощо)	**	***	***	***	***	±	***	***

Примітка: *** висока оцінка ;** задовільна оцінка; * низька оцінка (ціна); ± проблематична оцінка

Гострий дифузний гломерулонефрит (ГГН)

ГГН – гостра імунно-запальна хвороба нирок з переважним ураженням клубочків та залученням в патологічний процес всіх ниркових структур. За тривалістю захворювання до 12 тижнів, останнє визначають як ГГН, більше 12 тижнів – як хронічну форму захворювання.

Розрізняють наступні патогенетичні варіанти: імунокомплексний, “ма-лоіммунний”, обумовлений антитілами до гломерулярної базальної мембрани, обумовлений антигенною мімікрією.

Найчастіше ГГН – захворювання, яке виникає після інфекції кокової природи та супроводжується імунокомплексним ураженням нирок і характеризується проліферативно-ексудативними змінами в них.

Зміни в лабораторних дослідженнях залежать від клінічного варіанту ГГН: моносимптомного (сечовий синдром), розгорнутого (набряки, АГ, сечовий синдром, нефритичний синдром), наявності або відсутності нефротичного синдрому.

Гострий гломерулонефрит з ізольованим сечовим синдромом характеризується: протеїнурією, еритроцитурією, циліндрурією різного ступеню вираженості та відсутністю екстраренальних проявів захворювання.

Гострий гломерулонефрит з нефритичним синдромом характеризується: сечовим синдромом у вигляді протеїнурії, еритроцитурії, циліндрурії різного ступеню та наявності екстраренальних симптомів у вигляді набряків і/або АГ не рідко з минулими симптомами порушення азотовидільної функції нирок.

Гострий гломерулонефрит з НС характеризується: сечовим синдромом у вигляді протеїнурії $> 2,5$ г/л на добу, гіпопротеїнемією, гіперхолестеринемією, набряками.

Гострий гломерулонефрит з НС, еритроцитурією і/або АГ характеризується: сечовим синдромом у вигляді протеїнурії $> 2,5$ г/л на добу, гіпопротеїнемією, гіперхолестеринемією, еритроцитурією, набряками, гіпертензією.

Хронічний гломерулонефрит (ХГН)

ХГН – група захворювань різних за походженням та морфологічними змінами, для яких характерно переважне ураження клубочків, з наступним залученням всіх структур нефрону з переходом в нефросклероз, клінічним еквівалентом якого є ниркова недостатність.

Основні клініко-морфологічні форми ХГН: мезангіопроліферативний; мембранозний; мезангіокапілярний (мембранознопроліферативний); мінімальних змін клубочків.

Хронічний гломерулонефрит з сечовим синдромом – найчастіша форма захворювання, характеризується тільки сечовим синдромом: помірною протеїнурією, незначною гематурією, циліндрурією (гіалінові, зернисті).

Хронічний гломерулонефрит, гематурична форма, характеризується сечовим синдромом, переважно з еритроцитурією різного ступеня; можливі протеїнурія та циліндрурія; відсутністю екстраренальних проявів захворю-

вання. Морфологічні варіанти: ГН з мінімальними змінами, мезангіальний ГН з відкладанням IgM, мембранозний, мембранознопроліферативний (мезангіокапілярний), мезангіопрولیферативний.

Хронічний гломерулонефрит, нефротичний варіант характеризується сечовим синдромом з вираженою протеїнурією, зниженням діурезу, гіпопротеїнемією (до 30 г/л), гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією (до 26 ммоль/л), набряками. В залежності від глибини морфологічних змін протеїнурія має селективний або неселективний характер. При мікроскопії аналізу сечі виражена циліндрурія (гіалінові, зернисті, воскоподібні), краплі нейтрального жиру, лейкоцитурія. При розвитку ХНН вираженість НС зменшується. Морфологічні варіанти: мембранозний, мезангіопрولیферативний (мезангіокапілярний), мезангіокапілярний, фібропластичний.

Хронічний гломерулонефрит, змішана форма характеризується: сечовим синдромом у вигляді протеїнурії $> 2,5$ г/л на добу, еритроцитурією; гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією, набряками, АГ. Морфологічні варіанти: мембранозний, мембранознопроліферативний (мезангіокапілярний), мезангіокапілярний, мезангіопрولیферативний.

При переході ХГН в гіпертензивну стадію, незалежно від варіанту захворювання, з'являються симптоми, які пов'язані з підвищенням АТ (гіпертрофія ЛШ, ретинопатія). При варіанті з сечовим синдромом відмічається збільшення ступеня протеїнурії, а у хворих з НС – її зниження. З подальшим переходом в стадію ХНН розвиваються азотемія, анемія, порушується електролітний баланс, знижується ШКФ та здатність нирок до концентрації сечі.

Особливості клініки в залежності від морфологічного варіанту ХГН.

Мезангіопрولیферативний ГН – найчастіший варіант ГН, розвивається у чоловіків до 20 років. Клінічна картина супроводжується сечовим синдромом, головною ознакою якого є гематурія, при нормальному АТ та функції нирок, але в деяких випадках може бути нефротичний синдром та артеріальна гіпертензія. Варіантом мезангіопрولیферативного ГН є IgA-нефропатія.

Мезангіокапілярний ГН (мембранозно-проліферативний). Для клінічної картини характерні нефротичний синдром (30-57%) або виражені протеїнурія, гематурія, артеріальна гіпертензія (44%), за 5-10 років розвивається ХНН.

Для першого варіанту найбільш характерні нефритичний та нефротичний синдроми і рідше гіпертензія. Характерне стійке зниження в сироватці крові третьої фракції комплекменту.

Другий варіант – хвороба щільних депозитів – характеризується нефротичним або активним нефритичним синдромом, виявляється зниження вмісту IgA, IgC в сироватці крові в сполученні з гіпокомплементемією.

Третій варіант – змішаний – характеризується нефротичним та гіпертонічним синдромом, в сироватці крові зниження вмісту Ig всіх класів та гіпокомплементемія.

Четвертий варіант – глобулярний гломерулонефрит – в клінічній картині домінують змішаний та нефротичний типи, в сироватці крові визначається стійке зниження вмісту Ig всіх класів та гіпокомплементемія.

Мембранозний ГН – характеризується розвитком нефротичного синдрому, рідко спостерігається артеріальна гіпертензія.

Загальна характеристика гломерулонефритів

<i>Морфологічні форми</i>	<i>Можливі клінічні прояви</i>
1. Гострий гломерулонефрит = гострий дифузний генералізований ексудативно-проліферативний гломерулонефрит = гострий постстрептококовий гломерулонефрит	Гострий нефритичний синдром (набряки, АГ, протеїнурія, мікро- або макрогематурія, гостра ниркова недостатність)
2. Мезангіально-проліферативний гломерулонефрит	Ізольований сечовий синдром; АГ; НС (рідко)
3. Мембранозно-проліферативний гломерулонефрит	Нефритичний синдром з наступним розвитком НС; НС в дебюті
4. Екстракапілярний гломерулонефрит = швидко прогресуючий гломерулонефрит = гломерулонефрит з напівмісяцями = підгострий гломерулонефрит	ГНН; швидке прогресування з переходом в термінальну ниркову недостатність
5. Мембранозний гломерулонефрит = мембранозна нефропатія	НС
6. Ліпоїдний нефроз = “мінімальний нефрит” = хвороба малих ніжок пододцитів	НС
7. Фокально-сегментарний гломерулосклероз = фокально- (вогнищево-) сегментарний гіаліноз	НС
8. Фібропластичний гломерулонефрит	Перехід в ХНН
9. Некласифікуємий гломерулонефрит	Ізольований сечовий синдром; АГ; НС; ниркова недостатність

Швидко прогресуючий ГН – форма гломерулонефриту, характерними ознаками якої є швидко зростаюча ниркова недостатність, яка обумовлена вираженою активністю процесу.

Для цього варіанту характерні: нефротичний синдром; артеріальна гіпертензія; сечовий синдром; швидке прогресування ниркової недостатності, яка розвивається вже в перші тижні хвороби.

Швидко прогресуючий ГН може бути ідіопатичним (первинним), а також виникати при системних захворюваннях (СЧВ, синдром Гудпасчера, геморагічний васкуліт, вузликовий периартеріт, грануломатоз Вегенера) та при ураженні нирок ліками.

Стандарти лабораторних досліджень при гострому та хронічному гломерулонефриті

А. Для уточнення діагнозу:

Вид обстеження	Етап спостереження	Частота
аналіз крові клінічний з визначенням тромбоцитів;	на етапі діагностики (о) при призначенні лікування	Щотижня – 1 місяць (о), надалі щоквартально (ф), щорічно (о)
аналіз крові біохімічний: протеїнограма, рівні холестерину, креатиніну, сечовини;	на етапі діагностики (о) при призначенні лікування	2 рази/місяць (о), надалі щоквартально (ф), щорічно (о)
загальний аналіз сечі;	на етапі діагностики (о) при призначенні лікування	2 рази/місяць (о), надалі щоквартально (ф)
добова екскреція білка;	на етапі діагностики (о) при призначенні лікування	2 рази/місяць (о), надалі щоквартально (ф)
аналіз сечі за Нечипоренком;	на етапі діагностики (ф) при призначенні лікування	2 рази/місяць (ф), надалі щоквартально (ф)
аналіз сечі за Зимницьким	на етапі діагностики (ф) при призначенні лікування	раз/місяць (ф), надалі щоквартально (ф)

Б. Допоміжні дослідження виконуються за наявності показань (ф) на етапі діагностики та в процесі лікування для уточнення діагнозу, визначення активності патологічного процесу та функціонального стану нирок при ГН, аналізу побічної дії та ускладнень терапії і включають: дослідження кислотно-лужного стану; визначення лужної фосфатази крові; визначення амілази крові; білково-осадові проби (тимолова, Вельтмана); визначення продуктів деградації сполучної тканини (С-реактивний білок); визначення продуктів деградації фібрину в сироватці крові; вірусологічні дослідження для виявлення маркерів гепатиту В, С, дельта ; обстеження на TORCH-інфекцію; визначення антинуклеарних антитіл, LE-клітин ; визначення ANCA; дослідження вмісту уратів, оксалатів, фосфатів в крові та виведення їх з сечею; визначення екскреції кальцію з сечею.

Тубулоінтерстиційний нефрит

Тубулоінтерстиційний нефрит – це гетерогенна група неспецифічних уражень тубулоінтерстиційної тканини з наступним розповсюдженням запального процесу на всі структури нирки, інфекційного, алергічного або токсичного генезу з гострим або хронічним перебігом захворювання.

Причини виникнення захворювання внаслідок дії:

- o медикаментозних препаратів – антибіотиків (пеніциліни, гентаміцин, рифампіцин, цефалоспорины, доксицилін, лінкоміцин), сульфаніламідів, НСПЗП, каптоприлу, барбітуратів, рентгеноконтрастних речовин, діуретиків (тіазиди, фуросемід) та ін.;
- o інфекції – за рахунок прямого пошкодження (гемолітичний стрептокок, дифтерійна паличка, мононуклеозу, кору, грипу, аденовіруси, вірус герпесу, кандидоз та ін.) або непрямой дії;
- o системні ураження – первинні імунні захворювання (СЧВ, синдром Гудпасчера та ін.); метаболічні порушення (підвищення концентрації в крові уратів, оксалатів, кальцію, калію); інтоксикації тяжкими металами, етиленгліколем, аніліном, оцтовою кислотою; лімфопроліферативні хвороби, інтоксикації гепатотоксинами (отрута блідої поганки), формальдегідом, хлорованими вуглеводнями, вроджені хвороби, уропатії з везикоуретральним рефлексом або механічною обструкцією; ендемічні хвороби (балканська нефропатія);
- o ідіопатичний інтерстиційний нефрит.

Гострий тубулоінтерстиційний нефрит (ГТІН)

Класифікація гострого інтерстиційного нефриту

- o Первинний гострий інтерстиційний нефрит (виникає в інтактній нирці).
- o Вторинний гострий інтерстиційний нефрит (виникає на тлі будь-якого ниркового захворювання).

Клінічні ознаки - триада: лихоманка, еозинофілія та порушення функції нирок.

Діагностичні критерії:

- o гострий початок через 3-5 днів після можливої дії етіологічного чинника;
- o розвиток ниркової недостатності часто при ідентифікації можливого етіологічного чинника
- o синдром інтоксикації – лихоманка, м'язова слабкість, артралгії, зниження апетиту;
- o болі в поперековій ділянці;
- o поліурія;
- o аналіз сечі – протеїнурія до 1 г/л, еритроцитурія, абактеріальна лейкоцитурія (еозинофіли, лімфоцити);
- o гіпоізостенурія до розвитку ниркової недостатності
- o ГНН – підвищення креатиніну на тлі поліурії, відсутність гіперкаліємії та АГ, фази олігоанурії;

- o зростання рівня креатиніну на фоні збереженого діурезу або поліурії;
- o аналіз крові – анемія, лейкоцитоз з помірним зсувом формули вліво, еозинофілія, підвищення ШЗЕ;
- o ультразвукове дослідження нирок (нирки збільшені в розмірах, особливо в товщину).

Стандарт діагностики ГТН:

- o Скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- o загальний аналіз крові;
- o біохімічний аналіз крові (протеїнограма, креатинін та сечовина, електроліти крові та сечі);
- o загальний аналіз сечі;
- o аналіз сечі за Нечипоренком;
- o аналіз сечі за Зимницьким;
- o посів сечі на стерильність;
- o імунограма;
- o ультразвукове дослідження нирок (нирки збільшені в розмірах, особливо в товщину);
- o радіоізотопне дослідження нирок;
- o біопсія нирки. за неможливості встановити причину наявних клініко-лабораторних змін.

Хронічний тубулоінтерстиційний нефрит

За етіологією:

- o ліки
- o імунноопосередковані хвороби;
- o інфекції;
- o хвороби гемопоезу: гемоглобінопатії, лімфопроліферативні хвороби, плазмоклітинні дисплазії;
- o метаболічні порушення (гіперурикемія, гіпероксалатемія, цистеноз, гіперкальціємія);
- o інтоксикація солями важких металів (кадмій, ртуть);
- o ендемічні ТН;
- o хвороби ниркового дизембріогенезу;
- o спадкові хвороби;
- o радіаційне ураження;
- o ідіопатичний.

За перебігом:

- o первинний хронічний ТН (виникає в інтактній нирці);
- o вторинний хронічний ТН (супроводжує будь-яке інше ураження нирок).

Діагностичні критерії ХТІН внаслідок прийому анальгетиків:

- о синдром інтоксикації – артралгії, зниження апетиту, головний біль, нудота;
- о поліурія, спрага;
- о АГ у 50%;
- о анемія (не відповідає тяжкості ХНН);
- о аналіз сечі – помірний сечовий синдром, абактеріальна лейкоцитурія (лімфоцити), макрогематурія у 50%;
- о аналіз сечі за Зимницьким – значне порушення концентраційної функції нирок;
- о розвиток ХНН

Стандарт діагностики при ХТІН:

- о скрги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о загальний аналіз крові;
- о : загальний аналіз сечі
- о аналіз сечі за Нечипоренком
- о добова протеїнурія
- о бактеріальний посів сечі
- о концентрація уратів або оксалатів у крові та сечі;
- о аналіз сечі за Зимницьким
- о ШКФ
- о біохімічний аналіз крові (електроліти крові та сечі; креатинін, сечовина крові);
- о імунограма;
- о УЗД нирок;
- о біопсія нирок (за показаннями).

Лабораторні дослідження

Обов'язкові для уточнення діагнозу, лікування та диспансерного спостереження

Вид обстеження	Етап спостереження	Частота
аналіз крові клінічний з визначенням тромбоцитів	на етапі діагностики (о), при призначенні лікування, на етапі диспансерного спостереження	щотижня – 1 місяць (о), надалі щоквартально (ф), щорічно (о)
аналіз крові біохімічний: протеїнограма, рівні холестерину, креатиніну, сечовини	на етапі діагностики (о), при призначенні лікування, на етапі диспансерного спостереження	2 рази / місяць (о), надалі щоквартально (ф), щорічно (о)
загальний аналіз сечі	на етапі діагностики (о), при призначенні лікування, на етапі диспансерного спостереження	2 рази / місяць (о), надалі щоквартально (ф)
добова екскреція білка	на етапі діагностики (о) при призначенні лікування	2 рази / місяць (о), надалі щоквартально (ф)
аналіз сечі за Нечипоренком	на етапі діагностики (ф) при призначенні лікування	2 рази / місяць (ф), надалі щоквартально (ф)
аналіз сечі за Зимницьким	на етапі діагностики (ф) при призначенні лікування	раз / місяць (ф), надалі щоквартально (ф)

Амілоїдоз

Амілоїдоз – група метаболічних захворювань, загальною ознакою яких є відкладання в органах та тканинах, в тому числі та нирках, білку β -фібрилярної структури – амілоїду.

Класифікація амілоїдозу:

- o Первинний (ідіопатичний).
- o Спадковий (генетичний).
- o Вторинний: амілоїдоз як ускладнення хронічних інфекцій, колагенових хвороб та злоякісних пухлин; параамілоїдоз при парапротеїнемічних гемобластозах; амілоїдоз людей похилого віку.

Стадії амілоїдозу:

- I латентна, коли ніяких ознак амілоїдозу немає, можна виявити при біопсії;
- II протеїнурична;
- III нефротична;
- IV термінальна, уремічна.

Ураження нирок найчастіше виникають при вторинному амілоїдозі. Амілоїд відкладається в мезангіумі клубочків, потім в базальних мембранах із залученням в процес судинної стінки, що призводить до зростаючої протеїнурії з розвитком нефротичного синдрому, ниркової недостатності, іноді АГ.

Основні клінічні ознаки: нефротичний синдром, ураження шлунково-кишкового тракту, гепатолієнальний синдром, визначення амілоїду у тканинах при біопсії.

Стандарт обстеження:

- o скарги, анамнез, фізикальні симптоми;
- o загальний аналіз сечі;
- o добова протеїнурія, уропротеїнограма;
- o ліпидограма;
- o протеїнограма;
- o імунограма;
- o загальний аналіз крові;
- o швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, сечовина крові;
- o УЗД нирок;
- o ЕКГ;
- o біопсія нирок з пробою на амілоїд.

Хронічна хвороба нирок (ХХН)

Під хронічною хворобою нирок) розуміють:

- 1 – наявне протягом ≥ 3 -х місяців захворювання нирок з відповідними змінами в аналізах сечі не залежно від того є зниження функції нирок чи ні;
- 2) – наявне протягом ≥ 3 -х місяців зниження функції нирок при рівнях клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв незалежно від наявності змін в аналізах сечі.

ХХН – поняття наднозологічне і в той же час являється формальним об'єднанням хронічних ниркових захворювань різної природи в одну велику аморфну групу, що підміняє етіологічний принцип. Поняття ХХН, з одного боку, відображає наявність загальних факторів ризику розвитку та прогресування нефропатій, універсальних механізмів формування нефросклерозу та згідно цього способів первинної та вторинної профілактики, а також наявність загального кінця – термінальної ниркової недостатності.

Характеристика стадій хронічної хвороби нирок

<i>Стадія</i>	<i>Характеристика чинників</i>	<i>ШКФ, мл/хв/1,73м²</i>	<i>Рівень креатиніну в крові, ммоль/л</i>	<i>Рекомендації</i>
I	Ураження нирок із нормальною або збільшеною ШКФ	≥ 90	$<0,123$	Діагностика та лікування основного захворювання
II	Ураження нирок із помірним зменшенням ШКФ	60-89	$>0,123 \leq 0,176$	ХНН I ступеня Оцінка швидкості прогресування
III (a та b)	Середній ступінь зниження ШКФ	30-59	$>0,176 \leq 0,352$	ХНН II ступеня Діагностика та лікування ускладнень
IV	Значний ступінь зниження ШКФ	15-29	$>0,352 \leq 0,528$	ХНН III ступеня Підготовка до ЗНТ
V	Ниркова недостатність	<15	$>0,528$	ХНН IV ступеня ЗНТ

Класифікація ХНН за причинами

- А. Первинні гломерулярні хвороби.
- Б. Вторинні гломерулярні ураження, зумовлені:
 - а) системними захворюваннями сполучної тканини;
 - б) системними васкулітами;
 - в) цукровим діабетом 1 або 2 типів;
 - г) вірусним гепатитом В або С, СНІДом;
 - д) артеріальною гіпертензією будь-якого генезу;
 - е) пізнім гестозом;
 - є) іншими причинами.
- В. Спадкові нефропатії.
- Г. Хронічні неінфекційні тубулоінтерстиціальні хвороби.
- Д. Хронічний пієлонефрит:
 - а) ускладнений;
 - б) неускладнений.
- Є. Кістозні хвороби нирок.
- Г. Хронічні хвороби (ураження) трансплантованої нирки.

Діагноз ХХН встановлюють на підставі наступних ознак:

1. Виявлення любых клінічних маркерів ушкодження нирок, які підтверджені протягом періоду тривалістю не менше 3 місяців.
2. Наявність маркерів незворотних структурних змін органу, які виявлені однократно при морфологічному дослідженні органу або при його візуалізації.
3. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73м², яке зберігається протягом трьох та більше місяців та знаходиться поза залежності від наявності інших ознак ушкодження нирок.

Критерієм зниження функції нирок є рівень ШКФ, який стандартизований на поверхню тіла та який знаходиться нижче нормальних показників - 90 мл/хв/1,73 м².

ШКФ у межах 60–89 мл/хв/1,73 м² розцінюють як початкове або незначне зниження. Для постановки діагнозу ХХН у цих випадках необхідна наявність також маркерів ниркового ушкодження. При їх відсутності ХХН не діагностується. Для осіб 65 років та старіше цей показник розцінюють як варіант вікової норми. Осіб молодших відносять до групи ризику розвитку ХХН та рекомендують контроль стану нирок не рідше 1 разу на рік, активну профілактику ХХН.

Поняття *ХХН не відмінняє нозологічний підхід* до діагностики захворювання нирок. Необхідно досягати ідентифікації конкретної причини розвитку ушкодження нирок для того, щоб встановити нозологічний діагноз та максимально рано почати відповідну етіологічну та патогенетичну терапію. У той же час концепція ХХН при різних нозологічних формах являється універсальним інструментом для визначення ступеня порушення функції, розрахунку ризику розвитку термінальної ниркової недостатності та серцево-судинних

ускладнень, планування та оцінки ефективності нефропротекторного лікування, підготовки та початку замісної ниркової терапії.

У 2009-2011 роках розроблено універсальний метод розрахунку ШКФ, який працює налюбій стадії ХХН та у представників всіх рас - порівняння СКД-ЕРІ.

Стратифікація стадій ХХН за рівнем ШКФ та альбумінурії

Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м ²). Опис і діапазони			Категорії персистоючої альбумінурії. Характеристика і рівні		
			A1	A2	A3
			Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Виразено підвищена
			< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
G1	Нормальна і висока	≥ 90	1 за наявності ХХН	1	2
G2	Незначно знижена	60–89	1 за наявності ХХН	1	2
G3a	Незначно або помірно знижена	45–59	1	2	3
G3b	Помірно або виразено знижена	30–44	2	3	3
G4	Виразено знижена	15–29	3	3	4+
G5	Ниркова недостатність	< 15	4+	4+	4+

Примітка: ШКФ і альбумінурія в колонках відображають ризик прогресування за інтенсивністю забарвлення (зелений, жовтий, помаранчевий, червоний, темно-червоний). Цифри в клітинках вказують на частоту моніторингу (кількість разів на рік).

Кожну стадію ХХН треба індексувати в залежності від виразності альбумінурії/протеїнурії; для випадків замісної ниркової терапії слід вказувати її вид – діаліз (Д) та трансплантація (Т).

У кожного хворого з ХХН необхідно виконати дослідження рівня альбумінурії/протеїнурії, тому що цей показник має важливе значення для діагностики ХХН, оцінки прогнозу її перебігу, ризику серцево-судинних ускладнень, а також вибору тактики лікування.

Для оцінки альбумінурії/протеїнурії необхідно визначати її рівень у добовій сечі або відношення альбумін/креатинін, або загальний білок/креатинін у разовій, переважно ранковій порції сечі.

Дослідження екскреції альбуміну з сечею треба проводити з метою діагностики та моніторингу ХХН при відсутності протеїнурії у разових порціях сечі або рівні протеїнурії менше 0,5 г/доб.

У хворих з А3, що відповідає протеїнурії більше 0,5 г/л, для оцінки тяжкості ураження нирок замість дослідження альбумінурії можливо використовувати визначення загального білка у добовій сечі (добова протеїнурія) або відношення загальний білок/креатинін у ранковій порції сечі.

У хворих, які отримують лікування гемодіалізом або перитонеальним діалізом, необхідність у індексації альбумінурії/протеїнурії відсутня.

У кожному випадку ХХН треба ідентифікувати конкретну етіологічну причину (або причини) розвитку ушкодження нирок (нозології). У виключних випадках діагноз ХХН може бути встановлений без деталізації причини або до остаточної діагностики, або коли діагноз ниркового захворювання не можливо встановити, незважаючи на проведені обстеження.

В медичній документації на першому місці слід вказувати нозологічний діагноз та основні прояви захворювання; термін ХХН зі стадією за ШКФ, індексу альбумінурії/протеїнурії та вид ЗНТ відмічати після описання нозологічної форми.

Термін ХХН повинен бути відображеним у діагнозі після опису нозологічної форми та проявів основного ниркового захворювання.

Всім особам з наявністю хоча б одного із факторів ризику ХХН треба проводити регулярне обстеження з визначенням ШКФ та рівня альбумінурії/протеїнурія не рідше 1 разу на рік.

Стандарти діагностики ХХН:

- о скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о контроль АТ;
- о контроль ваги тіла;
- о дослідження очного дна;
- о загальний аналіз сечі;
- о загальний аналіз крові;
- о ШКФ за формулою **СКД-ЕРІ**
- о добова протеїнурія, альбумінурія;
- о біохімічний аналіз: протеїнограма, ліпидограма, електроліти крові;
- о Електрокардіограма
- о ультразвукове дослідження (УЗД) сечової системи з імпульсною доплерометрією та УЗД органів черевної порожнини
- о біопсія нирки пункційна за показаннями

Лабораторні дослідження

Обов'язкові дослідження для уточнення діагнозу

<i>Вид обстеження</i>	<i>Етап надання медичної допомоги</i>	<i>Частота</i>
Аналіз крові клінічний з визначенням тромбоцитів	Поліклініка стаціонар	при встановленні діагнозу ;щомісячно
Аналіз крові біохімічний з визначенням рівня креатиніну, сечовини, холестерину, протеїнограми, електролітів (калій, кальцій, фосфор, натрій, хлор)	Поліклініка стаціонар	при встановленні діагнозу; 1 раз на місяць
Загальний аналіз сечі	Поліклініка стаціонар	при встановленні діагнозу; 1 раз на 2 тижні
Визначення добової екскреції білка	Поліклініка стаціонар	при встановленні діагнозу; за необхідністю

Уточнюючі дослідження для визначення функціонального стану нирок: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)

<i>Стационарне лікування</i>	<i>Амбулаторне спостереження</i>	<i>Примітки</i>
На початку та в динаміці лікування	1 раз на 6 місяців та за необхідністю	* частіше для визначення тактики лікування та контролю, при виникненні ускладнень

Інструментальні дослідження Обов'язкові дослідження

<i>Вид обстеження</i>	<i>ХНН на етапі діагностики та лікування</i>	<i>Частота</i>
Контроль артеріального тиску	За наявності артеріальної гіпертензії	щоденно
Дослідження очного дна	При вперше виявленій ХНН при диспансерному спостереженні чи лікуванні методами ЗНТ	одноразово 1 раз на 6 місяців
Контроль ваги тіла	При набряках В інших випадках	щоденно 1 раз на місяць
Електрокардіограма	На етапі діагностики	одноразово та за необхідністю
Ультразвукове дослідження (УЗД) сечової системи з імпульсною доплерометрією	На етапі діагностики, при диспансерному спостереженні чи лікуванні методами ЗНТ	одноразово щорічно
УЗД органів черевної порожнини	На етапі діагностики, при диспансерному спостереженні чи лікуванні методами ЗНТ	одноразово щорічно
Рентгенологічне дослідження нирок, кісток, легень	На етапі діагностики, при диспансерному спостереженні чи лікуванні методами ЗНТ	одноразово щорічно
Радіонуклідні дослідження (непряма ренангіографія, динамічна та статична реносцинтиграфія)	На етапі діагностики та при контролі лікування тільки хворим з ХНН I-II ст.	одноразово та за необхідністю
Біопсія нирки пункційна	На етапі діагностики, до призначення програмного лікування, при швидкопрогресуючому перебігу захворювання	одноразово

Діабетична нефропатія

Діабетична нефропатія (ДН) – прояви діабетичної мікроангіопатії з ураженням судин клубочків нирок. ДН розвивається у 40-45% хворих на цукровий діабет, виникає через 10-15 років після початку діабету, займає 1-2 місце серед причин летальності хворих і займає перше місце серед чинників термінальної ниркової недостатності.

Стандарт обстеження: аналіз крові на цукор; аналіз крові на гліколізований гемоглобін; загальний аналіз сечі; добова протеїнурія; швидкість клубочкової фільтрації; креатинін, сечовина крові; ЕКГ; ЕхоКГ.

Необхідні дослідження у хворих цукровим діабетом в залежності від стадії діабетичної нефропатії

<i>Стадія ДН</i>	<i>Показники</i>	<i>Частота досліджень</i>
Мікроальбумінурія	Глікозильований гемоглобін (HbA1C) Рівень білку в добовій кількості сечі АТ Креатинін та сечовина сироватки Ліпіди сироватки ЕКГ (навантажувальні тести за показниками) Очне дно	1 раз на 3 місяці 1 раз на рік 1 раз на місяць при нормальних значеннях 1 раз на рік 1 раз на рік при нормальних значеннях 1 раз на рік Рекомендації окуліста
Протеїнурія	HbA1C АТ Рівень білку в добовій кількості сечі Загальний балок/альбумін сироватки Креатинін та сечовина сироватки ШКФ Ліпіди сироватки ЕКГ ЕхоКГ (навантажувальні тести за показниками) Очне дно Дослідження автономної та сенсорної нейропатії	1 раз на 3 місяці Щоденно 1 раз на півріччя 1 раз на півріччя 1 раз на 3-6 місяців 1 раз на 6-12 місяців 1 раз на 6 місяці 1 раз на півріччя 1 раз на 3-6 місяців Рекомендації окуліста Рекомендації невропатолога
ХНН	HbA1C АТ Рівень білку в добовій кількості сечі ШКФ Креатинін та сечовина сироватки Калій сироватки Ліпіди сироватки ЕКГ Загальний Hb крові Очне дно	1 раз на 3 місяці Щоденно 1 раз на місяць 1 раз на місяць до діалізу 1 раз на місяць 1 раз на місяць 1 раз на 3 місяці Рекомендації кардіолога 1 раз на місяць Рекомендації окуліста

Діагностика та диференційна діагностика основних нефрологічних синдромів

Виділення синдромів при захворюваннях нирок є важливим етапом діагностики. Для характеристики того чи іншого нефрологічного синдрому використовують результати, як загального традиційного обстеження хворого, так і різних спеціальних методів – від простого дослідження сечі до прижиттєвої біопсії нирки.

Виділяють наступні великі нефрологічні синдроми: сечовий; нефротичний; нефритичний; гіпертонічний; тубулоінтерстиційні порушення (синдром канальцевої дисфункції); гостра ниркова недостатність; хронічна ниркова недостатність.

Діагностика та диференційна діагностика сечового синдрому

Термін *сечовий синдром* включає: протеїнурію; еритроцитурію, гематурію – макро- та мікрогематурію; лейкоцитурію; циліндрурію.

Сечовий синдром може бути ізольованим, або сполучатися з іншими клінічними проявами захворювання.

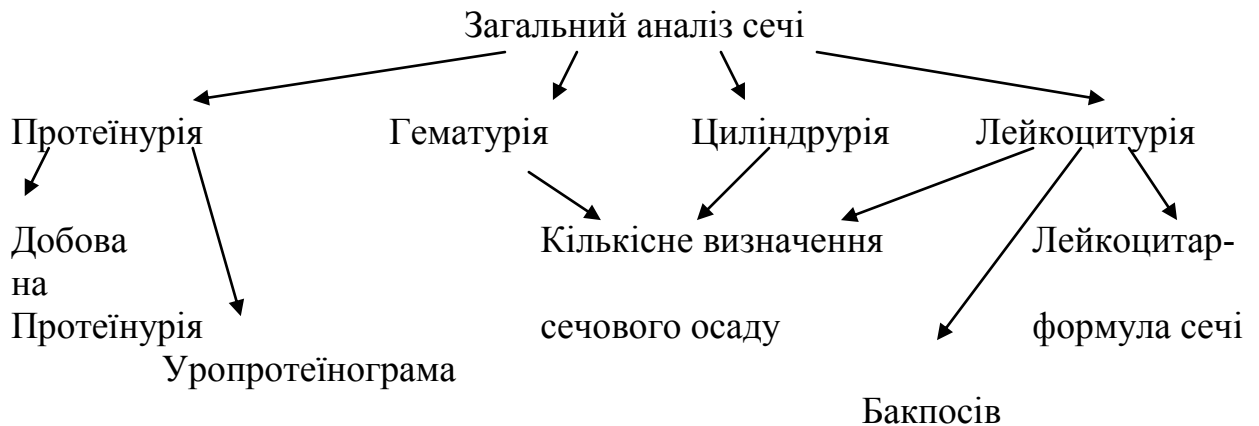
Присутність змін лише в одному аналізі сечі ще не є показником наявності у хворого ураження нирок. Сечовий синдром повинен бути підтверджений більш детальнішим дослідженням за часом (2-3 дослідження з інтервалом в тиждень, які включають загальний аналіз сечі, визначення добової протеїнурії).

Особливості сечового синдрому від рівня ураження:

- **преднефронне** – мінімальна протеїнурія, гематурія мікро-, макро-, незначна циліндрурія на тлі високої клубочкової фільтрації, спостерігається лабільність сечового синдрому;
- **нефронне:**
 - клубочкове – протеїнурія від мінімальної до значної, мікрогематурія (еритроцити вилужені), рідко макро-, циліндрурія (гіалінові, еритроцитарні), сечовий синдром на тлі зниженої клубочкової фільтрації;
 - канальцеве – білок незначний, іноді еритроцитурія, циліндри епітеліальні, зернисті, воскоподібні, лейкоцитурія, дистрофічно змінений канальцевий епітелій;
- **післянефронне** – незначна протеїнурія, яка залежить від гематурії, макрогематурія, лейкоцитурія, перебігає на тлі нормальної клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції.

Ізольований сечовий синдром буває при паренхіматозних захворюваннях нирок, а при переднефронних й післянефронних ураженнях сполучається і залежить від клініки.

Алгоритм обстеження при змінах в аналізах сечі



Сечовий синдром – диференційний діагноз

Виявлення наявності сечового синдрому (протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія)

Проведення:

аналіз крові клінічний, креатинін, сечовина, загальний білок і білкові фракції крові та сечі, УЗД, рентгеноурологічне дослідження, сцинтиграфія нирок, біопсія нирок, тристаканна проба. Спеціальне дослідження

↓
Диференційний діагноз в залежності від основного симптому

Протеїнурія

Класифікація протеїнурій:

За зв'язком із захворюваннями: функціональна, патологічна.

Типи функціональної протеїнурії: ортостатична, напруження, лихоманкова, застійна. Її рівень не перевищує 2 г/добу.

Непатологічна екстраренальна протеїнурія, яка пов'язана з ортостатичними, фізичними, аліментарними, лихоманковими чинниками, зникає після завершення дії провокуючого фактору.

За джерелом:

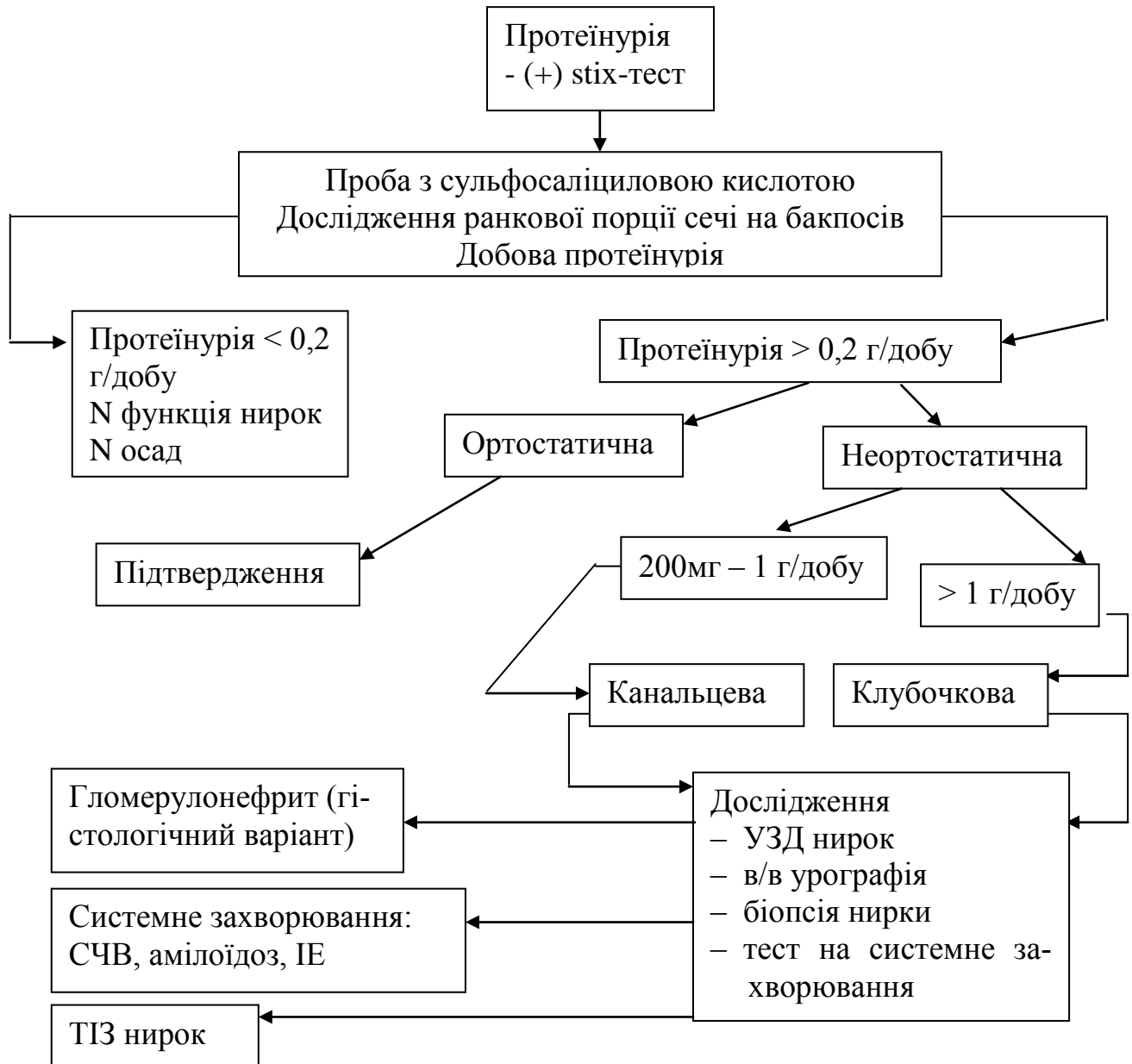
I. Протеїнурія переповнення: мієломна хвороба, макроглобулінемія Вальденстрема.

II. Гломерулярна протеїнурія: гострий гломерулонефрит, хронічний гломерулонефрит, ураження нирок при дифузних захворюваннях сполучної тканини, амілоїдоз нирок, гіпертонічна хвороба, застійна нирка.

III. Канальцева протеїнурія: інтерстиційний нефрит, пієлонефрит, синдром Фанконі.

IV. Протеїнурія при захворюваннях сечовивідних шляхів: сечокам'яна хвороба, цистит, простатит, уретрит.

Програма обстеження хворого з протеїнурією



Наявність неселективної протеїнурії клубочкового походження свідчить про значне ушкодження базальної мембрани.

В наступний час для диференційної діагностики клубочкової та канальцевої протеїнурії, а також для встановлення ступеня порушення як клубочкової фільтрації, так і канальцевої реабсорбції визначають β_2 -мікроглобулін. Наростання ізольованої екскреції β_2 -мікроглобуліну свідчить про первинне тубуло-інтерстиційне ураження нирок.

Діагностичне значення має також білок *Tamm-Horsfall*, екскреція якого збільшується при нефротичному синдромі різного походження, при гострому канальцевому некрозі, канальцевій дисфункції типу синдрому Фанконі.

Для диференційної діагностики між гломерулярною та тубулярною протеїнурією використовують також хроматографічний метод: при протеїну-

рії каналцевого походження на хроматограмі визначається 10 піків, при каналцевій – 15.

В наступний час велике значення приділяють *мікроальбумінурії* (200-220 мг/доба), яка є маніфестом ниркового захворювання, особливо з ураженням судин клубочків, як ниркового, так і системного походження. Мікроальбумінурія – ризик кардіоваскулярних і ниркових ускладнень.

Гематурія

За рівнем еритроцитурії виділяють: мікрогематурію – до 20 000/мл за Нечипоренком, середнього ступеню – 20 000-200 000/мл за Нечипоренком та макрогематурію.

Причини гематурії:

I. Захворювання нирок: дифузні – гострий та хронічний гломерулонефрити, дифузні захворювання сполучної тканини, тромбоз ниркових вен, гіпертонічна хвороба, нефросклероз, вогнищеві – травма, пухлина, інфаркт, туберкульоз.

II. Хвороби сечовивідних шляхів: сечокам'яна хвороба, гідронефроз, пухлини сечового міхура, каміння сечового міхура, геморагічний цистит, туберкульозний цистит, простатит, рак простати, уретрит.

III. Геморагічні діатези: геморагічний васкуліт, гемофілія.

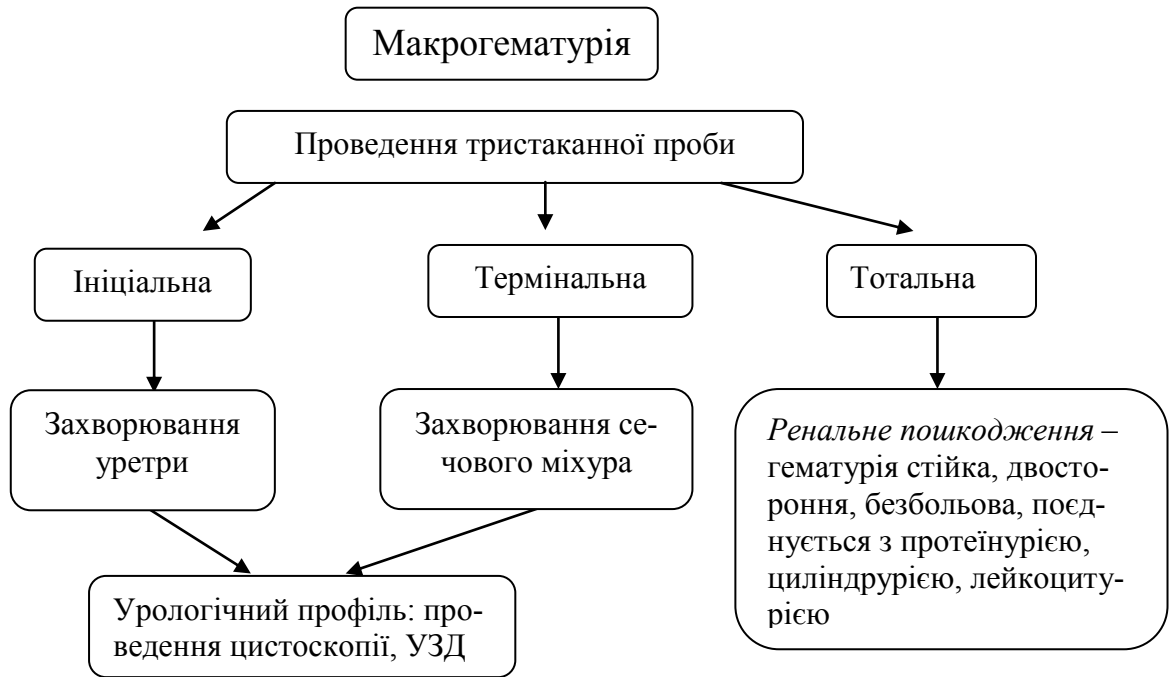
Диференційна діагностика гематурії

Важливе значення має топічна діагностика гематурії – виявлення рівня її виникнення в органах сечової системи. На першому етапі застосовують тристанну пробу. При необхідності досліджують сечу, яку взяли окремо з сечового міхура і ниркових мисок (цистоскопія з катетеризацією сечоводів), проводиться УЗД, КТ з контрастуванням, внутрішньовенна екскреторна урографія.

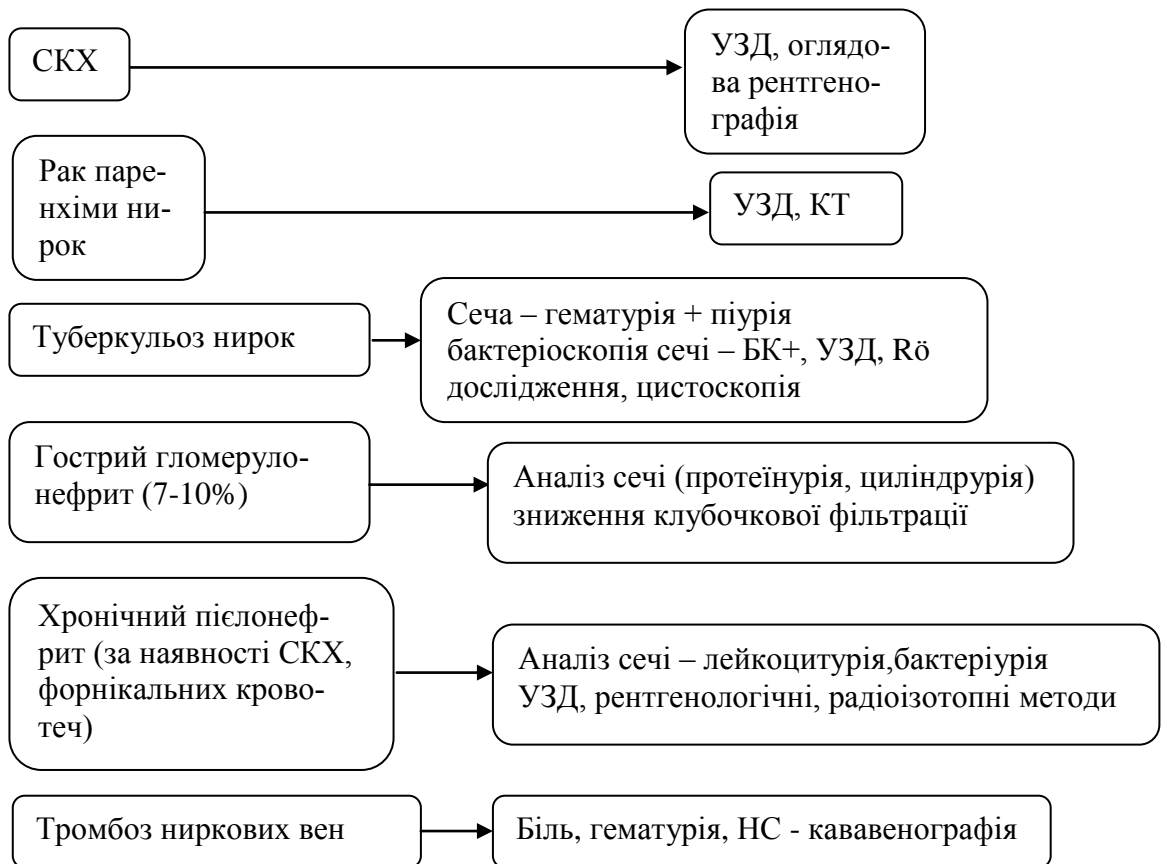
Причини гематурії

<i>Макрогематурія</i>	<i>Мікрогематурія</i>
<p><i>урологічні захворювання:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o травми; o пухлини; o камені нирок; o нефроптоз; o аномалія розвитку ниркових судин; o тромбоз ниркових вен; o нефропатії: o гострий гломерулонефрит; o ІgА-нефропатія; o синдром Гудпасчера; o люмбалгічно-гематуричний синдром 	<p><i>нефропатії:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o первинний гломерулонефрит; o спадковий нефрит; o нефрит при системних захворюваннях; o алкогольна нефропатія; o подагрична нефропатія; o лікарська нефропатія

Діагностичний алгоритм при макрогематурії



Ренальна гематурія



Природу гематурії при нефропатіях, її відношення до ураженого того чи іншого відділу нефрона, а також нозологічну причину потрібно вирішувати на основі інших ознак захворювання.

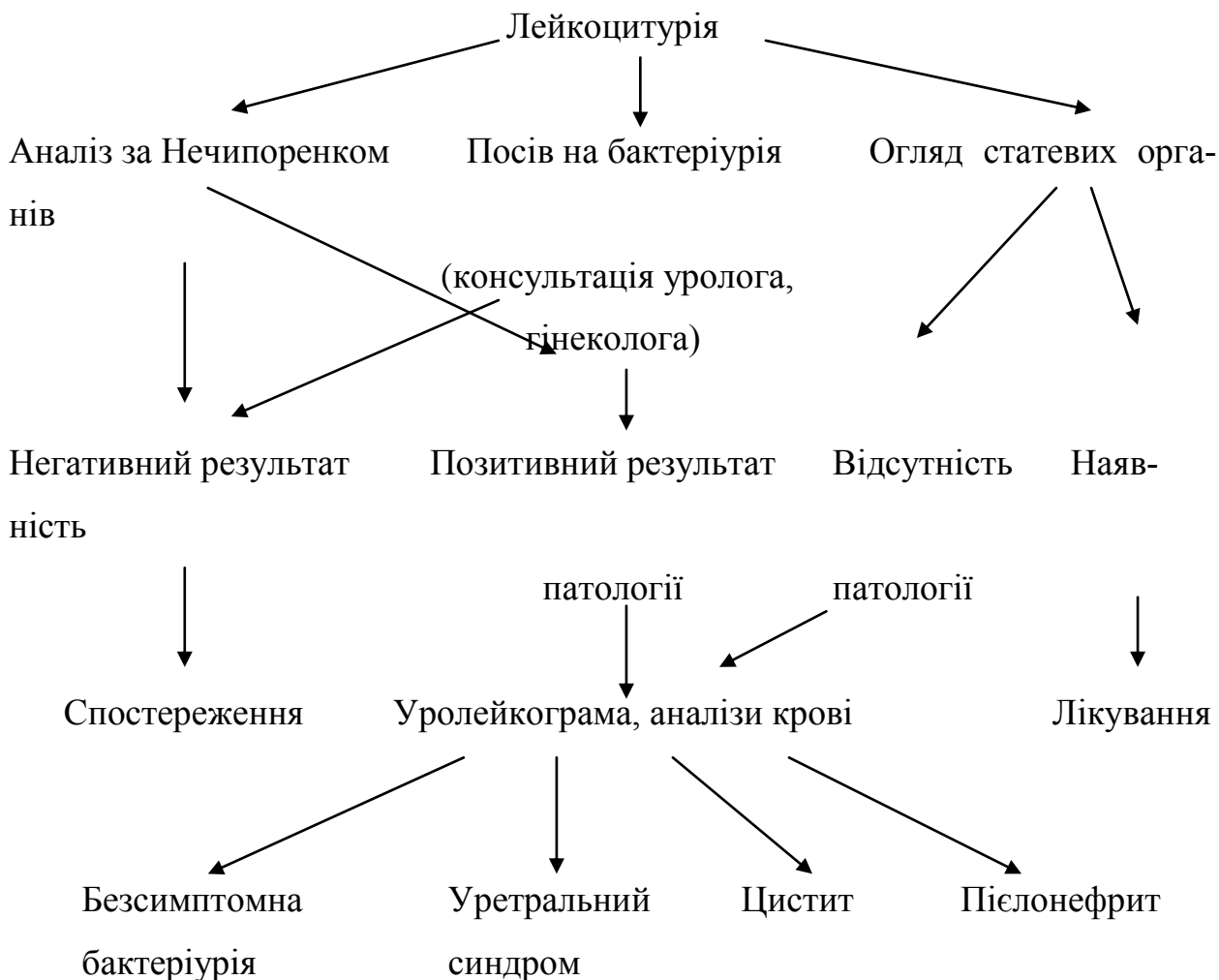
Лейкоцитурія

Причини лейкоцитурії.

I. *Ниркова (лімфоцити, моноцити, нейтрофіли)*: гострий гломеруло-нефрит, нефротичний синдром, амілоїдоз, інтерстиційний нефрит, пієлонефрит, туберкульоз нирок.

II. *Позаниркова (нейтрофіли)*: пієліт, цистит, уретрит, простатит.

Діагностичний алгоритм при лейкоцитурії (Іванов Д.Д., 2003)



Циліндрурія

Гіалінові циліндри спостерігаються при всіх захворюваннях нирок, які супроводжуються протеїнурією.

Епітеліальні циліндри з'являються при токсично-дегенеративних змінах в канальцевому відділі нефрону.

Зернисті циліндри, воскоподібні циліндри характеризують тяжке ураження канальцевого апарату нирки.

Діагностика та диференційна діагностика нефротичного синдрому

Під нефротичним синдромом (НС) вважають поєднання 5 ознак: висока протеїнурія; гіпопротеїнемія; диспротеїнемія; гіперхолестеринемія; набряки.

Відсутність 1-2 ознак кваліфікується як неповний, або редукований нефротичний синдром.

Морфологічним субстратом НС є порушення структури капілярів клубочків, що проявляється ушкодженням капілярної стінки з порушенням її проникливості. Ступінь цього ушкодження, а також причини різноманітні.

Класифікація нефротичного синдрому

1. *Первинний НС.* В цю групу включені: мінімальні зміни (ліпоїдний нефроз), мезангіально-проліферативний ГН, фокальний сегментарний гломерулосклероз, мезангіально-капілярний ГН (I-II-III типи), мембранозна нефропатія, вроджений нефроз

2. *Вторинний НС.* Бактеріальна інфекція з розвитком гострого ГН, шунт-нефриту, стафілококового шунт-нефриту, стрептокового ендокардиту. Сифіліс. Туберкульоз. Вірусна інфекція – цитомегаловірус, гепатити В і С. Протозойна інфекція – малярія, токсоплазмоз. Захворювання серцево-судинної системи – застійна серцева недостатність, констриктивний перикардит, тромбоз ниркових вен. Системні захворювання – амілоїдоз, анафілактична пурпура, цукровий діабет, синдром Фанконі, системний червоний вовчак, вузликосий поліартеріїт. Вроджені розлади – синдром Альпорта, nail-patella синдром. Медикаментозна хвороба – нефротоксичні препарати, тяжкі метали, триметадіон. Алергени – отрути, різні алергени.

Стандарт діагностики НС:

- о скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о загальний аналіз сечі;
- о добова протеїнурія
- о біохімічний аналіз крові: протеїнограма, ліпідограма, креатинін, ШКФ, коагулограма
- о лабораторні та інструментальні обстеження в залежності від причини захворювання

Діагностичні критерії нефротичного синдрому при лабораторних дослідженнях:

- о загальний аналіз сечі – протеїнурія більше 2,5- 3,0 г/л, мікроскопія залежить від основного захворювання;
- о добова протеїнурія – понад 3,5 гл/добу;
- о протеїнограма – загальний білок < 60 г/л, іноді < 40-30 г/л; альбумінів < 30 г/л; А/Г коефіцієнт нижче 1,2;
- о ліпідограма – підвищення загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів.
- о Гіперліпідемія пов'язана із зниженням онкотичного тиску й в'язкості крові, а також втратою з сечею ліпорегуляторних речовин;
- о електроліти – збільшення натрію; коагулограма – гіперкоагуляція.

Морфологічною основою НС найчастіше є 2 варіанти ураження нирок – гломерулонефрит і амілоїдоз.

Прояви НС мають неспецифічний характер, тому після встановлення його наявності треба визначити етіологію.

Якщо існують симптоми гломерулонефриту, то потрібно визначити чи він є ізольованим (первинним) або синдромом системного захворювання (вторинний). Серед останніх гломерулонефрит найчастіше спостерігається при системних захворюваннях сполучної тканини (СЧВ, геморагічний васкуліт, синдром Гудпасчера, вузликосий періартеріт), у разі інфекційних станів (інфекційний ендокардит, вірусні гепатити та ін.) або при паранеопластичних нефропатіях.

Клініко-морфологічні ураження за типом амілоїдозу розвиваються найчастіше при інфекційних захворюваннях, ревматоїдному артриті, злоякісних пухлинах. Диференційно-діагностичне значення має клініка основного захворювання.

Деякі стани можуть супроводжуватись як розвитком гломерулонефриту, так і амілоїдозу: ревматоїдний артрит, інфекційний ендокардит, хронічні інфекційні захворювання (туберкульоз, остеомієліт, піодермії та ін.), гепатити, лімфогрануломатоз, пухлини.

Діагностика та диференційна діагностика нефритичного синдрому

При захворюванні нирок іноді розвиваються епізоди різкого погіршення клінічних ознак захворювання, сукупність яких нагадує гострий нефрит. Даний стан називають *нефритичним синдромом*, він включає наступні симптоми:

- о бурна поява або наростання набряків з типовою блідою одутлістю обличчя;
- о олігурія;
- о протеїнурія або її збільшення; гематурія або макрогематурія (сеча у вигляді “м’ясних помий”);
- о виникнення або наростання артеріальної гіпертензії, в першу чергу, діастолічної;
- о нерідко порушення функції нирок (зниження ШКФ, азотемія, затримка натрію);
- о ускладнення синдрому: еклампсія, ГСН, ГНН.

Причини гострого нефритичного синдрому.

- Інфекції:
 - гострий постстрептококовий гломерулонефрит;
 - інші гломерулонефрити, які пов’язані з інфекцією: бактеріальні (ІЕ, шунт-нефрит, сепсис, пневмонія), вірусні (гепатити В і С, інфекційний мононуклеоз, вітряна віспа, ендемічний паротит), паразитарні (малярія, токсоплазмоз);
 - первинно хронічний гломерулонефрит – мезангіопроліферативний (ІgА-нефропатія), мезангіокапілярний.

- Системні захворювання: СЧВ, системні васкуліти, синдром Гудпасчера, гострий вакцинальний гломерулонефрит.

Диференційні критерії гострого нефритичного синдрому:

Гострий гломерулонефрит – синдром виникає через 7-12 діб після дії етіологічного провокуючого фактору з виникненням всіх перелічених симптомів синдрому.

Хронічний гломерулонефрит – синдром спостерігається при загостренні захворювання, в діагностиці допомагає анамнестичні дані, зміни в попередніх аналізах сечі, визначення зниження ШКФ та відносної щільності сечі після ліквідації ознак гострого НС.

ГНН – наявність олігурії або анурії при гострому нефритичному синдромі потребує диференційної діагностики з ГНН. На відміну від ГНН при синдромі мають місце АГ, набряки й значні зміни в аналізах сечі, але відсутні етіологічні фактори, які типові для ГНН.

Діагностика та диференційна діагностика синдрому каналцевої дисфункції

Синдром каналцевої дисфункції спостерігається при тубулопатіях – групі захворювань, які характеризуються частковим або генералізованим ураженням каналцевих функцій при нормальній або незначно зниженої клубочкової фільтрації.

Синдром каналцевої дисфункції частіше має спадковий характер і спостерігається у дітей, у дорослих виникає внаслідок ряду захворювань нирок – пієлонефрит, тубулоінтерстиційні нефрити та інші.

Стандарт діагностики:

- о Скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о загальний аналіз сечі (питома вага, рН сечі);
- о аналіз сечі за Зимницьким
- о глюкоза крові та сечі
- о електроліти крові та сечі.
- о кислотно-лужний баланс;

Диференційно діагностичні критерії станів з каналцевою дисфункцією.

Нирковий тубулярний ацидоз. Однією з функцій нирок є підтримування кислотно-лужного стану організму шляхом активної секреції іонів водню каналцями.

Дистальний каналцевий ацидоз – порушення секреції іонів водню в дистальних каналцях. Розвивається системний ацидоз з метаболічними порушеннями (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіперкальціурія), що сприяє остеомаляції, утворенню кальцієвих каменів (нефрокальциноз) при рН сечі близько 6.

Проксимальний каналцевий ацидоз – зниження проксимальної реабсорбції бікарбонатів при збереженні здатності дистальних каналців до підкислення сечі. Характеризується зниженням в крові рН (гіперхлоремічний ацидоз), значною бікарбонатурією, високою рН сечі, але остання може знижуватись, показники калію, кальцію, фосфору в крові в нормі.

Ренальна глюкозурія – порушення реабсорбції глюкози в проксимальних каналцях, показники рН, електролітів в сечі та крові в нормі, характерними ознаками є глюкозурія без гіперглікемії натщесерце, наявність глюкози в усіх порціях сечі.

Ренальний нецукровий діабет – відсутність реакції дистальних каналців на АДГ: поліурія, гіпостенурія, нормальні показники рН, електролітів в сечі та крові, відсутність гіперглікемії, глюкозурії.

Гіпофосфатемічний рахіт – зниження реабсорбції фосфатів в проксимальних каналцях з наступною гіпофосфатемією, що проявляється ураженням кісток (рахіт або остеомалаяція), підвищенням виведення фосфору із сечею при нормальному або зниженому рівню кальцію в крові, показники рН сечі та крові в межах норми.

Синдром Фанконі – комплексне порушення функції проксимальних каналців, характеризується ураженням кісток, нефролітіазом, поліурією, гіпостенурією, зниженим рН крові та підвищеним або зниженим рН сечі, зниженням рівня калію, кальцію, фосфору в крові та підвищенням їх виділення із сечею, ренальною глюкозурією.

Гостра ниркова недостатність

Гостра ниркова недостатність (ГНН) – поліетіологічний синдром, зумовлений швидким, множинним, потенційно зворотним порушенням основних функцій нирок внаслідок розладу внутрішньониркового кровотоку, виникнення гострого каналцевого некрозу, частіше з оліго-анурією преренальна (гемодинамічна, ішемічна ГНН, шокова нирка);

- о ренальна (захворювання нирок – гломерулярні, тубулоінтерстиціальні);
- о постренальна (обструкція сечових шляхів та порушення уродинаміки);
- о аренальна.

Стадії ГНН:

1. короткочасна початкова (шокова);
2. олігоанурична (2-3 тижні);
3. відновлення діурезу з фазами початкового діурезу (5-10 днів) та його надміру – поліурії;
4. одужання (з моменту зникнення гіперазотемії).

Гостре пошкодження нирок

ГПН визначають як синдром раптового (в більшості випадків розвивається протягом 1-7 днів) та тривалого (більше 24 годин) зниження функції нирок.

Термін «гостра ниркова недостатність» застосовують при такому гострому пошкодженні нирок, яке потребує проведення гемо діалізу.

Гостре пошкодження нирок (KDIGO 2012) визначається як:

- o підвищення SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) проягом 48 годин або
- o підвищення SCr до 1,5 разів у зрівнянні з початковим рівнем, якщо ця ін-формація є, або передбачається, що це виникло протягом 7 діб., або об'єм сечі менше 0,5 мл/кг/год за 6 годин.

Стадії ГПН

Креатинін крові		Критерії утворення сечі
Стадія I	У 1,5-1,9 разів вище вихідного рівня або підвищення $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	Диурез $< 0,5$ мл/кг/год протягом 6-12 годин
Стадія II	У 2,0-2,9 рази вище вихідного	Диурез $< 0,5$ мл/кг/год протягом ≥ 12 годин
Стадія III	У 3,0 рази вище вихідного або до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л або початок замісної терапії або у хворих до 18 років ШКФ менше 35мл/хв./1,73м ²	Диурез $< 0,5$ мл/кг/год за ≥ 24 г або анурія протягом 24 годин

Стандарт діагностики ГПН:

- o скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- o добовий діурез та почасовий діурез;
- o креатинін крові в динаміці;
- o електроліти крові;
- o печінкові проби.

Лабораторні методи дослідження при хворобах нирок

Загальний аналіз сечі – оцінює її фізичні властивості, хімічний вміст, мікроскопічну картину осаду, метод дає можливість діагностувати сечовий синдром та проводити його диференційну діагностику.

При зборі та дослідженні сечі треба виконувати наступні правила:

- o для дослідження збирають ранкову концентровану сечу, чисту (середню порцію);

- о не рекомендовано досліджувати розведену сечу – денну або після прийому діуретиків;
- о мікроскопія осаду повинна проводитись не пізніше 2 годин після збору сечі, а при низькій питомій щільності безпосередньо після її збору;
- о в лужній сечі швидко розчиняються лейкоцити та гіалінові циліндри, тому підкислення сечі сприяє їх збереженню.
- о аналізують середню порцію ранкової (концентрованої) сечі, яка виділена при вільному сечовиділенні.

Лікар може провести аналіз сечі експрес-методом згідно з інструкцією до набору, для цього використовують реагентні паперові смужки, насичені різними хімічними реактивами або таблетки-реагенти.

Фізичні властивості сечі

Колір сечі. В нормі сеча має солом'яно-жовтий колір. Інтенсивність забарвлення залежить від концентрації сечових пігментів – урохромів. Колір сечі може змінюватися у разі наявності патології, при застосуванні медикаментів, їжі і деяких барвників.

Забарвлення сечі: червоне – макрогематурія, гемоглобінурія, свинцева інтоксикація, наявність в сечі міоглобіну, порфірину, медикаментів (амідопирин, антипирин, метилдопа, психотропні засоби групи фенотіазину); рожеве – ацетилсаліцилова кислота, фенілін, буряк, еозин; біле – наявність в сечі великої кількості фосфатів, жиру; яскраво-жовте – рибофлавін, фурагін, фурадонін, хлорохін; помаранчеве – рифампіцин; темно-жовте – білірубін; зеленувато-жовте – гній в сечі, білірубін; буро-зелене – фенацетин; грязно-коричневе або сіре – піурія при лужній реакції сечі; темне, чорне – гемоглобінурія, гомогентизинова кислота при алкаптоурії, меланін; синє – метиленова синь.

Прозорість сечі. В нормі свіжа сеча прозора і лише злегка піниться. Мутність сечі залежить від присутності великої кількості солей, клітинних елементів, бактерій, жиру, слизу.

Запах сечі. В нормі сеча має специфічний запах. При лужному бродінні сеча набуває різкий аміачний запах. При розкладанні в сечі білку, крові, гною з'являється гнилісний запах, крім того гнилісний запах може мати свіже випущену сечу при раці, що розпадається або дивертикулі сечового міхура.

Питома вага або відносна питома вага сечі пропорційна концентрації розчинених в ній осмотично активних частинок. У здорової людини питома вага коливається від 1,010-1,025 і вище, що залежить від кількості випитої рідини, харчового раціону, інтенсивності потовиділення.

Максимальна величина відносної щільності сечі дає уяву про концентраційну функцію нирок. Практично цю функцію можна вважати нормальною, якщо питома вага ранкової сечі вище 1,018 (звичайно 1,015-1,025).

Для визначення питомої ваги сечу наливають у циліндр, погружають в нього урومتر і після припинення коливань рідини визначають питому вагу за рівнем нижнього меніску.

Відносна питома вага сечі залежить від вмісту високомолекулярних компонентів (білки, глюкоза). Тому вносять поправку в показання урометра: при концентрації білка в сечі 10 г/л величину питомої ваги зменшують на 0,0025; при концентрації глюкози 10 г/л – на 0,0038.

Питома вага сечі в нормі та при патології

Збільшення питомої ваги сечі > 1,030	Зниження питомої ваги сечі < 1,015
<i>в нормі:</i> обмеження прийому рідини посилене потовиділення виділення Rō-контрастних речовин ліки та їх метаболіти манітол	<i>в нормі:</i> старіння надлишкове вживання рідини мало сольова дієта бідна білком дієта діуретики
<i>при патології:</i> глюкоза в сечі білок в сечі (велика кількість) лихоманка пронеси блювота набряковий синдром	<i>при патології:</i> хронічна ниркова недостатність гостре ураження ниркових каналців реальний діабет нецукровий діабет

Хімічний склад сечі

Реакція сечі. Звичайно реакція сечі здорової людини слабо кисла, однак кислотність варіює в широких межах (рН від 4,5 до 8,5) в залежності від характеру харчування, прийому ліків, інших факторів.

Захворювання і стани, при яких порушується рН сечі

Підвищення рН (рН > 7,0)	Зниження рН (рН біля 5,0)
Використання рослинної їжі Після великої кількості кислої блювоти При гіперкаліємії Під час сходження набряків Первинний та вторинний гіперпаратиреоз Прийом інгібіторів карбоангідази Метаболічний та дихальний алкалоз	Зловживання м'ясом Метаболічний та дихальний ацидоз Гіпокаліємія Обезводнення Лихоманка Цукровий діабет ХНН Сечокам'яна хвороба

Реакцію сечі можна визначити титруванням, рН-метром, а також лакмусовими смужками. Синій лакмусовий папірець червоніє у кислій сечі, а червоний – синіє в лужній сечі, якщо червоний та синій не змінюють кольору – сеча нейтральна.

Білок. В нормі в сечі білок відсутній. Його поява називається протеїнурією. Якісна реакція на білок стає позитивною при його концентрації 0,033 г/л.

Розрізняють дві групи протеїнурій.

До *фізіологічної протеїнурії* відносять випадки тимчасової появи білку в сечі, яка не пов'язана із захворюванням (після багатої білками їжі, після великих фізичних навантажень, емоцій, ортостатична).

До *патологічної протеїнурії* відносять ренальну та позаренальну протеїнурії. При ренальній протеїнурії білок потрапляє в сечу із паренхіми нирок і зустрічається при їх захворюваннях. Позаренальна протеїнурія обумовлена білком, який виділяється з сечовивідних шляхів та статевих органів (цистити, уретрити, простатити, вульвовагініти), така протеїнурія не перевищує 1 г/л.

Глюкоза. В нормі глюкоза в сечі відсутня.

Глюкозурія може бути фізіологічною та патологічною. Фізіологічна спостерігається при вживанні з їжею великої кількості вуглеводів, після стресу, прийому ліків (стероїдні гормони). Ренальна глюкозурія обумовлена порушенням реабсорбції глюкози в каналцях при нормальному вмісті цукру в крові. Патологічна глюкозурія частіше буває діабетичною.

Білірубін. В нормі білірубін в сечі відсутній. Білірубінурію спостерігають при ураженні паренхіми печінки (паренхіматозна жовтяниця) та порушеннях відтоку жовчі (обтураційна жовтяниця). Для гемолітичної жовтяниці – білірубінурія не характерна.

Уробіліноген. Верхня межа норми уробіліногену в сечі – 10 мг/л. Уробіліногенурія зустрічається при захворюваннях печінки, кишечника, гемолітичних станах.

Кетонові тіла (ацетон, ацетооцтова та бетаоксимаєляна кислоти). В нормі в сечі відсутні, кетонурія з'являється при тяжкому цукровому діабеті та вуглеводному голоді, тяжких лихоманках, алкогольній інтоксикації, післяопераційному періоді, коматозних станах.

Зараз для проведення хімічного складу сечі використовують реагентні паперові смужки, насичені різними хімічними реактивами або таблетки-реагенти. Методи експрес-діагностики:

Multistix 10 SG – визначення в сечі білку, глюкози, еритроцитів, лейкоцитів, жовчних пігментів, уробіліногену, рН, естерази лейкоцитів, кетонових тіл, відносної щільності;

Multistix Pro – 10 параметрів + співвідношення білок/креатинін;

Clinitек або DCA 2000+ – визначення альбуміну в мг/л, креатиніну сечі у мг/дл.

Мікроскопічне дослідження сечового осаду.

Для мікроскопії з дна посуду з сечею піпеткою беруть осад, переносять в пробірку з центрифуги, центрифугують, надосадову рідину зливають, осад переносять на предметне скло, мікроскопіюють при малому збільшенні з ме-

тою ознайомлення, а потім – при великому для підрахування формених елементів, циліндрів, солей в полі зору мікроскопу.

Крім того, застосовують кількісні методи з використанням камер підрахунку і спеціальних методів якісного вивчення клітинних елементів сечі.

Епітелій. В нормі в осаді сечі знаходять в полі зору одиничні клітини плаского (уретра) та перехідного епітелію (миски, сечовід, сечовий міхур). Нирковий (канальці) епітелій в нормі відсутній.

Епітеліальні клітини

<i>Епітелій</i>			
<i>Тип</i>	<i>плаский</i>	<i>циліндричний</i>	<i>нирково-канальцевий</i>
Характеристика	великий розмір полігональна форма маленьке ядро	меншого розміру подовжена, грушоподібна, хвостата форма, зсунуте ядро	невеликий розмір округлої форми центрально або ексцентрично розташоване ядро зернистість цитоплазми
Походження	з нижніх відділів сечового тракту (сечовий міхур, уретра, піхва і вульва у жінок)	з сечоводу, з багатоподібного епітелію нижніх сечових шляхів	з канальців
В нормі	1-2 в полі зору	0-1 в полі зору	0-1 в полі зору

В нормі у здорової людини в осаді сечі знаходяться:

- *еритроцити* – відсутні або одиничні в препараті (0-1 в полі зору); еритроцити бувають незмінні з наявністю гемоглобіну та змінені – вільні від гемоглобіну, еритроцитурія походить із нирок або сечовивідних шляхів;
- *лейкоцити* – в полі зору 0-3 – у чоловіків і до 0-6 – у жінок; при спеціальному фарбуванні серед лейкоцитів виділяють так звані активні лейкоцити та клітини Штернгеймера-Мальбіна, які вказують на наявність активного запального процесу в сечовивідних шляхах (без великої ймовірності). При мікроскопії осаду сечі пофарбованої за методом Романовського-Гімзи диференціюють нейтрофіли від лімфоцитів.
- *циліндри* – відсутні.

Утворення *циліндрів* відбувається в дистальному відділі нефрону, за виключенням циліндрів з легких пептидних ланок при множинній мієломі, які формуються в проксимальному нефроні.

Гіалінові циліндри (ГЦ) складаються з білку, який потрапляє в сечу внаслідок застою або запального процесу. Поява ГЦ може спостерігатися при

протеїнурії, непов'язаної з ураженням нирок (ортостатична, застійна, фізичне навантаження, переохолодження, лихоманка). Майже постійно ГЦ зустрічається при різних ураженнях нирок.

Епітеліальні циліндри складаються з епітелію, клітин каналців. Їх наявність вказує на ураження тубулярного апарату.

Зернисті містять білок та епітеліальні клітини каналців, утворюються за наявності в епітеліальних клітинах вираженої дегенерації.

Воскоподібні циліндри виявляються при тяжких ураженнях паренхіми нирок.

Еритроцитарні циліндри утворюються зі скупчень еритроцитів, їх наявність свідчить про нирковий генез гематурії.

Лейкоцитарні циліндри зустрічаються рідко, частіше при піелонефритах.

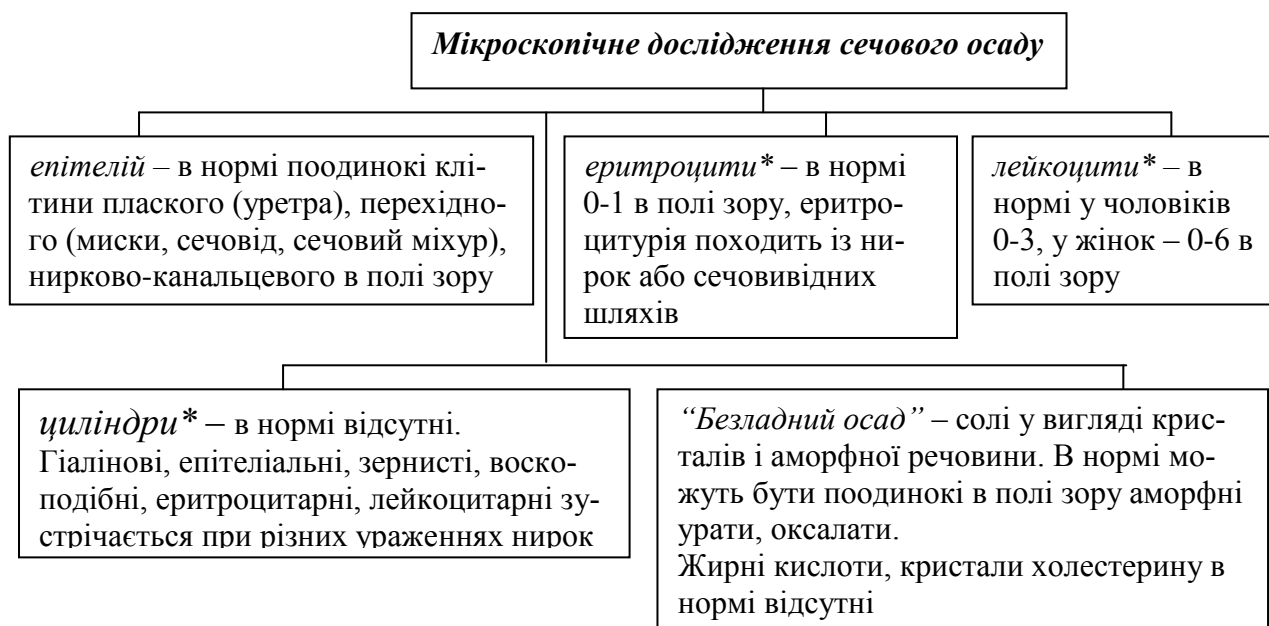
Циліндроїди – ниті слизу зі збираючих трубочок.

“Безладний осад” сечі складається з солей у вигляді кристалів і аморфної речовини. Зсідання солей в осад залежить від її рН. Сечова та гіпурова кислоти, сечокислі солі, кальцію фосфат, сірчаноокислий кальцій зсідають у сечі кислої реакції. Аморфні фосфати, трипельфосфати, кальцію карбонат зсідають у сечі лужної реакції.

Кристали сечової кислоти, трипельфосфати, кальцію карбонат в нормі відсутні, аморфні урати, оксалати в нормі можуть бути одиничні в полі зору.

Жири: жирні кислоти, кристали холестерину в нормі відсутні.

Бактеріоскопічне дослідження осаду сечі – орієнтовний тест для виявлення грибів, мікобактерій туберкульозу, іншої бактеріальної флори, найпростіших.



Кількісна оцінка клітинного складу сечі

Проба за Нечипоренком – це кількісне визначення формених елементів (лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів) в 1 мл сечі. З середньої порції свіжо випущеної сечі беруть 10 мл у чисту пробірку, центрифугують при 1500 об/хв протягом 5'. Осад та 1 мл надосадового шару ретельно перемішують та заповнюють камеру Горяєва, підраховують лейкоцити, еритроцити, циліндри.

Проба сечі за Каковським-Аддісом – сечу збирають протягом 10 або 12 год., найзручніше нічну (з 22 до 8 год.). Визначають кількість лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів, потім перераховують їх кількість за добу.

Метод Амбурже – сечу збирають за 3 години, вимірюють виділену кількість і беруть з неї 10 мл у градуйовану пробірку, після центрифугування визначають кількість формених елементів за 1 хв.

Кількісна оцінка клітинного складу сечі

Метод	Вміст у здорових осіб		
	еритроцити	лейкоцити	циліндри (гіалінові)
Нечипоренком (у 1 мл сечі)	До 1000	До 2000	0-1 на 4 камери (до 50 в 1 мл)
Каковського-Аддіса (за добу)	До $1-2 \times 10^6$	До $2-4 \times 10^6$	До 2×10^4
Амбурже (за 1 хв.)	До 1000	До 2000	–

Визначаються морфологічні особливості лейкоцитів сечового осадку: нейтрофільна лейкоцитурія; лімфоцитурія; “активні лейкоцити” й клітини Штернгеймера-Мальбіна.

Мікрогематурія діагностується за наявності еритроцитів більш 1000 в 1 мл сечі або більш 5 еритроцитів в полі зору.

Провокаційні проби на приховану лейкоцитурію

Для виявлення прихованої лейкоцитурії вдаються до провокаційних проб, що дають змогу отримати у хворих на хронічний пієлонефрит збільшену кількість лейкоцитів у сечі. Застосовують пірогеналовий, преднізолонувий, парафіновий, нафталановий, озокеритовий та інші тести.

Преднізолонувий тест. Ранком збирають середню порцію сечі при самостійному сечовипусканні. Потім хворому в/в вводять 30–50 мг (в залежності від маси тіла) преднізолону, після чого збирають 4 порції сечі (три – кожну годину і одну – через добу). Тест вважається позитивним, якщо хоча б в одній з чотирьох порцій число лейкоцитів в 1 мл збільшується вдвічі в порівнянні з вихідним або поява в осаді клітин Штернгеймера-Мальбіна, або активних лейкоцитів. Після виявлення лейкоцитурії вивчають її джерело і генез (інфекційна або асептична).

Тристанна проба

Тристанна проба використовується для діагностики локалізації патологічного процесу, з яким пов'язані гематурія або лейкоцитурія. Перед проведенням проби хворий не повинен мочитися на протязі 3-5 годин. Хворий під час сечовиділення збирає в 3 різні посудини початкову (перші кілька мл), середню (основну) і кінцеву (останні 10-20 мл) порції сечі, які потім порівнюють за величиною лейкоцитурії і еритроцитурії.

Оцінка тристанної проби: наявність крові або лейкоцитів

I порція – ураження уретри (уретрит, ушкодження уретри, пухлини);

III порція – ураження сечового міхура.

Зміни в усіх трьох порціях – ураження нирок, сечоводу, деяких ураженнях сечового міхура.

Добова протеїнурія

Протеїнурія – виділення з сечею білка в кількості, що перевищує нормальні значення (50 мг/добу). В нормі добова протеїнурія коливається від 50 мг до 100 мг білку. Визначення вмісту білка в добовій кількості сечі дає більш правильне уявлення про захворювання і повинно бути обов'язковим при обстеженні хворих з якою патологією нирок. В залежності від добової втрати білку виділяють наступні ступені протеїнурії: слабо виражена протеїнурія – екскреція білку 0,1-0,3 г/добу; помірна – 0,5-1,0 г/добу; виражена – 1,0-3 г/добу; нефротичний синдром – більше 3 г/добу.

Уропротеїнограма дозволяє визначити якісну характеристику протеїнурії. Протеїнурія за складом поділяється на селективну та неселективну.

Селективна протеїнурія – виділення з сечею білку з низькою молекулярною масою, в основному, альбумінів.

Неселективна протеїнурія – виділення білків з середньою та високою молекулярною масою (α_2 -глобулін, макроглобулін, глюкопротеїди).

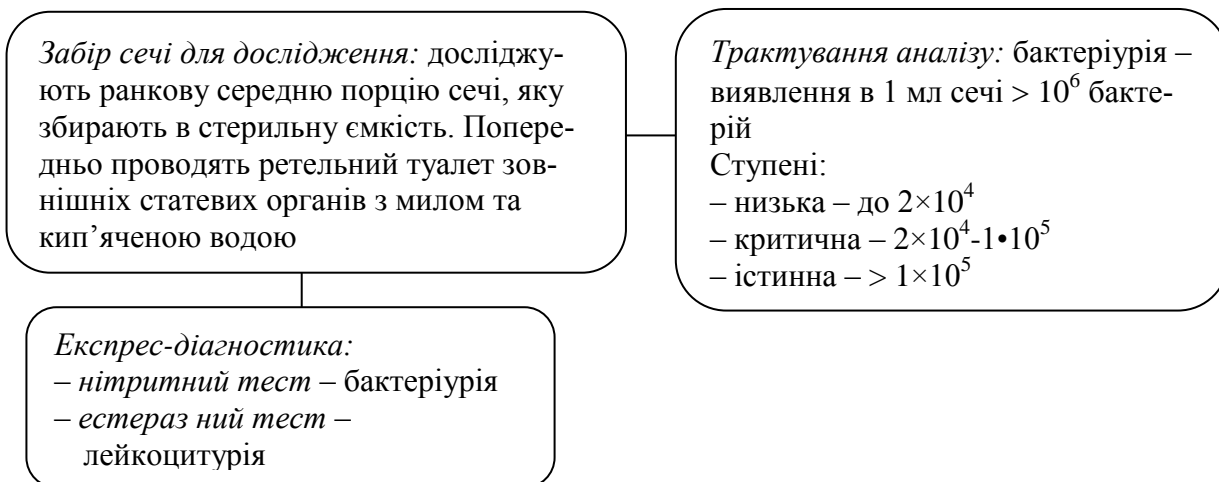
Бактеріологічне дослідження сечі дозволяє встановити інфекційну природу захворювання, вид збудника та його чутливість до антибактеріальної терапії.

Досліджують ранкову середню порцію вільно виділеної сечі. Не слід приймати велику кількість рідини напередодні дослідження, що може призвести до розбавлення сечі та зниження кількості бактерій. Для збирання сечі використовують стерильні ємкості. Заборонено збирати сечу з сечоприймача або судна. Перед отриманням сечі проводять ретельний туалет зовнішніх статевих органів з милом та кип'яченою водою. Сечу доставляють в лабораторію якомога швидше. Посів слід проводити не пізніше 2 годин після отримання матеріалу або на протязі 8 годин при зберіганні її в холодильнику. Не допускається бактеріологічне дослідження сечі, яка збиралась протягом доби.

При наявності бактеріурії говорять про виявленні в 1 мл сечі більше 100000 (10^6) бактерій. Градації ступенів бактеріурія: низька – до 2×10^4 мікробних тіл в 1 мл сечі, критична – 2×10^4 - 1×10^5 мікробних тіл в 1 мл сечі, істинна – $> 1 \times 10^5$ мікробних тіл в 1 мл сечі. В останній час для виявлення сечової інфекції експрес-методом існує 2 тести: *нітритний тест* на бактеріурію та *естеразний* – на лейкоцитурію.

Збирати сечу за допомогою катетера не рекомендується в зв'язку з високим ризиком внесення висхідної інфекції.

Трактування бактеріологічного аналізу сечі



Протеїнограма. Гіпопротеїнемія характерна для НС, обумовленого гострим та хронічним гломерулонефритом, тромбозом судин нирок та ін., її ступінь залежить від тяжкості НС. Гіперпротеїнемія спостерігається при мієломній хворобі.

Гіпер- α -глобулінемія визначається при гострому та хронічному гломерулонефритах, ступінь її вираженості свідчить про активність процесу.

Гіпер- γ -глобулінемія має місце при амілоїдозі, мієломній хворобі, колагенозах.

Імунограма дає змогу оцінити тяжкість патологічного процесу, його прогноз, а також використовується для вибору методу патогенетичної терапії. При аутоімунних захворюваннях знижується активність Т-лімфоцитів і підвищується активність В-лімфоцитів.

Ліпідограма – визначення рівня холестерину має значення в діагностиці нефротичного синдрому.

Коагулограма – призначають при гематуріях для виключення геморагічних діатезів, при ХНН.

Загальний аналіз крові. Зміни в периферичній крові визначають реакцію на патологічний процес в нирках (запалення), а також участь в еритропоезі. Гемоглобін, еритроцити на ранніх стадіях захворювання не змінюються. Нормо- або гіпохромна анемія спостерігаються при НС, пієлонефриті, колагенозах, а також є постійним синдромом гострої та хронічної ниркової недо-

статності. Вміст лейкоцитів збільшується при гострих та загостренні хронічних запальних хвороб нирок, при ХНН. Підвищення ШЗЕ відбувається у хворих з НС, ХНН.

Методи дослідження функції нирок

Проба за Зимницьким – дозволяє досліджувати концентраційну функцію нирок. Хворий залишається на звичайному режимі харчування, але враховує кількість випитої рідини. Діуретики відміняють за 3 дні до проведення проби. Після випорожнення сечового міхура в 6 годин ранку через кожні 3 години збирають сечу в окремий посуд на протязі доби, всього 8 порцій. Проводять вимірювання об'єму кожної порції і визначають відносну густину сечі в ній. Підсумовуючи загальну кількість сечі у всіх порціях, визначають добовий, денний і нічний діурез.

Показники сечі в нормі при дослідженні:

- о добовий діурез складає 0,8-2,0 л або (65-80)% випитої рідини;
- о значне коливання на протязі доби кількості сечі в окремих порціях (40-300 мл) і щільності (1,010-1,025);
- о денний діурез переважає нічний – $\frac{2}{3}$, $\frac{3}{4}$;
- о щільність хоча б в одній порції сечі не нижче 1,020-1,018.

Основні зміни, які виявляють у пробі за Зимницьким:

1. Зменшення кількості добової сечі (олігурія, анурія) або перевищення кількості виділеної сечі над кількістю випитої рідини (поліурія).
2. Збільшення діурезу в нічний час (ніктурія).
3. Зниження амплітуди коливань відносної густини сечі, яка може проявлятися: зниженням максимальної відносної густини сечі нижче 1,020 і менше; зниженням відносної щільності до 1,015-1,016, яке розцінюється як значне; обмеженням коливань відносної щільності в межах 1,010-1,012 – гіпостенурія або зменшенням коливань відносної щільності 1,008-1,010 – ізостенурія, що дорівнює відносній щільності безбілкового фільтрату плазми.

Проби з рідинним навантаженням та сухоїдінням – додатковий метод для оцінки концентраційної (сухоїдіння) та функції розведення (рідинного навантаження) нирок.

Проба на концентрацію сечі – функціональна проба, яка дає уяву про властивості нирок до максимальної концентрації сечі в умовах дегідратації організму. Проба складається з визначення максимально рівня, що досягається, осмотичної концентрації, т.ч. сумарної концентрації осмотично активних речовин в сечі.

Методика проведення проби: з 18 годин значно обмежується вживання рідини, а потім на протязі доби вживання рідини зовсім припиняється. Тривалість дослідження – 36 годин. В порціях сечі за останні 12 годин дослідження відносна щільність у здорової людини збільшується до 1,022-1,040, а осмолярність сечі сягає 900-1200 мосмоль/кг H₂O. Але на практиці частіше

використовують 18 годинну пробу (прийом рідини припиняють о 12 годині дня, а сечу збирають з 6 години до 9 години ранку, відносна щільність сечі в цій порції повинна бути вище 1026, а осмолярність вище 900 мосмоль/кг Н₂О).

Проба на розведення – проба навантаження, яка дає уяву про властивість нирок максимально розводити сечу в умовах гіпергідратації, під впливом якої припиняється секреція вазопресину.

Перед проведенням проби натще в 7 або 8 годин ранку хворий випиває воду або слабкий чай в об'ємі, що становить (20-22) мл/кг маси тіла, через 30' після чого збирає сечу. На протязі наступних 2 годин збирає порції сечі через кожні 30'. Об'єм кожної порції вимірюють зараз же після її виділення і кожний раз пацієнт випиває додатково такий же об'єм рідини.

У здорових осіб при цьому осмолярність сечі знижується до 20-30 ммоль/л, а відносна густина сечі – до 1001-1002. Зниження осмотичної концентрації сечі до 100 ммоль/л, а відносної густини лише до 1003-1004 вказує на порушення функції розведення сечі. Повне випадіння цієї функції проявляється ізостенурією або гіпостенурією (300 ммоль/л та 1010 відповідно).

Швидкість клубочкової фільтрації (проба Реберга-Тарєєва)

Клубочкова фільтрація визначається за показниками очищення речовин, які виділяються з крові нирками тільки шляхом клубочкової фільтрації і не піддаються в каналцях процесам реабсорбції та секреції. До таких речовин відносяться інулін, тіосульфат натрію та креатинін.

Кліренс (очищення) характеризується об'ємом плазми, яка очищується нирками від тої чи іншої речовини за 1 хв. Кліренс креатиніну визначають за формулою:

$$F_{кр} = \frac{U \cdot V}{P}, \text{ де}$$

$F_{кр}$ – кліренс, мл/хв (клубочкова фільтрація), U – концентрація досліджуваної речовини в сечі, ммоль/л (креатинін), V – діурез за 1 хв, P – концентрація даної речовини (креатиніну) в плазмі крові, ммоль/л.

Дослідження може проводитись при використанні: 24-годинного збору сечі, збору сечі за короткий інтервал (3-5 годин), при зборі сечі послідовно за декілька окремих інтервалів на протязі доби.

При добовому зборі сечу збирають через довільні інтервали часу. Порядок виконання: в 7 (8) годин ранку хворий повністю спорожнює сечовий міхур і наступні всі проби сечі збирає в спеціальний посуд, остання проба сечі забирається рівно о 7 (8) годині ранку наступного дня. Вранці береться кров на визначення креатиніну, а сеча доставляється в лабораторію для визначення хвилинного діурезу та концентрації креатиніну.

В нормі клубочкова фільтрація коливається 80-150 мл/хв.

В цьому дослідженні можна визначити функцію каналців – каналцеву реабсорбцію води. Вона розраховується за формулою:

$$КР \text{ (канальцева реабсорбція)} = \frac{\text{клубочкова фільтрація (F)} - \text{хвилинний діурез (V)}}{F} \cdot 100$$

В нормі КР дорівнює (95-99)% клубочкового фільтрату.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) являється основним показником функції нирок, вона визначається за формулами:

формула Cockcroft-Gault* при КФ більше 10-15 мл/хв

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{вік, роки}) \cdot \text{маса тіла (кг)}}{72 \cdot \text{креатинін крові (ммоль / л)}} \cdot (0,85 \text{ для жінок; } 1 \text{ для чоловіків})$$

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{вік, роки}) \cdot \text{маса тіла (кг)}}{810 \cdot \text{креатинін крові (ммоль / л)}}$$

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{вік, роки}) \cdot \text{маса тіла (кг)}}{\text{креатинін крові (мкмоль / л)}} \cdot (1,23 \text{ для жіночої статі, } 1,05 \text{ для чоловічої статі}),$$

де C_{cr} – кліренс креатиніну, мл/хв;

- формула MDRD при КФ менше 10-15 мл/хв

$$СКФ = (P_{\text{креатинін}})^{-0,858} \cdot (\text{вік})^{-0,167} \cdot (P_{\text{азот сечовини}})^{-0,293} \cdot (P_{\text{азот сечовини сечі}})^{-0,249} \cdot (1,178 \text{ для негроїдної раси}) \cdot (0,822 \text{ для жінок})$$

З урахуванням сироваткового альбуміну:

$$СКФ = 170 (P_{\text{креатинін}})^{-0,999} \cdot (\text{вік})^{-0,167} \cdot (P_{\text{азот сечовини}})^{-0,170} \cdot (P_{\text{альбумін}})^{-0,318} \cdot (E_{\text{азот сечовини сечі}})^{-0,249} \cdot (1,178 \text{ для негроїдної раси}) \cdot (0,822 \text{ для жінок}),$$

де $P_{\text{креатинін}}$ – концентрація креатиніну в плазмі (в мг/дл)

$P_{\text{азот сечовини}}$ – концентрація азоту сечовини (в мг/дл)

$E_{\text{азот сечовини сечі}}$ – концентрація азоту сечовини в сечі (в мг/доб)

$P_{\text{альбумін}}$ – концентрація альбуміну в плазмі (в г/дл)

Примітка: підрахунок за формулами ведеться за комп'ютерними програмами.

У 2009-2011 роках розроблено універсальний метод розрахунку ШКФ, який працює на будь-якій стадії ХХН та у представників всіх рас - порівняння СКД-ЕРІ.

Сечова кислота крові – гіперурикемія має значення в діагностиці при подагрі, сечовому діатезі, ХНН різної етіології. Вміст сечової кислоти в нормі у чоловіків 0,12-0,44 ммоль/л, у жінок – 0,12-0,36 ммоль/л, у жінок.

Електроліти крові та сечі. Нирки беруть активну участь у водно-електролітному обміні, при порушенні їх функції необхідно визначати рівень електролітів крові та сечі.

Нормальні показники вмісту електролітів в сироватці крові

Електроліт	Вміст, ммоль/л
Калій	3,9-5,0
Натрій	135-145
Кальцій	2,2-2,75
Фосфор	0,6-0,84
Магній	0,65-1,2
Хлор	97-115

Нормальні показники вмісту електролітів в сечі

Електроліт	Вміст, ммоль/доба
Калій	25-95 ммоль/л
Натрій	130-260
Кальцій	1,5-3,75
Фосфор	12,9-42,0
Магній	4-10
Хлор	110-250

Проба на амілоїд проводиться для діагностики амілоїдозу. Барвник Еванса в/в вводять 10 мл 0,15% розчину та через 4 та 15 хв беруть кров з вени протилежної руки та визначають в ній його концентрацію. За наявності амілоїдозу концентрація барвника у другій порції крові на (80-90)% менше, ніж у першій.

Проба на амілоїд з метиленовим синім: 1 мл 1% розчину свіжо приготовленого барвника вводять п/шкірно. Потім протягом 6 годин кожен годину збирають сечу. У здорової людини всі порції сечі забарвлені. За наявності амілоїдозу у всіх порціях сечі забарвлення немає, інколи, за виключенням першої та другої порції, які слабо забарвлені. Однак поява синього забарвлення не виключає амілоїдозу.

Сироватковий білок амілоїду А: рівень в нормі у дорослих 0,4 мг/л, висока концентрація його в крові є маркером АА амілоїдозу.

Тестові завдання

1. В патогенезі хронічного гломерулонефриту найважливішу роль відіграють:

- А. Запалення
- В.* Аутоімунні процеси
- С. Порушення імунітету
- Д. Порушення в системі гемостазу
- Е. Захворювання печінки.

2. Основним причинним фактором при гострому гломерулонефриті є:

- А.* Бета-гемолітичний стрептокок

В. Вірусна інфекція (вірус гепатиту В, вірус краснухи, інфекційного мононуклеозу)

- С. Лептоспіроз
- Д. Сифіліс
- Е. Кишкова паличка.

3. Який метод діагностики є найбільш інформативним для хронічного гломерулонефриту?

- А. Дослідження сечового осаду
- В. Внутрішньовенна пієлографія
- С. УЗД
- Д.*Пункційна біопсія
- Е. Реносцинтиграфія.

4. Головна причина набряків при нефротичному синдромі:

- А. Гіпопротеїнемія
- В.*Гіпоальбумінемія
- С. Гіперальдостеронізм
- Д. Гіперхолестеринемія
- Е. Підвищення проникності судин.

5. Найбільш достовірний метод діагностики амілоїдозу:

- А.*Біопсія нирок
- В. Проба з конгорот
- С. Проба з метиленовою синькою
- Д. Сканування нирок
- Е. Біопсія слизових оболонок ясен та прямої кишки.

6. Кількість креатиніну в плазмі крові в нормі:

- А. 0,25-0,35 ммоль/л
- В. 0,145 ммоль/л
- С. 1,2 ммоль/л
- Д.*0,088-0,176 ммоль/л
- Е. 0,13-0,14 ммоль/л.

7. Ізостенурія - це відносна щільність сечі:

- А. 1001 – 1013
- В. 1015 – 1025
- С.*1010 – 1012
- Д. 1004 – 100
- Е. 1010 – 1018.

8. При якому мінімальному діурезі підтримується нормальний баланс К в організмі?

- А.*Більше 600 мл/добу
- В. до 400 мл/добу
- С. 500 мл/добу

- D. 300 мл/добу.
- 9.** Сеча кольору «м'ясних помийв» зумовлена вмістом великої кількості:
A. Білка
B. Бактерій
C. Лейкоцитів
D.* Еритроцитів.
- 10.** Восковидні циліндри найчастіше бувають при:
A. *Гломерулонефриті
B. Некротичному папіліті
C. Гіпернефромі
D. Хронічному пієлонефриті
E. Травмі нирок.
- 11.** Від чого залежить клубочкова фільтрація:
A. Рівня фільтраційного тиску
B. Ендотелію капіляру
C. Ураження клубочкового фільтру, ниркового кровообігу
D. Гідростатичного тиску крові
E. Ниркового плазмотоку
F. Вірно А, В, С
G. *Вірно А, В, С, D.
- 12.** Що найбільше впливає на підвищення питомої ваги сечі:
A. Натрій
B. Глюкоза
C. Сечовина
D. Білок
E. Жовчні пігменти
F. *Вірно В, D.
- 13.** Проби, які дозволяють оцінити концентраційну функцію нирок:
A. Аддиса – Каковського
B. Амбурже
C.*Зимницького
D. Нечипоренко
E. Фольгарда (с сухоїдінням).
- 14.** Допустима кількість білка у добовій сечі становить:
A. 500 мг
B.*30 мг
C. 150 мг
D. Не повинно бути
E. Сліди білка.
- 15.** Який метод діагностики найбільш достовірний при розпізнаванні хронічного гломерулонефриту
A. Оглядовий знімок нирок

- В. Екскреторна урографія
- С. Ретроградна піелоуретрографія
- Д.*Пункційна біопсія
- Е. Сцинтиграфія.

16. До складу циркулюючих імунних комплексів при гломерулонефриті не входять:

- А. Антиген+антитіло+С3
- В. Антиген+антитіло+С5
- С. Антиген+Fc IgG
- Д. Збудник+антитіло
- Е. *Збудник+макрофаг.

17. Верифікація інтерстиціального нефриту проводиться на основі:

- А. Біопсії нирок
- В. Оцінки анамнезу (прийому медикаментів)
- С. Оцінки аналізу сечі (макрогематурія, гіпостенурія)
- Д. Ультразвукового дослідження нирок
- Е.+ Все, крім D.

18. Для виявлення ранніх порушень функцій нирок не використовують:

- А. Радіонуклідну ренографію
- В. Біопсію нирок
- С. Проби Реберга
- Д. УЗД
- Е.*Залишковий азот крові.

19. Який діагностичний тест найбільш достовірний при початковій стадії ХХН:

- А. Проба за Зимницьким
- В. Креатинін крові
- С. Залишковий азот крові
- Д.*Швидкість клубочкової фільтрації
- Е. Сечовина крові.

20. Для III стадії ХЗН характерна така швидкість клубочкової фільтрації:

- А. Більше 90
- В. 60-89
- С. *30-59
- Д. 15-29
- Е. Менше 15.

Теми самостійної роботи:

Аномалії розвитку нирок: види, причини, клінічні прояви, стандарти діагностики.

Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при урологічних захворюваннях і уrogenітальних інфекціях

Протягом останніх десятиліть проблема захворювань сечовидільної системи набуває все більшої актуальності не тільки у нашій країні, але й в усьому світі. Сьогодні близько 10-15% українців страждають патологією нирок різного ступеню важкості, при цьому такі ураження сечовидільної системи, як сечокам'яна хвороба, пієлонефрит, цистит, все частіше діагностуються в більш молодому віці. Накопичені дані говорять про те, що тільки запальними захворюваннями сечовидільної системи сьогодні страждають 5-10% дитячого та 12% дорослого населення України, при цьому приблизно 60% усіх випадків інфікування сечовидільної системи серед дорослих пацієнтів приходяться на жінок. Тому рання та повна діагностика захворювань сечовидільної системи є важливим завданням сучасної медицини.

Нефролітіаз, сечокам'яна хвороба (СКХ)– розповсюджене захворювання нирок, яке пов'язане з надмірним утворенням в організмі або збільшеною нирковою екскрецією метаболітів, які формують каміння.

Нефролітіаз поділяють на первинну форму – СКХ та вторинній нефролітіаз при загальних та системних захворюваннях, які супроводжуються метаболічними порушеннями – гіперкальціємією, гіперурикемією, гіпероксалаземією.

Види нефролітіазу:

кальцієвий – первинний гіперпаратиреоз, первинний альдостеронізм, синдром Кушинга, синдром Фанконі, саркоїдоз, хронічний остеомієліт, хронічний гепатит, інтоксикація вітаміном D, мієломна хвороба;

оксалатний – синдром порушеного всмоктування, пост резекційні синдроми на тонкому кишечнику, хвороба Крона, вживання великих доз аскорбінової кислоти;

уратний – подагра, анальгетична нефропатія, мієлопроліферативні захворювання;

змішаний – інфекція сечових шляхів, хронічний пієлонефрит.

Клінічні ознаки: наявність ниркової кольки або інші варіанти больового синдрому, можливий безсимптомний перебіг захворювання, часто приєднання симптомів інфекції сечевидільної системи.

Стандарт діагностики:

- о скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о УЗД нирок
- о рентгенологічні методи дослідження
- о загальний аналіз сечі;
- о загальний аналіз крові;
- о біохімічний аналіз крові та сечі (електроліти, сечева кислота, гормони парашитовидних залоз.

Діагностичні критерії нефролітіазу при лабораторних дослідженнях

Загальний аналіз сечі: важливе значення має виявлення кристалурії, яку можна визначити в свіжовиділеній сечі. Кожний вид нефролітіазу має свій тип кристалів. Утворення нефролітіазу відбувається при визначеному рівні рН: кисле середовище – уратні чи оксалатні камені; лужне середовище – фосфатні та змішані камені. Сечовий синдром характеризується мікро- або макрогематурією, лейкоцитурією – при приєднанні пієлонефриту.

Загальний аналіз крові при неускладненому перебігу СКХ без змін.

Біохімічний аналіз крові та сечі: визначення рівню кальцію, калію, неорганічних фосфатів, сечової кислоти, паратгормону для диференційної діагностики первинного та вторинного нефролітіазу.

Біохімічні маркери первинного та вторинного нефролітіазу

<i>Рівень в крові</i>	<i>Рівень в сечі</i>	<i>Тип нефролітіазу</i>
Гіперкальціємія	Гіперкальціурія	Вторинний
Рівень кальцію в нормі	Гіперкальціурія	Первинний
Гіперурикемія	Гіперурикозурія	Вторинний
Рівень сечової кислоти в нормі	Гіперурикозурія	Первинний
Гіперфосфатемія	Гіперфосфатурія	Вторинний
Рівень фосфору в нормі або трохи підвищений	Гіперфосфатурія	Первинний
Паратгормон підвищений	–	Вторинний

Клінічні симптоми інфекції сечових шляхів та обстеження лабораторні та інструментальні наведені у попередньому розділі.

У діагностиці урогенітальних та урологічних захворювань має лабораторна діагностика матеріалів із піхви, уретри, матеріалу передміхурової залози, еякуляту.

Загальноклінічна лабораторна діагностика матеріалу з піхви

У класичному варіанті гінекологи, дерматовенерологи, урологи направляють на лабораторне дослідження матеріал із сечівника (U), шийки матки (C) і піхви (V). Для якісної роботи повинен бути взаємозв'язок між клініцистом і лікарем-лаборантом. Стекла для аналізу повинні містити достатню кількість якісного матеріалу. У бланках-відповідях (форма № 215 “цитоморфологічні дослідження”) необхідно вказати, з якого відділу взято матеріал, і клінічний діагноз пацієнтки чи обстежуваної. У кожного відділу (U, C, V) свій характерний епітелій і особливості мікрофлори. При запальних процесах (уретриті) у препаратах можна побачити патогенну мікрофлору і дегенерати-

вні зміни епітелію (включення, вакуолізацію, збільшення ядра з нитками хроматину тощо). Хламідії, гонококи можуть утворювати навіть кісту сечівника, яку необхідно видаляти вилушуванням з оболонкою (щоб не виникав рецидив). Зіскрібок з шийки матки (С) може містити циліндричний, перехідний і поверхневий епітелій. Препарати можна фарбувати метиленовим синім, за Романовським, Паненгеймом і Папаніколау. Оптимальна якість матеріалу забезпечується в разі використання щітки Cervex Brush. Лабораторне дослідження матеріалу з шийки матки має важливе значення для виявлення дисплазій і передпухлинних змін епітелію. При запальних процесах шийки матки (ендодервіциті) у препаратах можна побачити патогенну мікрофлору і зміни в епітеліальних клітинах (койлоцити, вакуолізацію, включення, зміни розміру клітини і ядра, мікроорганізми в цитоплазмі, нитки хроматину в ядрі). Для аналізу матеріалу з піхви (V) матеріал беруть з верхньо-бічної частини слизової оболонки. Велика кількість парабазальних клітин з'являється при запальних процесах і супроводжується великою кількістю лейкоцитів у досліджуваних препаратах. У препаратах може бути сапрофітна і патогенна мікрофлора, її необхідно ідентифікувати різними методами фарбування.

Загальноклінічна лабораторна діагностика матеріалу із сечівника чоловіка

У ближчій частині сечівника здорового чоловіка є велика кількість мікроорганізмів, які не спричинюють захворювань. Найчастіше це були представники різних видів стрептококів (64,3 %), зокрема *S. faecalis* (24,3 %), ентеробактерії (25,8 %), серед яких превалювали *E. coli* (19,9 %) і стафілококи (19,0 %), переважно *S. epidermidis*. Кишкова паличка, стафілококи (патогенні) й інші мікроорганізми заселяють сечівник у разі зниженого місцевого імунітету. Шляхи проникнення бактерій різні: низхідний, висхідний, гемато- і лімфогенний. Виявлено зміни клітин епітеліального покриву залежно від біологічних властивостей збудників. Зокрема, за наявності хламідійної інфекції порушується проліферативно-репаративна реакція на запалення з явищами клітинного поліморфізму і розвитком плоско клітинної метаплазії циліндричного епітелію; при уреїті посилюється розвиток дегенеративно-дистрофічних змін епітеліальних клітин слизових оболонок сечових і статевих шляхів.

Лабораторне дослідження передміхурової залози (простати)

Уролог або сексопатолог після масажу простати може направляти простатичний сік (секрет простати) на дослідження за формою № 217/0 "аналіз виділення з простати". У препараті з простатичним соком визначають лейкоцити, еритроцити, епітеліоцити (дуже рідко), амілоїдні конкременти (жовтуватого кольору, овальної або трикутної форми з концентричним малюнком), ліпоїдні зерна (розміром як тромбоцит), в яких міститься холестерин, кристали Бетхера (розчин Люголя фарбує їх у темно-синій колір). При застійних явищах у простаті виявляють макрофаги і великі багатоядерні клітини.

Загальноклінічна лабораторна діагностика еякуляту

Використовують форму № 208/0 “аналіз сім’яної рідини”. У разі направлення на аналіз у бланках необхідно вказати клінічний діагноз і вік пацієнта чи обстежуваного. У нормі еякулят не повинен містити мікроорганізмів. Відомо, що сперматозоїди мають негативний заряд, що захищає їх від злипання (не аглютинують). Проте цей заряд може змінюватися залежно від рН середовища, наявності іонів металів тощо. Негативний заряд притягує до себе деякі мікроорганізми. Доведено, що сперматозоїди можуть переносити на собі кишкову паличку, гонококи, стрептококи, стафілококи і передавати цю інфекцію партнерові по сексу. Класичний варіант аналізу еякуляту складається з 3 розділів: 1) загальний аналіз (кількість, колір, мутність, час розрідження, в’язкість, запах, кількість сперматозоїдів у 1 мл, всьому еякуляті, кількість живих сперматозоїдів, кількість мертвих сперматозоїдів); 2) кінезоспермограма (нормокінезис, гіпокінезис, акінезис, дискінезис, через 3 год, через 6 год, кінезисграма після оживлення – через год нормокінезис, гіпокінезис, акінезис, некроспермія); 3) спермограма (нормальні форми сперматозоїдів, юні форми, старі форми, дегенеративні форми, патологія головки, тіла, хвоста, лейкоцити, еритроцити, епітелій, ліпоїдні тільця, спермаглютинація, кристали Бетхера, мікрофлора).

Діагностика типових венеричних хвороб

Діагноз **сифілісу** повинен бути підтверджений лабораторними дослідженнями: мікроскопією в темному полі або за допомогою фазового контрасту матеріалу з ерозивно-виразкових або папульозних елементів первинних сифілом, класичними або модифікованими серологічними реакціями, реакціями іммобілізації трепонем (РІТ) або імунофлюоресценції (РІФ), імуноферментним аналізом або полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР). Актуальною залишається реакція Вассерманна в різних модифікаціях, проте на тлі вагітності, дифузних захворювань сполучної тканини, аутоімунних синдромах вона може давати несправжньо позитивні результати за рахунок високої концентрації неспецифічних імуноглобулінів G (IgG). Використовують форму № 241–2 “серологічне дослідження на сифіліс”. Запропоновано діагностичні системи: “РекомбіБест антипаллідум”, “РекомбіБест антипаллідум-сіріп” (Вектор-Бест, Росія), а також реактиви фірм Dia Sorin, Mikrogen, BSM Diagnostics. Великим кроком уперед у лабораторній дії іостиці є поява рекомбінантної біотехнології, що відкрило перспективи для ПЛР. Аналіз може тривати до 48 год (на відповідних апаратах і реактивах), є специфічним і чутливим методом.

Гонорея. У класичному варіанті - гостре запалення сечівника в чоловіків, сечівника і шийки матки в жінок, супроводжується гнійним виділенням. Звідси й назва “гонорея”, що означає “гноєвитікання”. Спричинюють хворобу бактерії двох різних типів, можуть утворюватися так звані L-форми, стійкі до антибіотиків. Клінічний діагноз потребує лабораторного підтвердження. Для лабораторної діагностики використовують бактеріоскопічні і бактеріологічні методи, імунофлюоресцентний і імуноферментний аналіз, інші молеку-

лярно-біологічні методи. Бактеріоскопічна діагностика найбільш поширена, але не дуже чутлива щодо діагностики хронічних і торпедних форм гонореї. Проводять її за формою № 218/0 “виділення із сечових і статевих органів”. Матеріал завжди беруть на двоє предметних стекол: одне для забарвлення водними розчинами (метиленового синього), брильянтового зеленого, еозину і метиленового синього), на друге - для забарвлення за методом Грама.

Хламідіоз. оль хламідій у розвитку патології визначається безпосереднім багатогогнищевим ураженням сечових і статевих органів і їх наслідками, що впливають на репродуктивну функцію. Хламідійна інфекція характеризується млявим перебігом запальних процесів. Досить часто може виникати артрит, який необхідно диференціювати з ревматизмом. Хламідійна інфекція може спричинювати у чоловіків: уретрит, епідидиміт, простатит, орхіт, хворобу Рейтера, кон’юнктивіт, проктит тощо; у жінок – цервіцит, уретрит, цистит, бартолініт, сальпінгіт, неплідність, венеричну лімфогранульому, хворобу Рейтера. Хламідіями може заражатися немовля під час проходження через пологові шляхи хворої на хламідіоз матері, причому у 30 % інфікованих хвороба може проявлятися пневмонією або середнім отитом у перші 6 міс. життя. Збудником уrogenітального хламідіозу є *Ch. trachomatis*, зокрема серотипи D, E, F, G, H, J, V, K. Особливістю цих серотипів є здатність поглинатися трихомонадами - *Tr. vaginalis*. Джерелом інфекції при уrogenігальному хламідіозі є хворий з гострого або хронічною формою, частіше з маніфестним або безсимптомним перебігом. Для лабораторної діагностики хламідіозу використовують методи, спрямовані на виявлення збудника, антигенів або антитіл: бактеріоскопічні, імунологічні (ІФА, РІФ), культуральні і молекулярно-біологічні. Морфологічні структури хламідій виявляють у досліджуваному матеріалі, забарвленому за методом Романовського–Гімзи. Метод є класичним у діагностиці хламідіозу. Для постановки діагнозу необхідно виявити близько п’яти типових цитоплазматичних включень хламідій. Метод чутливий і у 15–50 % хворих (за даними різних авторів) дає змогу діагностувати хламідійну інфекцію. Частота виявлення залежить від активності перебігу захворювання, наявності супутньої інфекції і якості досліджуваного матеріалу. Досліджуваний матеріал (зіскрібок) повинен бути з мінімальною кількістю лейкоцитів, еритроцитів, бактеріальної флори, циліндричний епітелій повинен розміщуватись окремо (при розміщенні симпластами складно ідентифікувати включення цитоплазми). Для діагностики уrogenітального хламідіозу використовують імунофлюоресцентні методи (РІФ) у прямій і непрямій модифікаціях. Перевагами методу є швидкість при високій чутливості (85 %), безпосереднє визначення збудника в об’єкті дослідження, можливість оцінити неспецифічну флюоресценцію. Виявлення хламідійних антитіл імуноферментним методом (ІФА). На цей час в Україні є сертифіковані імунохроматографічні методи “експрес-діагностика”, яка дає змогу виявити хламідійний антиген у зіскрібках із сечівника або шийки маїки за 15–20 хв. Фірма “Фармаско” займається поширенням таких діагностикумів в Україні.

Трихомоноз (трихомоніаз) - інфекційна хвороба, спричинена найпростішими патогенною *T. vaginalis*. Перебіг у гострій, хронічній і латентній формі. Вагінальна трихомонада патогенна тільки для людей, тобто є антропонозною інфекцією. При клінічно вираженому трихомонозі можуть виникати набряки слизової оболонки, серозно-гнійні пінисті виділення, часом можуть супроводжуватися ерозіями слизових оболонок. Клінічно це можуть бути вульвовагініт, кольпіт, уретрит, бартолініт. Для лабораторної діагностики трихомонозу можна використовувати мікроскопію нативного препарату (дослідження повинні виконуватись одразу після взяття матеріалу), де будуть видимі трихомонади, які в препаратах під збільшенням 40-10 поідають епітеліальні клітини. Можна використовувати імуноферментний метод діагностики (ІФА визначають наявність специфічних антитіл у сироватці крові). Використовують діагностичні системи і реактиви фірм “Вектор-Бест” (Росія), “Dia Sorin”, “Mikrogen”, “BCM Diagnostics”.

Гарднерельоз – запальний процес сечової і статеві систем, спричинений плеоморфними грамнегативними бактеріями (*Gardnerella vaginalis*). Захворювання частіше виникає у жінок і розглядається як дисбактеріоз піхви. Застосування контрацептивів, гормональних препаратів, внутрішньоматкових спіралей, цитостатиків проковує виникнення дисбактеріозу. Хронізація хвороби може давати ускладнення у вигляді ендометриту, сальпінгофориту, невиношування вагітності, післяабортного ендометриту тощо. Для лабораторної діагностики використовують бактеріоскопічний і бактеріологічний методи. Бактеріоскопічно досліджують зіскрібки зі слизових оболонок сечової і статеві систем. Препарати фарбують за методом Романовського-Гімзи. Наявність “ключових клітин” (епітеліальні клітини з дрібними включеннями в цитоплазму) асоціюється з гарднерельозом. Бактеріологічний метод є більш специфічним, визначає чутливість до антибіотиків.

Вірусні хвороби сечової і статеві систем

Найпоширенішою формою вірусних хвороб у світі є герметична інфекція. Родина герпес-вірусів (герпес-1, герпес-2, герпес зостер, Епштейна–Барр, цитомегаловіруси і віруси вітряної віспи) здатні спричинювати гостру, персистентну або латентну форму вірусної інфекції. В епітеліальних клітинах сечової і статеві систем жінок і чоловіків можна визначити герпес-віруси, аденовіруси, віруси Коксаки А, віруси гепатиту В, папіломавіруси й ін. Маючи відповідні властивості, віруси проникають у багатошаровий плоский епітелій (слизова оболонка сечівника, піхви, зовнішні тканини шийки матки (ектоцервікс), а також у циліндричний епітелій (внутрішні тканини шийки матки (ендоцервікс) і спричинюють зміни в цитоплазмі і ядрах. Відбуваються дегенерація і відторгнення уражених клітин. У разі недостатності місцевих (тканинних) і загальних захисних факторів розвивається реакція запалення (порушення мікроциркуляції, ексудація, проліферація, інші прояви). Запальний процес вірусної етіології може перебігати в гострій, хронічній і латентній формах. На тлі хорошого місцевого і загального імунітету деякі віруси (наприклад, цитомегаловірус, вірус гепатиту В) не спричинюють помітних

змін у сечовій і статевій системах, проте стають небезпечними для вагітних, можуть спричинити ураження плода. Особливо активні папіломавіруси (ПВІ) у період вагітності. Для вірусних хвороб характерні рецидиви, у виникненні яких беруть участь екзогенні й ендогенні фактори (переохолодження, фізична перевтома, супутні хронічні хвороби, хронічний стрес і ін.). Можливість рецидивів пов'язана з персистенцією вірусів у регіональних лімфатичних вузлах. Найбільш виражену клінічну картину в жінок спричинюють віруси герпесу і ПВІ. Особливу увагу необхідно звертати на взаємозв'язок папілома вірусної інфекції і новоутворень, передусім карциноми шийки матки. Існують клініко-лабораторні критерії діагностики вірусних захворювань. Лабораторна діагностика ґрунтується на виявленні вірусного антигену в епітеліальних клітинах сечової і статевої систем імунофлюоресцентним методом або за допомогою ПЛР, або експрес-методом діагностики (використовуючи імунохроматографічний принцип). У сироватці крові можна виявляти антитіла до відповідних вірусів, використовуючи ІФА зі специфічними діагностикумами, які дають змогу виявляти специфічні TgA, IgM, IgG. За допомогою діагностичних систем виявляють IgA, IgM, IgG до вірусів гепатиту, герпес-вірусів й ін. ("Вектор-Бест", Росія). Використовують також реактиви фірм Alimed, Dia Sorin, Mikrogen, BSM Diagnostics. Бактеріоскопічні методи є неспецифічними і для діагностики вірусних хвороб сечової і статевої систем і не є абсолютно вірогідними (епітеліальні клітини можуть збільшуватися, з'являються койлоцити вакуолізація цитоплазми, збільшення ядра і дифузний хроматин і ядрах інфікованих клітин).

Тестові завдання

1. Які клітини знаходяться у великій кількості у сечі при запальному процесі сечового міхура?

- A. Нирковий епітелій
- B. Багатошаровий плоский епітелій
- C.* Перехідний епітелій
- D. Клітини Пирогова–Ланханса.

2. Через який час після еякуляції необхідно проводити дослідження еякуляту?

- A.*Через 1 годину
- B. Через 30 хвилин
- C. Через 10 хвилин
- D. Через 2 години.

3. Чому дорівнює кількість сперматозоїдів у нормі у одиницях об'єму?

- A. $40 \cdot 10^6$ /мл
- B. $(50-60) \cdot 10^6$ /мл
- C.* $(60-120) \cdot 10^6$ /мл
- D. $(200-250) \cdot 10^6$ /мл.

- 4.** Яке прямування сперматозоїдів переважно спостерігається в нормі?
- A. Маятникоподібне
 - B. Манежне прямування
 - C. Відсутність прямування
 - D.* Поступальне прямування.
- 5.** Яка кількість еритроцитів у еякуляті є нормою?
- A. (2 - 3) у полі зору
 - B. (5 - 10) у полі зору
 - C. (25 - 30) у полі зору
 - D.* Відсутні або зустрічаються поодинокі у препараті.
- 6.** Яка кількість лейкоцитів у еякуляті є нормою?
- A.* Поодинокі в препараті
 - B. (12 - 13) у полі зору
 - C. (10 - 15) у полі зору
 - D. (20 - 25) у полі зору.
- 7.** При дослідженні блідої трепонеми методом електронної мікроскопії виявляються усі утворення, окрім:
- A. чохла
 - B.* джгутиків
 - C. фібрил
 - D. цитоплазматичної мембрани.
- 8.** Найбільш чутливим серологічним тестом на сифіліс є:
- A. реакція імунофлюоресценції РІФ- 200
 - B.* реакція імунофлюоресценції РІФ-АБС
 - C. реакція Колмера
 - D. реакція Вассермана
 - E. реакція іммобілізації трепонем.
- 9.** Протипоказаннями для взяття секрету простати для досліджень являється усе перераховане, окрім:
- A. гострого уретриту
 - B. підгострого уретриту
 - C. торпідного уретриту
 - D. гострого простатиту
 - E.* гострого орхоепідедиміту
 - F. протипоказань немає.
- 10.** Яке фарбування препарату еякуляту застосовують для диференційованого підрахунку живих сперматозоїдів?

- A. По Паппенгейму
- B. *По Блуму
- C. По Романовському
- D. По Папаніколау.

11. Яка реакція секрету передміхурової залози у здорових людей?

- A.* (6.0 - 6.4)
- B. (5.0 - 5.5)
- C. (5.5 - 6.0)
- D. (7.0 - 7.5).

12. Який компонент еякуляту надає йому специфічного запаху?

- A. Холестерин
- B.* Спермін
- C. Фруктоза
- D. Кисла фосфатаза.

13. З метою діагностики трихомоніазу чоловіків досліджують усе перераховане, окрім:

- A. Виділень з уретри
- B. секрету простати
- C. ниток в сечі
- D.* ниток в промивних водах прямої кишки
- E. секрету сім'яних міхурців.

14. З метою діагностики урогенітального хламідіозу у жінок досліджується зіскрібок із слизової оболонки:

- A. уретри і заднього зведення піхви
- B.* уретри і цервікального каналу
- C. цервікального каналу і прямої кишки
- D. уретри, цервікального каналу і прямої кишки
- E. уретри.

15. Діагноз бактеріального вагінозу може бути поставлений на підставі даних:

- A. мікроскопічного дослідження
- B. мікробіологічного дослідження
- C.* клініко-лабораторного аналізу
- D. реакції імунофлюоресценції
- E. ДНК-гібридизація ланцюгової полімеразної реакції.

Теми самостійної роботи:

Обґрунтування лабораторного діагнозу при урологічних та урогенітальних захворюваннях: простатиті, аденомі передміхурової залози, гентальному кандидозі, урогенітальному мікоплазмозі та гарднерильозі.

Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при нефрологічних захворюваннях.

Гломерулонефрити

Діагностична тактика лікаря при гломерулонефритах – встановити:

1. Гострий чи хронічний ГНН.
2. Первинний чи вторинний ГН.
3. Найбільш виражений нефрологічний синдром.
4. Клінічний варіант за наявності морфології.
5. Фазу активності хвороби.
6. Функцію нирок.
7. Наявність ускладнень.

Гострий гломерулонефрит

Лабораторний діагноз

- о Діагностика захворювання за сечовим синдромом, нефротичним синдромом
- о Визначення ступеня активності патології
- о Уточнення функціонального стану нирок

Діагностичні критерії ГНН при лабораторних дослідженнях.

Загальний аналіз сечі.

Сечовий синдром – найважливіший при ГНН.

- о протеїнурія у 80-100% хворих, помірно виражена, велика при НС, але існують альбумінуричні випадки ГНН;
- о гематурія у 80-100% хворих, у 7% – макрогематурія;
- о лейкоцитурія у 64% хворих, моноцито- або лімфоцитурія, частіше при НС;
- о циліндрурія у 56% хворих, гіалінові циліндри, рідше зернисті та епітеліальні;
- о в ранковій сечі підвищена питома вага.

Добова протеїнурія – до 1 г/доба у 75% хворих, 1-3 г/доба – 15%, > 3 г/доба – 10%.

Аналіз сечі за Нечипоренком: гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія, гематурія > лейкоцитурії.

Уропротеїнограма – протеїнурія може бути селективною й неселективною.

Протеїнограма – при нефротичному синдромі – гіпопротеїнемія, в інших випадках – диспротеїнемія (зниження альбумінів та підвищення α_2 -глобуліну).

Ліпідограма – при нефротичному синдромі наявність гіперхолестеринемії.

ШКФ – зниження швидкості клубочкової фільтрації особливо протягом двох тижнів захворювання.

Креатинін, сечовина крові за звичаєм не порушені, але при тяжкому перебігу й наявності олігурії або анурії – минуше підвищення. ГНН при ГГН, обумовлена не некрозом, а погіршенням функції паренхіми.

Електроліти крові – за наявності оліго-, анурії зміни як при ГНН, які зникають до 10-14 дня захворювання.

Імунограма: виявлення циркулюючих імунних комплексів; підвищення титру антистрептолізину-О, антистрептозину; збільшення кількості В-клітин; зниження кількості Т-клітин, зниження рівня комплементу та С₃ його фракції.

Загальний аналіз крові: можлива анемія розведення; кількість лейкоцитів змінюється мало; у 40% хворих підвищення ШЗЕ.

Диференційний діагноз ГГН та ГТІН

<i>Ознаки</i>	<i>ГГН</i>	<i>ГТІН</i>
Добовий діурез у перші дні	Олігурія	Поліурія
Рівень креатиніну	Нормальний, або незначно підвищений	Значно підвищений
Питома вага сечі	Підвищена	Різко знижена
Нефротичний синдром	Характерний	Не характерний

Швидкопрогресуючий ГН

Діагностичні критерії швидко прогресуючого ГН при лабораторних дослідженнях:

Загальний аналіз сечі: протеїнурія > 2,5 г/л на добу, гематурія.

ШКФ: прогресуюче зниження.

Креатинін, сечовина крові: зростаюче підвищення, за 3-4 місяці захворювання рівень збільшується в 2-3 рази.

Загальний аналіз крові: анемія на ранніх етапах захворювання.

Хронічний гломерулонефрит

Діагностичні критерії ХГН при лабораторних-дослідженнях:

Загальний аналіз сечі та добова протеїнурія (цифрові показники за даними Рябова С.І.):

мезангіопрولیферативний:

- о протеїнурія – помірна (1-3 г/доба), рідко нефротичний синдром;
- о еритроцитурія – помірна (до 10 в полі зору – 62% хворих, 10-100 – 31% хворих, більше 100 – 7% хворих), іноді ізольована гематурія;
- о лейкоцитурія – не характерна, до 10 в полі зору – 72% хворих, 10-40 в полі зору – 21% хворих, більше 40 – 7% хворих;
- о циліндрурія – гіалінові (70% хворих), зернисті (31% хворих);

мембранознопрولیферативний (мезангіокапілярний):

- о протеїнурія виражена або НС – 79%, добова протеїнурія – 1-3 г – 16% хворих, до 1 г – 5% хворих;
- о еритроцитурія – до 10 в полі зору – 77% хворих, 10-100 – 23% хворих;
- о лейкоцитурія – до 10 в полі зору – 56% хворих, 10-40 в полі зору – 38% хворих, більше 40 – 6% хворих;
- о циліндрурія – гіалінові (90% хворих), зернисті (45% хворих), воскоподібні.

мембранозний:

- о протеїнурія значна (нефротичний синдром), неселективна у 86% хворих, добова протеїнурія – 1-3 г – 14% хворих;
- о мікрогематурія – до у 10 в полі зору – 82%, 10-100 в полі зору – 18% хворих;
- о лейкоцитурія – до 10 в полі зору – 64% хворих, 10-40 в полі зору – 36% хворих;
- о циліндрурія – гіалінові (95% хворих), зернисті (46% хворих), воскоподібні;

Загальний аналіз крові: прискорена ШОЕ у 1/3 хворих; анемія при розвитку ХНН.

Протеїнограма: гіпопротеїнемія при НС; диспротеїнемія.

Імунограма – зниження активності Т-лімфоцитів, підвищення активності В-лімфоцитів, наростання титру проти ниркових антитіл, гіпокомплементемія.

Імунологічні показники у хворих хронічним гломерулонефритом

<i>Імунологічний показник</i>	<i>Гломеруло-нефрит з мінімальними змінами</i>	<i>Мембранозний</i>	<i>Мембранозно-проліферативний</i>	<i>Мезангіальнопроліферативний</i>	<i>Фокальний гломеруло-нефрит</i>
Комплемент сироватки (СН50)	Норма	Знижений	Різко знижений	Може знижуватись	Помірно знижений або норма
Циркуючі імунні комплекси	Можуть виявлятися	Виявляються	Виявляються	Не завжди виявляються	Виявляються
Антитіла й гіперчутливість уповільненого типу до базальної мембрани	Можуть виявлятися	Рідко	Рідко	Рідко	Рідко
Тип активації комплемента	Нез'ясований	Класичний Альтернативний	Класичний Альтернативний	Альтернативний	Не вивчений
Депозити	Немає	Імуноглобуліни Е, G, рідко М, А, С3	Імуноглобуліни G, М, С3	Імуноглобуліни G, М, С3	Імуноглобуліни Е, G, М, С3

Визначення молекулярних медіаторів запалення (цитокінів) в сечі хворих на ГН має значення для моніторингу активності захворювання та оцінки прогнозу.

ШКФ - зниження ШКФ в залежності від стадії захворювання.

Аналіз сечі за Зимницьким: зниження концентраційної функції нирок.

Сечовина, креатинін крові, електроліти: зміни при розвитку ХНН.

Інфекція нирок та сечовивідних шляхів

Лабораторний діагноз

- о діагностика захворювання та диференційна діагностика за сечевим синдромом
- о етіологічний діагноз
- о активність запалення
- о функціональний стан нирок

Гострий пієлонефрит

Діагностичні критерії ГП при лабораторних дослідженнях.

Загальний аналіз сечі: лейкоцитурія – від незначної до великої, від миттєвої до стійкої; протеїнурія – незначна, не перевищує 1 г/л; еритроцитурія – не завжди, причиною її є травматизація каменем або некроз ниркових сосочків; циліндрурія – не характерна, але може бути лейкоцитарною.

Аналіз сечі за Нечипоренком: збільшення кількості лейкоцитів (> 2-4 тис.), нейтрофіли.

Бактеріальний посів сечі: бактеріурія > 10^5 мікробних тіл в 1 мл сечі виявляється у більшості хворих, але не рідко має інтермітуючий характер. При посіві сечі виявляють кишкову паличку, гнойорідні коки або асоціацію збудників.

Загальний аналіз крові: лейкоцитоз іноді > $20 \cdot 10^9$; зсув формули вліво зі збільшенням числа паличкоядерних лейкоцитів, поява юних форм, токсичної зернистості нейтрофілів; збільшення ШЗЕ; у деяких хворих помірна нормохромна анемія.

Хронічний пієлонефрит

Діагностичні критерії хронічного пієлонефриту при лабораторних дослідженнях.

Загальний аналіз сечі: сечовий синдром може бути єдиною ознакою латентного перебігу пієлонефриту, погіршується від час загострення. Сечовий синдром є не постійним синдромом при захворюванні.

- о лейкоцитурія різного ступеня вираженості є основним симптомом сечового синдрому, прямий зв'язок між ступенем лейкоцитурії та тяжкістю перебігу пієлонефриту існує не завжди; можливе використання естеразного тесту для визначення лейкоцитурії;
- о в осаді переважають лейкоцити з наявністю клітин Штернгеймера-Мальбіна, “активні” лейкоцити та нейтрофіли;
- о за наявності клініки та відсутності лейкоцитурії проводяться провокаційні проби (преднізолонова та ін.);

- o протеїнурія як правило мінімальна або відсутня, хоча в деяких випадках може бути до 1 г/л, наявність протеїнурії не відноситься до діагностичних ознак пієлонефриту;
- o у 30% хворих спостерігається мікрогематурія, можлива макрогематурія при еритроцитурія, гематурія – не є діагностичними ознаками захворювання, але форнікальних кровотечах та СКХ;
- o циліндрурія відсутня або поодинокі гіалінові, епітеліальні, лейкоцитарні циліндри;
- o рН за наявності сечової інфекції може змінюватись в лужну реакцію, остання призводить до руйнування лейкоцитів і помилкового трактування аналізу сечі.

Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцитурія > 2-4 тис, лейкоцитурія + гематурія, лейкоцитурія > гематурії.

Бактеріальний посів сечі. Бактеріурія – важливіший симптом пієлонефриту, але він може бути відсутнім навіть в активній фазі хвороби, в той же час його наявність може бути єдиною ознакою латентного перебігу захворювання. Бактеріурія виявляється в різні періоди хвороби, але найчастіше в період загострення. Збудником інфекції сечових шляхів і нирок частіше є мікробна грам негативна флора (кишкова паличка, протей, клебсієла, ентерококи). Для піогенних коків, протею діагностично значущими можуть бути показники 10^4 - 10^3 мікробних тіл в 1 мл. Треба знати, що дво-, тридобова антибактеріальна терапія робить сечу стерильною. Для імовірності цього синдрому необхідно проводити триразовий посів сечі. Може використовуватись експрес нітритний тест на бактеріурію. Утруднення в проведенні дослідження виникають у дітей, старих, жінок із гінекологічними захворюваннями, після операцій.

Загальний аналіз крові: лейкоцитоз та збільшення ШЗЕ при вираженому загостренні; анемія – у 5% хворих спостерігається до розвитку ХНН.

Проба за Зимницьким – рано розвиваються ознаки зниження концентраційної функції нирок, особливо рано з'являється ніктурія, потім знижується питома вага, в період загострення ці зміни погіршуються, а поза нього їх наявність може бути єдиною ознакою пієлонефриту.

При нормальних показниках проби використовуються найбільш чутливі тести для виявлення каналцевих функцій: реабсорбція глюкози, секреція парааміногіпурової кислоти, амонію, екскреція та кліренс електролітів.

Тубулоінтерстиційний нефрит

Лабораторний діагноз:

- o діагностика захворювання за сечевим синдромом
- o активність захворювання
- o імунологічні порушення
- o функціональний стан нирок.

Гострий тубулоінтерстиційний нефрит

Діагностичні критерії ГТІН при лабораторних дослідженнях.

Аналіз сечі: _протеїнурія – в межах 1-3 г/доба; гематуріярія – 10-30 еритроцитів в полі зору; лейкоцитурія (абактеріальна) – 10-20 в полі зору, (еозинофілурія); циліндрурія – еритроцитарні.

Аналіз сечі за Зимницьким – значне зниження щільності сечі, поліурія, гіпостенурія, ізостенурія.

Креатинін крові: підвищується в перші доби захворювання 0,6-1,0 ммоль/л, але може спостерігатися варіант без підвищення креатиніну; креатинінемія на тлі поліурії; зворотність симптомів ГНН.

Електроліти крові – відсутність гіперкаліємії.

Загальний аналіз крові – лейкоцитоз з помірним зсувом вліво, еозинофілія, підвищення ШЗЕ.

Протеїнограма – підвищення α_2 - та β -глобулінів.

Імунограма – підвищення імуноглобуліну Е.

Хронічний тубулоінтерстиційний нефрит (ХТІН)

Діагностичні критерії ХТІН при лабораторних дослідженнях.

Загальний аналіз сечі: _протеїнурія – помірна, каналцевого походження; еритроцитурія різного ступеня, при загостреннях може бути макрогематурія; лейкоцитурія лімфоцитарна, без бактеріурії; оксалатна та/або уратна кристалурія.

Аналіз крові, імунограма: еозинофілія, підвищення IgE, зниження рівня комплементу, збільшення екскреції секреторного IgA.

Аналіз сечі за Зимницьким, електроліти, КЛБ визначають каналцеві порушення – ацидоз та синдром “нирки, що втрачає сіль”, низька відносна щільність сечі з поліурією.

При проксимальній каналцевій недостатності – ацидоз, глюкозурія, протеїнурія, синдром Фанконі.

При дистальній каналцевій недостатності – ацидоз, гіперкаліємія або втрата натрію.

Швидкість клубочкової фільтрації прогресивно зменшується послідовно за порушенням концентраційної функції з подальшим підвищення креатиніну та сечовини в крові.

Креатинін, сечовина крові – швидкий розвиток азотемії, висока концентрація сечової кислоти в крові та сечі.

Особливості ХТІН від етіологічного фактору

Нефропатія внаслідок дії аналгетиків

Поступовий прогресуючий розвиток ниркової недостатності, яка супроводжується остеодистрофіями та тяжким метаболічним ацидозом.

У 50% хворих розвивається некроз ниркових сосочків з макрогематурією, іноді з повторними епізодами обструктивної ГНН з наступним швидким

спонтанним відновленням функції нирок, рецидиви захворювання перебігають з нирковою колькою, атаками гострого пієлонефриту. У більшості хворих капілярний некроз перебігає безсимптомно з мінімальною протеїнурією та мікрогематурією.

Значно частіше, ніж при інших типах ХТІН, розвивається артеріальна гіпертонія, яка може сполучатися з виснаженням сіллю внаслідок втрати хлориду натрію із сечею.

При проведенні КТ патогномонічною ознакою є кальцифікація сосочків.

Для діагностики має значення: спілкування стійкої асептичної лейкоцитурії з епізодами ниркової кольки з макрогематурією при відсутності нефролітіазу; поліурія, анемія, зменшення розмірів нирок, які не відповідають тяжкості ХНН.

Ускладнення анальгетичної нефропатії: обструктивна ГНН, приєднання пієлонефриту, нефрокальциноз, нефролітіаз.

Метаболічна, токсична нефропатія при гіперурикемії та оксалатурії

В розвитку ХТІН при гіперурикемії діють механізми закупорювання сечоводів, внутрішньоканальцеве відкладання кристалів уратів, нефротоксичні дії гіперурикемії.

ХТІН при оксалатурії розвивається в дитячому віці як спадковий інтерстиційний нефрит або при СКХ.

Токсичний ХТІН у разі впливу тяжких металів розвивається внаслідок їх нефротоксичної дії на проксимальні відділи канальців з розвитком їх дисфункції, навіть синдрому Фанконі.

Токсичний ХТІН при пухлинах (мієломна хвороба) розвивається в наслідок перенавантаження та накопичення білку в проксимальних канальцях, який не катаболізується з розвитком проксимальної дисфункції, навіть синдрому Фанконі. Частина білку, яка не реабсорбується в проксимальних канальцях, дає осад в дистальних з утворенням циліндрів, закупорювання канальців, розвитком запальних інфільтратів з гігантськими багатоядерними клітинами. При цьому виді нефропатії швидко розвивається ХНН.

Нефротичний синдром

Лабораторний діагноз:

- o Визначення нефротичного синдрому;
- o Діагностика ураження нирок за сечевим синдромом та функціональним станом нирок
- o Діагностика причини НС (амілоїдоз, СЧВ, цукровий діабет, мієломна нефропатія)

Диференційно-діагностичні критерії НС.

Гломерулонефрит (гострий, хронічний) – протеїнурія завжди спілкується з гематурією та циліндрурією, збільшення симптомів НС спостерігається при загостренні захворювання, при розвитку ХНН вираженість НС змен-

шується, визначаються значні зміни в імунологічному стані (збільшення В-лімфоцитів, підвищення концентрації імунних комплексів, зниження С₃ фракції комплементу), верифікація діагнозу за допомогою біопсії, де морфологічно частіше визначається мембранозний або мембранознопроліферативний варіант ГН.

СЧВ – НС розвивається у 20% хворих, протеїнурія неселективна; при мікроскопії виявляються мікрогематурія, лейкоцитурія, гіалінові та зернисті циліндри; розвиток НС – швидкий і протягом короткого часу може призвести до ХНН. НС залежить від клініки основного захворювання, для якої характерне системний характер ураження: “метелик”, еритема, ураження ЦНС, суглобів, полісерозити, гепатолієнальний синдром, лихоманка. Із додаткових методів дослідження діагностичне значення мають наявність в загальному аналізі крові анемії, лейкопенії; в імунограмі виявлення антитіл до ядерної ДНК, наявність в крові LE-феномену.

Геморагічний васкуліт – наявність нефриту частіше спостерігається у дітей з рисами гематуричного варіанту, у дорослих – рідше, але він має тяжкий перебіг з розвитком НС та гіпертонії. Для діагностики мають значення інші клінічні прояви захворювання: геморагічні висипки на шкірі, ураження суглобів, болі в черевній порожнині та ін.

Амілоїдоз – масивна протеїнурія та значні набряки є характерними ознаками захворювання, розвивається рано, мають стійкий перебіг, зберігаються навіть при розвитку ХНН, резистентні до діуретиків; АГ часто відсутня. Методи дослідження виявляють гепатоспленомегалію, синдром порушеного всмоктування, гіперфібриногенемію. Верифікація діагнозу проводиться за допомогою біопсій нирок, ясен, слизової оболонки прямої кишки для виявлення амілоїду.

Періодична хвороба – НС внаслідок амілоїдозу, спостерігається в сім'ї хворого та у родичів, характерні також лихоманка та абдомінальні напади.

Мієломна нефропатія – за наявності великої протеїнурії в крові спостерігається гіперпротеїнемія за рахунок парапротеїнів, не характерна гіперхолестеринемія, набряки відсутні або незначні й не відповідають рівню протеїнурії. Діагностичне значення мають визначення в аналізі сечі М-градієнту або білку Бенс-Джонса, рентгенологічне обстеження пласких кісток, пункція кісткового мозку.

НС пухлинного походження – особливо часто спостерігається при гемобластозах. Для діагностики має значення виявлення збільшення лімфатичних вузлів, селезінки, зміни в аналізах крові та результати кістково-мозкового пунктату.

Цукровий діабет – нефротичний синдром обумовлений як діабетичним гломерулосклерозом так і гломерулонефритом. Вираженість набряків не корелює з показниками протеїнурії та гіпопротеїнемія, які значно перевищують ці показники. Набряки резистентні до діуретичної терапії. В діагностиці мають значення дані анамнезу (цукровий діабет) та ендокринологічне дослідження, виявлення ознак мікроангіопатій.

Тромбоз ниркових вен – НС характеризується швидким розвитком в сполученні з олігоурією та анурією, при рентгенологічному дослідженні – збільшення розмірів нирки, а при венографії – відсутність кровопостачання в уражену судину.

Амілоїдоз нирок

Лабораторний діагноз:

- о Діагностика захворювання за сечевим синдромом, визначення наявності нефротичного синдрому
- о Імунологічні порушення
- о Функціональний стан нирок
- о Лабораторні показники амілоїдозу змінюються в залежності від форми хвороби та стадії процесу.

Діагностичні критерії амілоїдозу при лабораторних-і дослідженнях.

Загальний аналіз сечі:

- о протеїнурія на початку захворювання – варіабельна (періодично підвищується або різко знижується, іноді зникає зовсім), з нефротичної фази – 3-6 г/л до 20-40 г/доба; НС спостерігається у 50-60% хворих, його розвиток провокується інтеркурентною інфекцією, охолодженням, травмами, медикаментами, вакцинацією або загостренням основного захворювання; НС супроводжується розвитком набряків, які з'являються рано, стають розповсюдженими та стійкими, навіть в термінальному уремичному періоді, й характеризуються резистентністю до сечогінних препаратів.
- о лейкоцитурія, 10-20 в полі зору; еритроцитурія у 20-30% хворих незначно виражена; циліндрурія – гіалінові, зернисті; епітелій – дистрофічно змінений з включеннями ліпідів.

Добова протеїнурія – вміст білку коливається від мінімальної до 10 г та більше, високоселективна.

Загальний аналіз крові: анемія (при розвитку ХНН або як проява захворювання, яке призвело до розвитку амілоїдозу); тромбоцитоз, значне збільшення ШЗЕ за рахунок диспротеїнемії.

Ліпідограма: гіперхолестеринемія при НС.

Протеїнограма: гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія – при НС; диспротеїнемія (гіпер- α_2 -, γ -глобулінемія).

Імунограма: IgG – підвищений вміст (при первинному); IgM – при вторинному амілоїдозі; зниження титра комплекменту; при первинному амілоїдозі частіше знаходять білкове тіло Бенс-Джонса; позитивний тест термопреципітації.

Коагулограма: гіперфібриногенемія.

Аналіз сечі за Зимницьким – висока питома вага.

ШКФ, креатинінемія – зміни показників при розвитку ХНН, яка перебігає на тлі великої протеїнурії при не зменшених розмірах нирок.

Номенклатура і класифікація системного амілоїдозу (ВООЗ, 1993)

<i>Білок амілоїду</i>	<i>Білок-попередник</i>	<i>Клінічна форма</i>
AA	SAA	Вторинний амілоїдоз Періодична хвороба
AL	λ - і κ -ланцюги імуноглобулінів	Первинний амілоїдоз Амілоїдоз, асоційований з В-лімфоцитарними дискразіями При мієломній хворобі
AF	Преальбумін	Спадкова форма амілоїдної поліневропатії
AS	Преальбумін	Старечий
AE	Невідомий	Локальний
AH	Бета-2-мікроглобулін	Вторинний у осіб з тривалим гемодіалізом
ATTR	Транстиретин	Сімейна амілоїдна полінейропатія; Сімейна амілоїдна кардіопатія; Системний старечий амілоїдоз
A β ₂ M	β ₂ -міроглобулін	Амілоїдоз, пов'язаний з хронічним гемодіалізом

Хронічна ниркова недостатність

Лабораторний діагноз:

- o визначення порушень основних функцій нирок
- o встановлення стадії ХНН
 - Діагностичні критерії ХНН при лабораторних методах дослідження:*
 - швидкість клубочкової фільтрації– зниження ШКФ (< 90 мл/хв) відповідає ступеню креатинінемії.
- o Зниження ШКФ спостерігається при гемодинамічних порушеннях (гіповолемія, шок, дегідратація, СН) або при органічних змінах в нирках (запалення, склероз інші структурні порушення нефронів);
- o відносна щільність сечі (аналіз сечі за Зимницьким). Ознаками порушення концентраційної функції нирок є збільшення кількості сечі (поліурія), ніктурія, зниження максимальної щільності 1,018 та нижче, а подальше 1,010, розвиток гіпоізостенурії. Порушення в пробі за Зимницьким виникають раніше при захворюваннях з переважним ураженням каналців (пієлонефрит), а потім при захворюваннях з переважним ураженням клубочків (гломерулонефрити);
- o креатинін та сечовина в крові – підвищення їх рівня в крові в залежності від стадії; ХНН характеризується одночасним підвищенням сечовини та креатиніну, ізольоване підвищення сечовини може спостерігатися за ная-

вності підвищеного катаболізму, при кровотечах ШКТ, захворюваннях печінки, прийомі кортикостероїдів;

- о еритроцити і гемоглобін крові (загальний аналіз крові). Анемія може бути першим симптомом ХНН, спостерігається у 80% хворих незалежно від її генезу. Анемія звичайно є нормохромною, іноді гіпохромною, дуже рідко мікро- або маркоцитарною, можлива поява анізоцитозу та поїкілоцитозу. Вміст ретикулоцитів у крові нормальний або декілька знижений.

Механізм розвитку анемії при ХНН: зниження інтенсивності еритропоезу внаслідок дефіциту еритропоетину; збільшення утворення інгібітора еритропоезу, який уповільнює дозрівання ретикулоцитів; гідремія внаслідок затримки рідини; посилення гемолізу еритроцитів, скорочення тривалості їх життя; вплив уремічних токсинів на еритропоез; порушення метаболізму внаслідок зменшення всмоктування у кишечнику на тлі уремічного ентероколіту заліза, вітамінів В₁₂, В₆, фолієвої кислоти, міді, кобальту, білків; крововтрати; застосування імуносупресорів при гломерулопатіях;

електроліти крові:

- о натрій – концентрація натрію змінюється не суттєво, але при тяжкій ХНН розвивається гіпонатріємія, при цьому вміст натрію у внутрішньоклітинному секторі підвищується. Дефіцит натрію більш виражений у хворих з поліурією. Гіпернатріємія може виникати при захворюваннях, які перебігають з нефротичним синдромом;
- о калій – на початкових стадіях ХНН концентрація калію змінюється не суттєво, гіперкаліємія спостерігається в усіх хворих в термінальній або олігоурічній стадії ХНН з клубочковою фільтрацією < 10-15 мл/хв;
- о магній – концентрація магнію, як правило, підвищена;
- о кальцій – завжди гіпокальціємія, особливо при тубулоінтерстиційних ураженнях;
- о фосфор має тенденцію до підвищення.

***Характеристика резорбції кісток при ХНН
(NKF-K/DOQI 2003)***

<i>Показники</i>	<i>Висока резорбція кісток</i>	<i>Низька резорбція кісток</i>
ПТГ сироватки крові	Підвищений	Знижений
Лужна фосфатаза крові	Підвищена	Нормальна
Остеокальцин крові	Підвищений	Нормальний
Кальцій крові	Низький	Підвищений
Фосфор крові	Підвищений	Нормальний або підвищений
Дефероксамін-стимулюючий тест	Нормальний	Нормальний (адинамічна) Підвищений (алюмінієва остеомаліяція)

Кислотно-лужний стан – метаболічний ацидоз. Зниження вмісту бікарбонатів у крові є ознакою компенсованого ацидозу, а зниження рН крові – декомпенсованого ацидозу.

Осмолярність сечі, крові – осмолярність сечі при ХНН знижується, а сироватки крові підвищується, в результаті осмотичний індекс ($\frac{U_{осм}}{P_{осм}}$) зменшується.

Загальний аналіз сечі: на початкових стадіях ХНН сечовий синдром характерний для основного захворювання, пізніше він зменшується й стає мізерним.

Діагностика та диференційна діагностика гострої ниркової недостатності

Гостра ниркова недостатність (ГНН) – раптовий патологічний стан, який характеризується порушенням функції нирок із затримкою виведення з організму продуктів азотистого обміну та розладом водного, електролітного, осмотичного та кислотно-лужного станів.

Основні причини ГНН:

I. Преренальна ГНН (ішемічна) – шокова нирка (травма, гемоліз, бактеріальний шок, опіковий шок, кардіогенний шок та ін.).

II. Ренальна ГНН:

- о екзогенні інтоксикації (отрути побутові, промислові, укуси отруйних змій, комах, введення медикаментів, рентгенконтрастних речовин);
- о гостра інфекційно-токсична нирка з прямою дією інфекції (геморагічні лихоманки з нефротичним синдромом, лептоспіроз, гострий пієлонефрит, гострий постстрептококовий гломерулонефрит);
- о ураження судин нирок (тромбоз артеріальний або венозний, некротизуючий васкуліт та інші васкуліти, склеродермія);
- о постішемічна ГНН;
- о відкриті та закриті травми.

III. Постренальна ГНН:

- о позаниркові обструкції (оклюзія сечовивідних шляхів камянням, пухлина сечового міхура, передміхурової залози, СКХ, мієломна та подагрична нефропатія);
- о затримка сечовипускання, яка не обумовлена органічними ураженнями.

Виділяють 4 стадії захворювання:

Початковий або період діючого фактору – симптоми характерні для дії етіологічного фактору (гемоліз, колапс, міоглобінурія, лихоманка, втрата електролітів, рідини та ін.); тривалість 1-3 доби.

Стадія олігурії або анурії – різкі водно-електролітні зсуви, гіперазотемія, порушення кислотно-лужного стану, розлади гемостазу; тривалість від декількох днів до 2-3 тижнів. За тривалістю цієї стадії визначають тяжкість ГНН: понад 2 тижні – тяжка, понад 3 тижні – дуже тяжка.

Встановлення діурезу – поділяється на 2 фази: фазу початкового діурезу (від 500 мл до 1500 мл) і фазу поліурії (діурез може сягати 8 л та більше).

Стадія одужання починається коли рівень сечовини та креатиніну сягає норми.

Методи дослідження при ГНН: контроль погодинного та добового діурезу; загальний аналіз сечі; аналіз сечі за Зимницьким (в період відновлення діурезу); клубочкова фільтрація; електроліти крові та сечі; креатинін, сечовина крові; гематокрит; кислотно-лужний стан; гемоглобін, еритроцити; протеїнограма; коагулограма; ЕКГ.

Лабораторний діагноз:

- о Визначення порушень функцій нирок та ступеню цих змін
- о Динаміка спостереження за цими порушеннями
- о Діагностика захворювання за сечевим синдромом
- о Метаболічні порушення в організмі

Діагностичні критерії ГНН при лабораторних дослідженнях.

Аналіз сечі. В першій стадії ГНН є зміни основного захворювання. Присутність в осаді еритроцитарних циліндрів свідчить про ураження клубочків (гострий гломерулонефрит), значний клітинний детрит вказує на ішемічну або нефротоксичну ГНН, наявність поліморфноядерних лейкоцитів або еозинофілів характерно для інтерстиційних нефритів.

Електроліти. Особливо тяжкі та небезпечні порушення водно-електролітного обміну спостерігаються в стадії олігоанурії, що проявляється гіпонатріемією, гіперкаліемією, гіпергідратацією. Рівень натрію в плазмі знижується іноді до 120 ммоль/л, що визначає схильність до колапсу. Гіперкаліемія – найнебезпечніший симптом, а при рівні калію в плазмі більше 7 ммоль/л можлива раптова зупинка серця. Гіперкаліемія посилюється гіпермагніемією, яка токсично впливає на ЦНС.

В фазу відновлення діурезу, особливо при поліурії, можливі розвитки гіповолемії, гіпокаліемії.

Порушення азотистого балансу: за рівнем сечовини і особливо креатиніну можна судити про важкість захворювання та необхідність гемодіалізу. Критичних цифр показники сягають в стадії олігоанурії, але можуть зростати в стадії поліурії.

Розлади кислотно-лужного стану – розвиток метаболічного ацидозу внаслідок збільшення концентрації в крові іонів водню, кислот. Поряд з ним розвивається **дихальний алкалоз**.

Гемоглобін, еритроцити – ГНН супроводжується анемією, зниженням гематокриту до 0,18-0,20. Анемія пов'язана зі зниженням продукування еритропоетину, порушенням утилізації заліза, крововтратами. Тяжкість анемії корелюється ступенем уремичної інтоксикації, спостерігається до періоду одужання.

Коагулограма. Практично в усіх хворих має місце порушення гемокоагуляції – гіпокоагуляція.

Аналіз сечі за Зимницьким. В період відновлення діурезу і поліурії в аналізах сечі – гіпостенурія.

Біохімічні критерії необхідності гемодіалізу при ГНН: гіпергідратація, гіперкаліємія > 7,0 ммоль/л, рівень сечовини > 40,0 ммоль/л, креатиніну > 0,800 ммоль/л, КЛБ < 12 мекв/л.

Диференційний діагноз при ГНН проводиться для визначення її виду: преренальна, ренальна або постренальні.

При розвитку олігоанурії з азотемією необхідно розмежувати преренальну та ренальну ГНН, а також встановити причину ренальної ГНН.

В першому випадку на зменшення перфузії нирка відповідає збереженням натрію та води, а в другому – втратою цієї здатності.

При ренальній ГНН для встановлення переходу швидко зворотної ГНН в гострий каналцевий некроз мають значення визначення рівнів натрію, креатиніну та сечовини в крові, осмолярності сечі, а також розрахунок фракції натрію, яка екскретується, та індексу ниркової недостатності. При ушкодженні ниркової тканини реєструється висока концентрація натрію й низька сечовини, креатиніну та осмолярності. У випадку преренальної ГНН концентрація натрію в сечі низька, а вміст сечовини, креатиніну та осмолярність – високий. Для визначення обструкції сечовивідних шляхів використовують анамнез, клініку, результати інструментальних методів обстеження.

Диференційна діагностика при олігурії

<i>Показник</i>	<i>Преренальна</i>	<i>Ренальна</i>	<i>Постренальна</i>
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	< 20	> 40	Діагностично незначимо
$\frac{\text{креатинін сечі}}{\text{креатинін плазми}}$	> 8	< 3 (ГКН) > 8 (ГНН)	< 3
Індекс ниркової недостатності, %	< 1	> 2 (ГКН) < 1 (ГНН)	> 2
Екскреція натрію	< 1	> 1 (ГКН)	> 1

Примітка: ГКН – гострий каналцевий некроз, ГНН – гостра ниркова недостатність

Тестові завдання

1. У жінки 23 років спостерігаються набряки всього тіла, у крові загальний білок – 54 г/л; альбуміни - 25 %; глобуліни - 75 %; А/Г – коефіцієнт - 0,33; холестерин -9,8 ммоль/л.

Дані клініко-лабораторного обстеження стверджують про наявність у хворої:

- A.* Диспротеїнемії
- B. Гіперальбумінемії
- C. Гіперпротеїнемії
- D. Гіпоглобулінемії
- E. Гіпохолестеринемії.

2. Восковидні циліндри найчастіше бувають при:

- A.* Гломерулонефриті
- B. Некротичному папіліті
- C. Гіпернефромі
- D. Хронічному пієлонефриті
- E. Травмі нирок.

3. Які захворювання не супроводжуються селективною протеїнурією:

- A.* Хронічний гломерулонефрит
- B. Гострий інтерстиціальний нефрит
- C. Мієломна нефропатія
- D. Генетичні тубулопатії
- E. Токсична нефропатія.

4. Яке захворювання супроводжується протеїнурією і гіперпротеїнемією?

- A. Гострий гломерулонефрит
- B. Хронічний гломерулонефрит
- C. Амілоїдоз нирок
- D.* Мієломна хвороба
- E. Діабетичний нефросклероз.

5. Оцініть пробу Зимницького: - денний діурез - 900 мл, нічний діурез - 300 мл, коливання відносної густини сечі 1010-1026, рідка частина водно-їстівного раціону становить 1500 мл.

- A. Порушення водно видільної функції
- B. Порушення концентраційної функції
- C. Порушення водно видільної та концентраційної функцій
- D.* Норма.

6. Захворювання, при яких сеча майже чорного кольору:

- A. Гостра гемолітична криза
- B. Гемолітична анемія
- C. Меланосаркома
- D. Інфаркт нирки
- E. Хронічна ниркова недостатність
- F. *Вірно A, B, C.

7. Лейкоцитурія - найбільш характерний симптом при:

- A.* Пієлонефриті
- B. Гломерулонефриті
- C. Амілоїдозі
- D. Нефролітіазі
- E. Полікістозі

8. Для якісної оцінки лейкоцитурії можна використовувати:

- A. Аналіз сечі за Нечипоренко
- B. Фазовоконтрастну мікроскопію сечового осаду
- C.* Лейкоцитарну формулу сечі
- D. Аналіз сечі за Зимницьким
- E. Загальний аналіз сечі.

9. Висока відносна густина сечі (1030 і вище) характерна для:

- A. Хронічного нефриту
- B. Пієлонефриту
- C.* Цукрового діабету
- D. Нецукрового діабету
- E. Зморщеної нирки.

10. Обов'язковою ознакою нефротичного синдрому є:

- A.* Висока протеїнурія
- B. Гіпермагніємія
- C. Гіперкаліємія
- D. Циліндрурія
- E. Ліпідурія.

11. Найбільш характерні лабораторні ознаки гострого пієлонефриту

- A. Нейтрофільний лейкоцитоз
- B. Прискорення ШОЕ
- C. Підвищення активності ферментів в крові
- D.* Значна лейкоцитурія
- E. Наявність активних лейкоцитів в сечі.

12. Безпосередню загрозу для життя при гострій нирковій недостатності, яка потребує негайного втручання, становить:

- A. Підвищення вмісту сечовини крові
- B. Підвищення вмісту креатиніну крові
- C. Гіперфосфатемія
- D.* Гіперкаліємія
- E. Гіперурікемія.

13. Який діагностичний тест найбільш достовірний при початковій стадії хронічної ниркової недостатності:

- A. Проба за Зимницьким
- B. Креатинін крові
- C. Залишковий азот крові
- D.* ШКФ
- E. Сечовина крові.

14. Метод достовірної діагностики амілоїдозу:

- A. Проба з «конгорот»
- B. Проба з внутрішньовенним введенням метиленового синього
- C. Екскреторна урографія
- D.* Морфологічне дослідження біоптата
- E. Радіоізотопна ренографія і сканування нирок.

15. У вагітної жінки артеріальний тиск 180/100, набряки, добовий діурез 400 мл, відносна густина сечі 1.030, реакція кисла, білок 8 г/л, в осаді поодинокі еритроцити, лейкоцити, гіалінові циліндри. Про яке захворювання можна думати?

- A. Гострий гломерулонефрит
- B.* Нефропатія вагітних
- C. Гострий пієлонефрит
- D. Гострий цистит.

Теми самостійної роботи:

Обґрунтування лабораторного діагнозу при гострій нирковій недостатності.

Обґрунтування лабораторного діагнозу при нефропатії вагітних

Стандарти діагностики та лабораторні методи дослідження при ревматологічних хворобах

Гостра ревматична лихоманка

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) – системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу у серцево-судинній системі, розвиток якого пов'язаний з гострою інфекцією β-гемолітичним стрептококом групи А у повернутих осіб, головним чином дітей і підлітків 7-15 років.

Клінічна класифікація

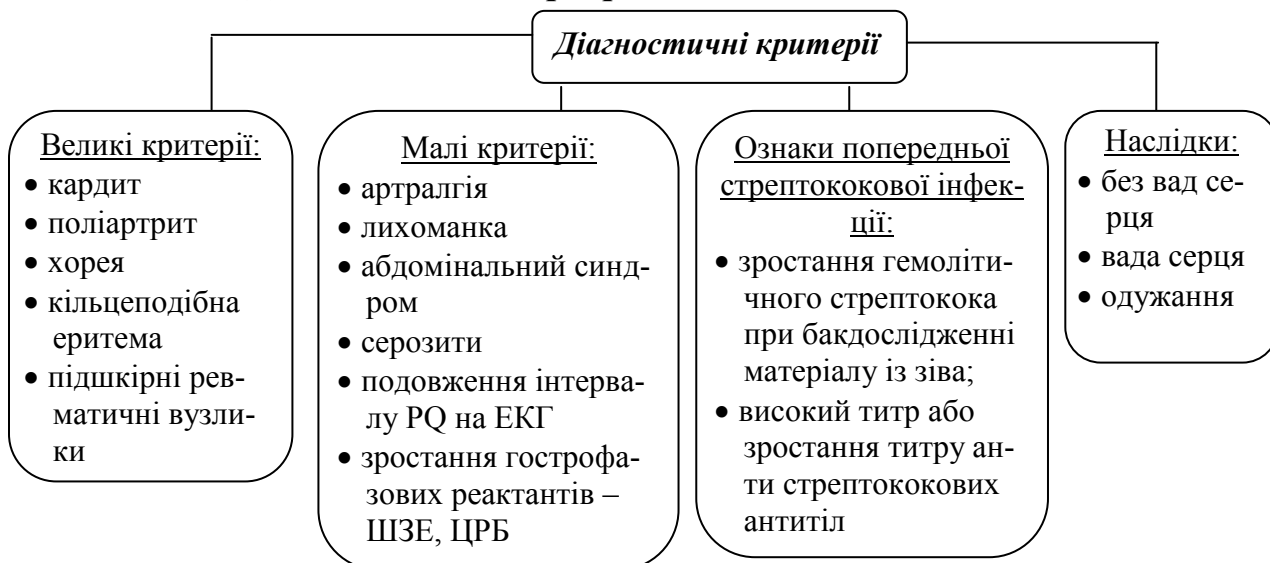
(Рекомендації Асоціації ревматологів України, 2003)

Клінічні прояви		Наслідки	Серцева недостатність	
основні	додаткові		стадія	функціональний клас
Кардит	Лихоманка	Без вад серця	I	I
Артрит	Артралгія	з вад серця	IIA	II
Хорея	Абдомінальний синдром	з вад серця	IIIB	III
Кільцеподібна еритема	Серозити		III	IV
Ревматичні вузлики				

Хронічна ревматична хвороба

Активність процесу	Клінічні прояви	Стадії набутих вад	Серцева недостатність	
			стадія	функціональний клас
Неактивна	Вади серця	I	I	I
Активна:		II	IIA	II
I – мінімальна		III	IIIB	III
II – помірна		IV	III	IV
III - висока		V		

Діагностика гострої ревматичної лихоманки



Примітка. Наявність двох великих критеріїв і ознак попередньої стрептокової інфекції або одного великого, двох малих і ознак попередньої стрептокової інфекції дозволяє встановити діагноз ревматичної лихоманки.

Стандарт діагностики:

- Скарги, анамнез, фізикальне обстеження;
- Дослідження серця – ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія грудної клітини.
- Лабораторна діагностика наявності стрептококової інфекції та визначення активності процесу (АСЛ-О, загальний аналіз крові, ревмопроби, протеїнограма, ЦРБ)

Ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне системне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням суглобів ерозивно-деструктивним процесом.

Класифікація РА

Клінічні форми	Ступінь активності	Морфологічна стадія	Рентгенологічні стадії	Функціональна активність
<u>Серопозитивний РА</u> – поліартрит, – ревматоїдний васкуліт (дігитальний артеріїт, хронічні виразки шкіри, синдром Рейно та ін.), – ревматоїдні вузлики, полінейропатія, – ревматоїдні захворювання легень (альвеоліт, ревматоїдна легеня), – синдром Фелті. <u>Серонегативний РА</u> – поліартрит, – синдром Стила у дорослих	0-ремісія I низька II середня III висока	I – синовіт (гострий, підгострий, хронічний) II – продуктивно-дистрофічний III – анкілозування	I – навколосуглобовий остеопороз II – остеопороз + звуження суглобової щілини, можуть бути поодинокі узури III – остеопороз + звуження суглобової щілини + множинні узури IV – остеопороз + звуження суглобової щілини + множинні узури +кісткові анкілози	1. Життєво важливі маніпуляції виконуються без труднощів 2. Виконуються з труднощами 3. Зі сторонньою допомогою

Примітка: морфологічна стадія діагностується за наявності даних УЗД суглобів та морфологічного дослідження синовії.

Хвороба Стила у дорослих – перебіг РА у дорослих, який відповідає клінічним проявам синдрому Стила у дітей.

Ювенільний ревматоїдний артрит – хронічне запальне захворювання суглобів із невизначеними етіологією та патогенезом, яке почалося у дитини до 16-літнього віку.

Алгоритм обстеження хворого із неспецифічним синовітом та відсутністю типових ерозивних змін щодо ідентифікації РА

Суглоби (0-5 балів):

- 1 великий суглоб – 0
- 2-10 великих суглобів – 1

- 1-3 дрібних суглобів – 2
- 4-10 дрібних суглобів (великі не враховуються) – 3
- Більше 10 суглобів (і як мінімум – 1 дрібний) – 5

Серологія:

- Негативний за РФ та негативний за рівнем АЦЦП – 0
- Позитивний у низькому титрі за РФ та позитивний у низькому титрі за АЦЦП – 2
- Позитивний у високому титрі за РФ та у високому титрі АЦЦП – 3

Тривалість симптомів (0-1):

- Менше 6 тиж – 0
- Більше 6 тиж – 1
- Гостро фазові реактанти (0-1)
- Нормальний рівень С-реактивного протеїну та нормальний рівень ШОЕ – 0
- Ненормальний рівень СРП та ненормальний рівень ШОЕ – 1.

ОЦІНКА: менше 6 балів – відсутній РА
 більше 6 балів – РА.

Стандарт діагностики:

- o Скарги, анамнез, фізикальне обстеження.
- o Лабораторні маркери РА (РФ, АЦЦП, АЦВ)
- o Лабораторні показники активності процесу (загальний аналіз крові, ЦРБ)
- o Характер ураження суглобів - рентгенографія, УЗД, МРТ.

Спондилоартропатії

Група *серонегативних спондилоартритів* об'єднує такі захворювання: ідіопатичний анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева), псоріатичний артрит, синдром Рейтера, реактивні артрити, ентеропатичні артрити.

Анкілозуючий спондилоартрит

Анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Штрюмпеля-Марі-Бехтерева)
 – хронічне системне запальне захворювання хребта та суглобів.

Класифікація анкілозуючого спондилоартриту

Форма	Центральна (осьова)	Ураження хребта і осьових суглобів (плечових, кульшових) без ураження периферичних суглобів
	Периферична	Ураження периферичних суглобів окремо чи в поєднанні з ураженням хребта і осьових суглобів
	Вісцеральна	Сполучення центральної чи периферичної форми з ураженням внутрішніх органів (аортит, тощо)
Перебіг	Повільно прогресуючий Повільно прогресуючий з періодами загострення Швидко прогресуючий	За короткий термін призводить до розвитку анкілозу

Клініко-рентгенологічні стадії	I початкова (рання)	Помірне обмеження рухів у хребті або в уражених суглобах; рентгенологічні зміни відсутні або виявляється нечіткість або нерівність поверхонь крижово-клубових суглобів, ділянки з субхондрального остеосклерозу, розширення суглобових щілин
	II помірні ураження	Обмеження рухів у хребті або в уражених суглобах; звуження щілини крижово-клубових суглобів, або їх часткове анкілозування, звуження міжхребцевих суглобових щілин або ознаки анкілозу суглобів хребта
	III (пізня)	Значне обмеження рухів у хребті або в великих суглобах кінцівок внаслідок анкілозування, кістковий анкілоз крижово-клубових суглобів, міжхребцевих і реберно-хребцевих суглобів з наявністю осифікації зв'язкового апарату
Ступінь активності	0 (відсутня)	Відсутність скутості і болю у хребті та у суглобах кінцівок, ШОЕ до 20 мм/год, СРБ –
	I (мінімальна)	Невелика скутість, болю у хребті та у суглобах кінцівок зранку, ШОЕ до 20 мм/год, СРБ +
	II (помірна)	Постійний біль у хребті та суглобах кінцівок, ранкова скутість протягом декількох годин, ШОЕ до 40 мм/год, СРБ ++
	III (виражена)	Постійний біль у хребті та суглобах кінцівок, скутість протягом всього дня, ексудативні зміни у суглобах, субфебрильна температура тіла, вісцеральні прояви, ШОЕ понад 40 мм/год, СРБ +++/++++
ПФС	I	Зміна фізіологічних згинів та обмеження рухливості хребетного стовпа та суглобів кінцівок, самообслуговування збережене або незначно порушене
	II	Значне обмеження рухливості хребетного стовпа і суглобів кінцівок, внаслідок чого хворий повинен змінити професію, самообслуговування значно порушене
	III	Анкілоз всіх відділів хребетного стовпа і кульшових суглобів, втрата працездатності, неможливість самообслуговування
Рентгенологічні стадії сакроілеїту	0	Норма
	I	На фоні рівномірного остеопорозу виявлені ділянки склерозу, в субхондральному відділі суглоба щілина нерівномірно розширена, суглобові поверхні втрачають чіткість
	II	Збільшується вираженість субхондрального склерозу, фрагментуються замикаючі пластинки, суглобові щілини нерівномірно звужені, окостеніння крижово-клубових зчленувань, картина “нитки перлів”
	III	Ерозії, значне звуження суглобової щілини, частковий анкілоз, крижово-клубових суглобів, окостеніння зв'язкового апарату
	IV	Анкілоз крижово-клубових суглобів

Псоріатичний артрит

Псоріатичний артрит – хронічне прогресуюче системне захворювання суглобів, асоційоване з псоріазом з переважною локалізацією процесу в тканинах опорно-рухового апарату, яке призводить до розвитку ерозивного артрити, остеолізу, спонділоартрити.

Класифікація псоріазу

Характер і стадія псоріазу	Фаза і ступінь активності
А. Характер	А. Активна
1. Вульгарний осередковий, поширений	1. Мінімальна
2. Ексудативний	2. Помірна
3. Атиповий: пустульозний, еритродермічний, рупіоїдний)	3. Максимальна
Б. Стадія	Б. Ремісія
1. прогресуюча	
2. стаціонарна	
3. регресуюча	
В. Псоріаз нігтів	
М. Псоріатична артропатія	

Класифікація псоріатичної артропатії

1. Клінічні форми

- тяжка
- звичайна
- злоякісна
- псоріатичний артрит у поєднанні з системним захворюванням сполучної тканини, ревматизмом, хворобою Рейтера, подагрою

1. Клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому: дистальний, моноолігоартритичний, поліартритичний, остеолітичний, спонділоартритичний.

2. **Системні прояви:** а) без системних проявів; б) з системними проявами (вказати тип).

3. **Ступінь активності:** 0 – відсутня, I – мінімальна, II – помірна; III – максимальна.

4. Рентгенологічні стадії:

- I – початкова (остеосклероз, остеопороз);
- II – помірних уражень (звуження сакроілеальний зчленувань, міжхребцевих суглобових щілин);
- III – пізня (анкілоз).

5. Ступінь порушення функції суглобів:

- 0 – збережена;
- I – збережена професійна здатність;
- II – втрачена професійна здатність;
- III – втрачена здатність до самообслуговування.

Стандарт діагностики

Діагностичні критерії – артрит 3 або більше суглобів, негативний ревматоїдний фактор. Наявність при огляді або в анамнезі псоріатичних змін шкіри або нігтів.

Діагностично важливі ознаки хвороби:

- о біль і припухлість дистальних суглобів пальців рук і/або ніг;
- о біль та припухання всіх 3-х суглобів одного пальця руки або одного пальця ноги – осьове ураження (дактиліт);
- о асиметричний олігоартрит
- о біль у п'ятах;
- о нічний (вранішній глибокий біль у крижах;
- о псоріаз у пацієнта або у близьких родичів;
- о негативний ревматоїдний фактор;
- о збільшена ШОЕ;
- о виявлені на рентгенограмі суглобів, поруч розташовані ерозивно-деструктивні зміни та періостальні нашарування, а також періостит, акроостеоліз, анкілози.

Реактивний артрит

Реактивний артрит – гостре не гнійне запалення суглобів, яке розвивається після інфекції будь-якої локалізації в організмі та тісно пов'язане з антигеном гістосумісності HLA-B27.

Класифікація

1. Артрити урогенітального походження.
2. Артрити, пов'язані з кишковими інфекціями: Chlamydia trachomatis, Y. Enterokolitika, Salmonella Enteritidis, Campylobacter jejuni, Shigella Flexneri.
3. Артрити спричинені іншими інфекціями (вірусами, бактеріями, спірохетами).
4. Септичні артрити.

HLA-асоціації різних збудників реактивного артриту

HLA-B27 асоційований	Іерсинії (Y. Enterokolitika, Y. Pseudotuberculosis) Сальмонела (види груп D, C, D) Шигели (S. Flexneri, S. Disenteriae) Campylobacter jejuni Chlamydia trachomatis (серотип D-K)
HLA-B27 незалежний	Стрептококи. Гонококи. Бруцели. Борелії. Гриби. Віруси (краснуха, гепатит В, епідемічний паротит, аденовірус)

Клінічні критерії реактивного артрити



Реактивні артрити відносяться до спонділоартропатій (СА).

Стандарт діагностики

1. Типове ураження суглобів (периферичне, асиметричне, олігоартикулярне, нижні кінцівки, особливо колінні та гомілковоступеневі суглоби).
2. Типовий анамнез (діарея, уретрит) і /або прояви інфекції вхідних воріт.
3. Пряме виявлення збудника у вхідних воротах (наприклад зіскрібок з уретри на хламідії).
4. Виявлення специфічно аглютинуючих антитіл з достовірним підвищенням титрів (наприклад, щодо ентеропатичних збудників).
5. Наявність HLA B27 антигену.
6. Виявлення субстрату збудника за допомогою ланцюгової реакції полімерази або специфічних моноклональних антитіл.

Достовірний РА за наявності 1 плюс 2 і/або плюс 5 . Можливий реактивний артрит передбачається за наявності критерію 1.

Синдром Рейтера

Синдром Рейтера – запальне захворювання, при якому спостерігається хронологічний зв'язок розвитку уретриту, артрити та кон'юнктивіту з урогенітальною або кишковою інфекцією у генетично привернутих осіб.

Класифікація

Перебіг	Гострий Хронічно-рецидивний
Ступінь активності	– 0 – відсутня – I – низька – II – помірна – III – висока
Клініко-морфологічна характеристика уражень	
Суглобів	Асиметрично: поліартрит Рідше – оліго- або моноартрит
Сечостатевої системи	Уретрит, простатит, цистит, баланіт, ендocerвіцит, аднексит, пієлонефрит
Органу зору	Реактивний ірит, увеїт, кон'юнктивіт, епісклерит
М'язово-зв'язкового апарату	Ентезопатії, тендиніти, тендовагініти, м'язові болі, біль у п'ятах, п'яткові шпори, бурсити
Шкіри та слизової оболонки	Бленорагічна кератодермія ("pustolosis palmoplantaris"), гіперкератоз, дистрофія нігтів і перионіхіальні зміни, псоріазоподібні висипання, ерозії слизових оболонок твердого піднебіння, щік, язика, губ, везикулярні висипання на слизових оболонках з переходом до утворення виразок
Серцево-судинної системи	Міокардит, ендокардит, недостатність аортальної стулки (виявляється рідко), як правило, латентний і малосимптомний

Діагностика – серонегативна асиметрична артропатія (переважно нижніх кінцівок) плюс один або кілька наступних критеріїв: уретрит/цервіцит, дизентерія, запальні зміни очей, ураження шкіри/слизових оболонок (баланіт, виразка ротової порожнини і кратодермія).

Подагра

Подагра – гетерогенне за походженням захворювання, яке характеризується відкладенням у різних тканинах кристалів уратів у формі моноурату натрію або сечової кислоти. Порушення пуринового обміну виникає на фоні спадкової схильності та порушень харчового режиму. За сучасними рекомендаціями, діагноз подагри без виявлення кристалів моноурата натрію (МУН) у синовіальній рідині або тофусах, вважається недостовірним.

Класифікація подагри (АРУ, 2004)

1. Клінічні стадії:

- а) гострий подагричний артрит
- б) міжприступна (інтервальна) подагра;
- в) хронічний подагричний артрит загострення, ремісія;

г) хронічний тофусний артрит

2. Рентгенологічні стадії ураження суглобів:

I – великі кісти (тофуси) у субхондральній кістці та у глибших шарах, іноді – ущільнення м'яких тканин;

II – великі кісти поблизу суглоба та дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами.

III – великі ерозії не менш ніж на 1/3 суглобової поверхні, остеоліз епіфізу, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами.

3. Ступінь функціональної недостатності

0 – збережена,

I – збережена професійна здатність,

II – втрачена професійна здатність,

III – втрачена здатність до самообслуговування.

4. Нефролітіаз, подагрична нефропатія.

Діагностичні критерії подагри



Стандарт діагностики подагри:

Діагноз подагричного артриту може бути встановлений;

1. При хімічному або мікроскопічному виявленні кристалів сечової кислоти в синовіальній рідині або дослідження уратів у тканинах.

2. За наявності двох або більше критеріїв

- чіткий анамнез і/або спостереження хоча б двох атак болючого припухання суглобів кінцівок, протягом 1-2 тижнів повинна наставати повна клінічна ремісія.

- чіткий анамнез і/або спостереження подагри- однієї атаки з ураженням великого пальця ноги

- клінічно доведені тофуси

- чіткий анамнез і/або спостереження швидкої реакції на колхіцин, тобто зменшення об'єктивних ознак запалення протягом 48 годин після початку терапії.

Стандарт обстеження:

о визначення моноуратів у синовіальній рідині або тофусах;

о сечова кислота крові;

о нирковий кліренс за сечовою кислотою;

о загальний аналіз крові, сечі;

о рентгенографія суглобів, УЗД;

о УЗД нирок

о креатинін крові, ШКФ.

Остеоартроз

Остеоартроз – хронічне прогресуюче незапальне захворювання суглобів невідомої етіології, яке характеризується дегенерацією хряща та структурними змінами субхондральної кістки, а також явним або прихованим помірно вираженим синовіїтом.

Класифікація

I. Первинний (ідіопатичний).

А. Локалізований (<3 суглобів):

1. Суглоби кистей.

2. Суглоби стоп.

3. Колінні суглоби.

4. Кульшові суглоби.

5. Хребет.

6. Інші суглоби.

Б. Генералізований (≥3 суглобів):

1. З ураженням дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів (вузлики Гебердена, Бушара).

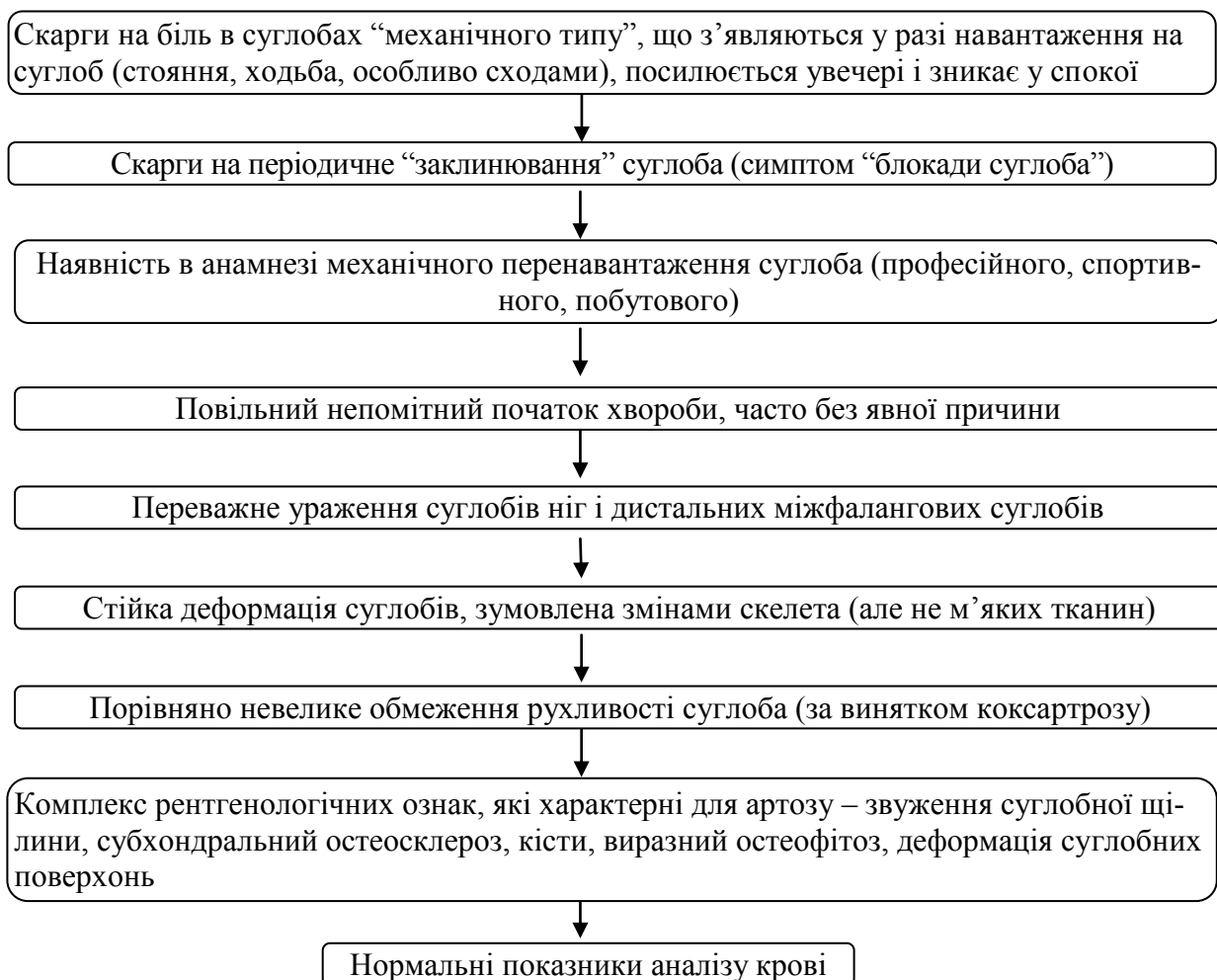
2. З ураженням великих суглобів.

3. Ерозивний.

II. Вторинний.

- А. Посттравматичний.
- Б. Природжені, набуті або ендемічні захворювання (хвороба Пертеса, синдром гіпермобільності, тощо).
- В. Метаболічні хвороби (гемохроматоз, охроноз, хвороба Гоше, хвороба Вільсона-Коновалова).
- Г. Ендокринопатії (акромегалія, гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, цукровий діабет).
- Д. Хвороба відкладення кальцію (фосфат кальцію, гідроксилапатит).
- Е. Нейропатії (хвороба Шарко).
- Ж. Інші захворювання (аваскулярний некроз, ревматоїдний артрит, хвороба Педжета, тощо).
- ІІІ. Рентгенологічна стадія: 0, I, II, III, IV. (за Kellgren та Lawrence)
- ІV. Синовіїти: з синовіїтом, без синовіїту
- V. **Порушення функції суглобів:**
 - ПФС 0 – збережена;
 - ПФС I – працездатність тимчасово порушена;
 - ПФС II – працездатність втрачена;
 - ПФС III – потребує сторонньої допомоги.

Діагностичні критерії остеоартрозу



Класифікація ступеня ураження суглобового хряща за результатами артроскопії (R. Outerbridge)

- 1ст. – розм'якшення;
- 2ст. – фрагментація та неглибокі ерозивні ураження;
- 3ст. – глибокі ерозії та великі фрагментації з утворенням дефектів;
- 4ст. – утворення дефектів, дном яких є субхондральна кістка.

Стандарти діагностики:

- o скарги, анамнез, клінічні симптоми
- o рентгенологічні ознаки та симптоми за результатами УЗД, МРТ
- o загальний аналіз крові, СРП
- o біохімічні та імунологічні дослідження з метою диференційної діагностики.

Остеопороз

Остеопороз – це системне захворювання скелету, яке прогресує, характеризується зниженням маси кісток, порушенням структури (мікроархітектоніки) кісткової тканини, та призводить до підвищення ламкості кісток та ризику переломів.

Форми остеопорозу:

- первинний – постменопаузальний, сенільний, ювенільний, ідіопатичний;
- вторинний – ускладнення різних захворювань:
 - ендокринних – тиреотоксикоз, гіперкортицизм, гіперпаратиреоз, цукровий діабет 1 типу, стан після оваріоектомії та ін.
 - запальних – ревматоїдний артрит. СЧВ, анкілозуючий спонділоартрит;
 - гематологічних – мієломна хвороба, лейкози та лімфоми, таласемія;
 - гастроентерологічних – хронічні захворювання печінки, мальабсорбція, резецирований шлунок;
 - медикаментозна терапія - глюкокортикоїди, антиконвульсанти, тиреодні гормони, імунодепресанти, антациди з вмістом алюмінію;
 - інші – ХНН, ХОЗЛ, алкоголізм, порушення харчування, стан після трансплантації органів, генетичні порушення.

Діагностичні категорії залежно від визначення мінеральної щільності кісткової тканини за результатами денситометрії

T-індекс*	Діагноз	Ризик переломів
+2,0 до -1	Нормальна МЦКТ	Рівень I – низький
-1,- до -2,5	Остеопенія	Рівень II – помірний
-2,5 або менше без попередніх переломів	Остеопороз	Рівень III – високий
-2,5 або менше з попередніми переломами	Тяжкий остеопороз	Рівень IV – дуже високий

Примітка: * – Т-індекс – це число середньоквадратичних відхилень, на які щільність кісткової тканини пацієнта відрізняється від такої молодих здорових осіб.

Стандарт лабораторного обстеження при остеопорозі:

- o Загальний аналіз крові (при значній ШОЕ виключити мієломну хворобу);
- o Рівень кальцію, фосфору, ЛФ, альбуміну - виключити гіперпаратиреоз та остеомаліцію;
- o Гормони щитоподібної залози – виключити гіпертиреоз, гіпотиреоз;
- o Загальний тестостерон у чоловіків – виключити гіпогонадізм;
- o Вітамін D;
- o Рівень ФСТ. ЛГ, естрадіолу – при аменореї;
- o Специфічні маркери кісткового метаболізму;

Специфічні маркери кісткового метаболізму

Показники кісткоутворення	Показники резорбції кістки
<i>Кров</i> -ЛФ (загальна активність і кісткова фракція) -остеокальцин	<i>Кров</i> - Тартратрезистентна кисла фосфатаза - Вільна 7-карбооксиглютамінова кислота
<i>Сеча</i> -гідроксипролін, що не діалізується	<i>Сеча</i> -відношення загального гідроксипроліну і гідроксипроліну, що діалізується до креатиніну -відношення кальцію та креатиніну -метаболіти піридину -глікозиди гідроксилізіну та ін.

СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Системні васкуліти

Класифікація васкулітів (за J. C. Jennette, R. Falk 1997)

Васкуліти великих судин	Гігантклітинний васкуліт Артеріїт Такаюсу
Васкуліти судин середнього розміру	Вузликосий полі артеріїт Хвороба Кавасакі Первинний гранулематозний васкуліт ЦНС
Дрібно судинні васкуліти	<i>Дрібносудинні АНЦА-асоційовані:</i> мікроскопічний поліангіїт, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга Строса, медикаментозний. <i>Імунокомплексні дрібноклітинні васкуліти:</i> пурпура Шенляйна Геноха, криоглобулінемічний васкуліт, люпус-васкуліт, ревматоїдний васкуліт, синдром Шегрена, хвороба Бехчета, синдром Гудпасчера, васкуліт за сироваткової хвороби, медикаментозний імунокомплексний васкуліт, інфекційний імунокомплексний васкуліт. <i>Паранеопластичні дрібноклітинні васкуліти.</i> <i>Васкуліт із запальних захворювань кишечника.</i>

При системних васкулітах уражуються різні органи та системи.

- о Ураження шкіри – сітчасте лівідо, дигітальні інфаркти, виразки, вузлики, пурпураа, що пальпується.
- о Ураження лор-органів – риніт, синусит, середній отит, алергічний риніт.
- о Ураження легенів – інфільтрація, розпад, некротизуючий альвеоліт, легеневої геморагії, плеврит.
- о Ураження нирок – ішемічне ураження, гломерулонефрит.
- о Ураження нервової системи – множинний моно неврит.
- о Ураження суглобів – олігоартрит не деструктивний.

Установлення діагнозу васкуліту дозволяє поєднання клінічних, лабораторних, гістологічних, агіографічних даних.

Стандарт обстеження:

- о - Скарги, анамнез, клінічні прояви
- о загальний аналіз крові
- о Загальний аналіз сечі.
- о Креатинін крові та печінкові ферменти.
- о КФК при підозрі на міопатію.
- о Бактеріологічне обстеження крові для виключення інфекції, сепсису.
- о Серологічне дослідження: АНФ, РФ для виключення системного ревматичного захворювання; АНЦА – для підтвердження діагнозу гранулематозу Вегенера, МПА, синдрому Чарджа-Строса; кріоглобулемію – підтвердження кріоглобулімічного васкуліту; антитіла до фосфоліпідів – визначення АФС; антитіла до базальної мембрани капілярів – синдром Гудпасчера;
- о Виявлення маркерів гепатиту В, С, цитомегаловірусу, вірусу Епштейн Бара та ін.
- о Біопсія тканин.

Діагностичні критерії вузликового поліартеріїту:

1. Втрата маси тіла більше 4 кг з початку захворювання, яка не пов'язана з харчуванням та будь якими іншими факторами.
2. Сітчасте лівідо. Ячеїстий малюнок шкіри тулуба та кінцівок
3. Біль або підвищенна чутливість у яечках, не пов'язані з інфекцією, травмою та іншими причинами.
4. Дифузна міальгія (за виключенням м'язів плечового та тазового поясу), м'язова слабкість, підвищена чутливість м'язів голений.
5. Моно неврити або поліневрити.
6. Артеріальна гіпертензія.
7. Підвищення рівня креатиніну ну або сечової кислоти крові, які не пов'язані з дегідратацією або обструкцією.
8. Вірус гепатиту В
9. Артеріографічні зміни (аневризми, оклюзії вісцеральних артерій, фібро-мускулярна дисплазія).

10. Виявлення при біопсії дрібних та середніх артерій поліморфно-ядерних лейкоцитів.

За наявності не менше 3-х критеріїв можливо запідозрити ВП.-

Геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейна-Геноха

Пурпура Шенлейна-Геноха - це геморагічний васкуліт з IgA-імуунними комплексами, що уражає дрібні судини (капіляри, венули, артеріоли).

Діагностика:

1. Геморагічна висипка, яка пальпується і не пов'язана з тромбоцитопенією.

2. Початок хвороби у віці до 20 років.

3. Ішемія кишечника. Дифузні болі в животі, що посилюються після їжі, діарея геморагічного характеру.

4. Виявлення скупчень гранулоцитів у стінках артеріол та венул.

За наявності 2 з 4 критеріїв можна поставити діагноз геморагічного васкуліту.

Системний червоний вовчак

СЧВ – системне захворювання сполучної тканини, яке виникає на тлі генетично обумовленого недоліку імунорегуляторних процесів, внаслідок яких утворюються різного виду антитіла до власних клітин та їх компонентів, виникає імунокомплексне запалення, яке приводить до ушкодження багатьох органів та систем.

Класифікація (АРУ, 2004)

1. Характер перебігу хвороби: гострий, підгострий, хронічний, рецидивуючий поліартрит, синдром Рейно, синдром Верльгофа, синдром Шегрена, антифосфоліпідний синдром.

2. Ступінь активності процесу: 0 – відсутня, I- мінімальна, II - помірна, III – висока.

3. Клініко-морфологічна характеристика уражень:

- o - шкіри (симптом «метелика», капілярит, ексудативна еритема, пурпура, дискоїдний вовчак, ретикулярне ліведо та ін.);
- o - суглобів (артралгія, поліартрит - гострий, підгострий, хронічний);
- o - серозних оболонок (плеврит, перикардит, перигепатит, периспленіт, полісерозит);
- o - серця (міокардит, ендокардит, недостатність МК, міокардіофіброз);
- o - легень (гострий, хронічний пневмоніт, пневмосклероз);
- o - нирок (люпус-нефрит нефротичного або змішаного типу, піелонефритичний синдром, сечовий синдром);
- o - нервової системи (менінгоенцефалополірадикулоневрит, поліневрит, інсульт та інфаркт мозку, васкуліт судин головного мозку).

Критерії варіантів перебігу:

Гострий – початок раптової, лихоманка, «метелик», поліартрит, серозит, висока активність процесу, тривалість захворювання 1-2 роки.

Підгострий – поступовий початок протягом 2-3 років, полісиндромність, хвилеподібний перебіг, висока або помірна активність процесу.

Хронічний – довготривалі рецидиви окремих синдромів.

Діагностика СЧВ:

1. Еритема-«метелик»

Фіксована еритема, плоска або така, що піднімається над поверхнею шкіри, на вилицях, з тенденцією до поширення на назолабіальні складки.

2. Дискоїдний вовчак.

Еритематозні плями, що піднімаються, з щільно прилягаючими роговими лусочками і закупореними волосяними фолікулами, згодом на місці висипань формується рубцева атрофія.

3. Фото сенсibiliзація. Поява висипки після надмірної інсоляції.

4. Виразки порожнини рота. Ульceraція ротової, носової порожнини, глотки.

5. Артрит. Неерозивний артрит, що уражає 2 і більше периферичних суглобів, що характеризується хворобливістю, припухлістю, випотом.

6. Серозит: плеврит, перикардит.

7. Ураження нирок: персистуюча протеїнурія – більше 0,5 г на добу або більше, циліндрурія (еритроцитарні, гемоглобінові, зернисті, воскоподібні, чи змішані циліндри).

8. Ураження нервової системи: судоми або психоз.

9. *Гематологічні зміни*: гемолітична анемія, або лейкопенія, або лімфопенія у двох та більше дослідженнях, або тромбоцитопенія менше 100000/мм³ під час відсутності провокуючих ліків.

10. *Імунологічні порушення*:

о анти ДНК – антитіла до нативної ДНК у високому титрі, або

о анти SM – присутність антитіл до SM ядерного антигену, або

о виявлення антифосфоліпідних антитіл на підставі: високого рівня Ig або Ig антикардіоліпінових антитіл, виявлення вовчакового антикоагулянту з використанням стандартної методики, хибно-позитивна серологічна реакція на сифіліс протягом не менше 6 місяців, підтверджена РІБТ або РІФ.

11. *Антиядерні антитіла*. Високі титри антиядерних антитіл у РІФ або еквівалентні реакції в будь який момент часу, відсутність ліків, здатних викликати медикаментозний СЧВ.

За наявності 4 або більше з 11 критеріїв можна поставити діагноз СЧВ.

Системна склеродермія

Системна склеродермія – прогресуюче захворювання з характерними змінами шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (легень, серця, шлунково-кишкового тракту, нирок) та розповсюдженими вазоспастичними порушеннями за типом синдрому Рейно, в основі яких існує ураження сполучної тканини з фіброзом судин за типом облітеруючого ендоеартріоліту

Клінічна класифікація ССД

Характер перебігу: гострий, підгострий, хронічний.

Стадія розвитку: I, II, III.

Ступінь активності: 0, I, II, III.

Клініко-морфологічна характеристика

- o Шкіра та судини: плотний набряк, індурація, атрофія, гіперпігментація, телеангіоектазії, синдром Рейно, виразки.
- o Опорно-руховий апарат: поліартрит, контрактури, полі міозит, кальциноз, остеоліз.
- o Серце: інтерстиціальний міокардит, кардіосклероз, вада серця, перикардит.
- o Легені: інтерстиціальна пневмонія, фіброзуючий пневмосклероз, плеврит.
- o Травневий тракт: езофагіт, дуоденіт, коліт, синдром порушення всмоктування.
- o Нирки: гостра нефропатія, хронічна нефропатія.
- o Нервова та ендокринна системи: тригемініт, полінейропатія. Гіпотиреоз та ін.

Великий критерій – проксимальна склеродермія: симетричне потовщення, натягіння та індурація шкіри пальців та шкіри проксимально від п'ястно-фалангових та плюсне-фалангових суглобів. Також можуть бути уражені кінцівки, обличчя, шия, тулуб.

Малі критерії: склеродактилія, остеоліз кінчиків пальців, фіброз базальних відділів легень, що можна виявити при рентгенографії грудної клітини, може бути дифузний сітчатий малюнок або «сотова» легеня.

Дифузна склеродермія

- o Поява синдрому Рейно за рік до появи шкіряних змін (набряку та атрофії).
- o Акросклероз та ураження шкіри тулубу.
- o Почуття крепітації у ділянці сухожиль при рухах.
- o Раннє та значне ураження тканин легень, нирок (ниркова недостатність), травневого тракту, міокарду.
- o Відсутність антицентромерних антитіл.
- o Дилатація капілярів у ділянці нігтьового ложа та їх деструкція.
- o Ангітопоізомеразні антитіла.

Діагностика ССД

Великий критерій:

Проксимальна склеродермія: симетричне потовщення, натяг та індурація шкіри пальців і шкіри проксимальніше п'ястно-фалангових і плюсне-фалангових суглобів. Можливі пошкодження кінцівок, обличчя, шиї, тулуба (грудної клітини та живота).

Малі критерії:

1. Склеродактілія: вищеописані зміни шкіри не виходять за межі пальців.

2. Остеоліз кінчиків пальців, як результат ішемії.

3. Фіброз базальних відділів легень: ознаки компактного або кісткового фіброзу, переважно у базальних відділах обох легень, що виявляється при стандартній рентгенографії грудної клітки, може приймати вигляд дифузного стільникового малюнка або стільникової легені. Ці зміни не повинні бути пов'язані з первинним захворюванням легень.

За наявності одного великого чи двох малих критеріїв можна поставити діагноз склеродермії.

Стандарти діагностики:

- o Скарги, анамнез, фізикальне обстеження.
- o Інструментальні та лабораторні дослідження для виявлення ураження органів та систем (серце, нирки, ШКТ, нервова система, легені).
- o Лабораторна діагностика запалення та імунологічні дослідження.
- o Біопсія.

Дерматомиозит. Поліміозит.

Поліміозит – системне запальне захворювання з переважним ураженням скелетної мускулатури.

Дерматополіміозит – системне запальне захворювання з переважним ураженням скелетної мускулатури, гладких м'язів та шкіри, яке включено у групу системних захворювань сполучної тканини.

Клінічна класифікація ПМ

Форма: полі міозит ідіопатичний, дерматомиозит ідіопатичний, поліміозит, який пов'язано з пухлинами, васкулітами, Overlap-синдром.

Перебіг: гострий, підгострий, хронічний.

Активність: мінімальна, помірна, висока.

Клініко-морфологічні ознаки:

- o Ураження м'язів – міозит, міопатія.
- o Шкірні прояви- кальциноз, телеангіоектазії, специфічні (еритема шиї). геліотропний пара орбітальний набряк та ін.
- o Ураження міокарда- міокардит, кардіоміпатія.
- o Ураження легень-фіброзуючий альвеоліт, пульмоніт, пневмоніт.
- o Ураження травного тракту- езофагіт, порушення ковтання, дисфагія, гастрит, псевдобульбарний синдром та ін.
- o Ураження суглобів- артралгії, поліартрит дрібних та великих суглобів.
- o Ураження нервової системи - полінейропатія
- o Нирки- гломерулонефрит.

Діагностичні критерії:

1. Слабкість у проксимальних групах м'язів верхніх, нижніх кінцівок та тулуба.

2. Підвищення рівня сироваткової креатинкінази або альдолази.

3. Спонтанні м'язові болі.

4. Зміни на електроміограмі: полі фазні потенціали малої тривалості, спонтанні фібриляції.

5. Позитивний тест на анти-Ja1 (гистадил-т РНК-синтетаза) антитіла.

6. Недеструктивні артрити та артралгії.

7. Ознаки системного запалення (лихоманка більше 37С, підвищення СРП, ШОЕ).

8. Результати біопсії. (Запальна інфільтрація скелетної мускулатури з дегенерацією та некрозом м'язових міофібрил, ознаки активного фагоцитозу та регенерації).

За наявності 4 та більше із 8 критеріїв можливо встановити діагноз поліміозиту.

Стандарти діагностики:

- о Скарги, анамнез, фізикальне обстеження.
- о Інструментальні та лабораторні дослідження для виявлення ураження органів та систем (серце, нирки, ШКТ, нервова система, легені).
- о Лабораторна діагностика запалення та імунологічні дослідження.
- о Біопсія.

Тестові завдання

1. Активність ревматизму III ступеню за лабораторними показниками:
 - A. ШОЕ 20, СРП +
 - B. ШОЕ 30, СРП++
 - C. * ШОЕ 45, СРП++++
 - D. ШОЕ 35, СРП+.
2. Активність ревматизму I ступеню за лабораторними показниками
 - A. * ШОЕ 15, СРП+, Сіркомукід – 0,18
 - B. ШОЕ 10, СРП-, Сіркомукід – 0,40
 - C. ШОЕ 25, СРП++, Сіркомукід – 0,20.
3. Нормальний рівень сечової кислоти у жінок до:
 - A. 0,42 ммоль/л
 - B. * 0,36 ммоль/л
 - C. 0,28 ммоль/л.
4. Нормальний рівень сечової кислоти у чоловіків до:
 - A. * 0,42 ммоль/л
 - B. 0,36 ммоль/л
 - C. 0,28 ммоль/л.
5. Специфічний та ранній маркер діагностики РА:
 - A. Підвищення ШОЕ
 - B. Підвищення СРП
 - C. Визначення РФ
 - D. * АЦЦА.

6. Ревматоїдний фактор – це:

- A. Маркер запалення
- B. Продукт ушкодження сполучної тканини
- C. * Антитіло до Ig M.

7. Специфічною лабораторною ознакою СЧВ є:

- A. Підвищення ШОЕ
- B. Підвищення СРП
- C. * Антинуклеарні антитіла
- D. Позитивний латекс тест.

8. Маркерами ураження м'язів є:

- A. Лейкоцитоз та підвищення ШОЕ
- B. Підвищення АЛАТ та АсАТ
- C. * Підвищення КФК
- D. Підвищення Тропініну.

9. Який показник у протеїнограмі свідчить про ушкодження сполучної тканини:

- A. Альбумін
- B. Гама-глобулін
- C. Альфа – 1 глобулін
- D. * Альфа - 2 глобулін.
- E. Бета- глобулін.

10. Який показник у протеїнограмі свідчить про імунні порушення:

- A. Альбумін
- B. * Гама-глобулін
- C. Альфа – 1 глобулін
- D. Альфа - 2 глобулін.
- E. Бета- глобулін.

Теми самостійної роботи:

Спонділоартропатії: причини, види, стандарти діагностики та зміни у лабораторних дослідженнях.

Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при ревматичних хворобах

Лабораторні тести в ревматології підтверджують діагноз, оцінюють прогноз, визначають активність хвороби, виявляють ураження органів, оцінюють стадію захворювання, уточнюють механізм захворювання, дають вибір методу лікування, дозволяють провести моніторинг терапії.

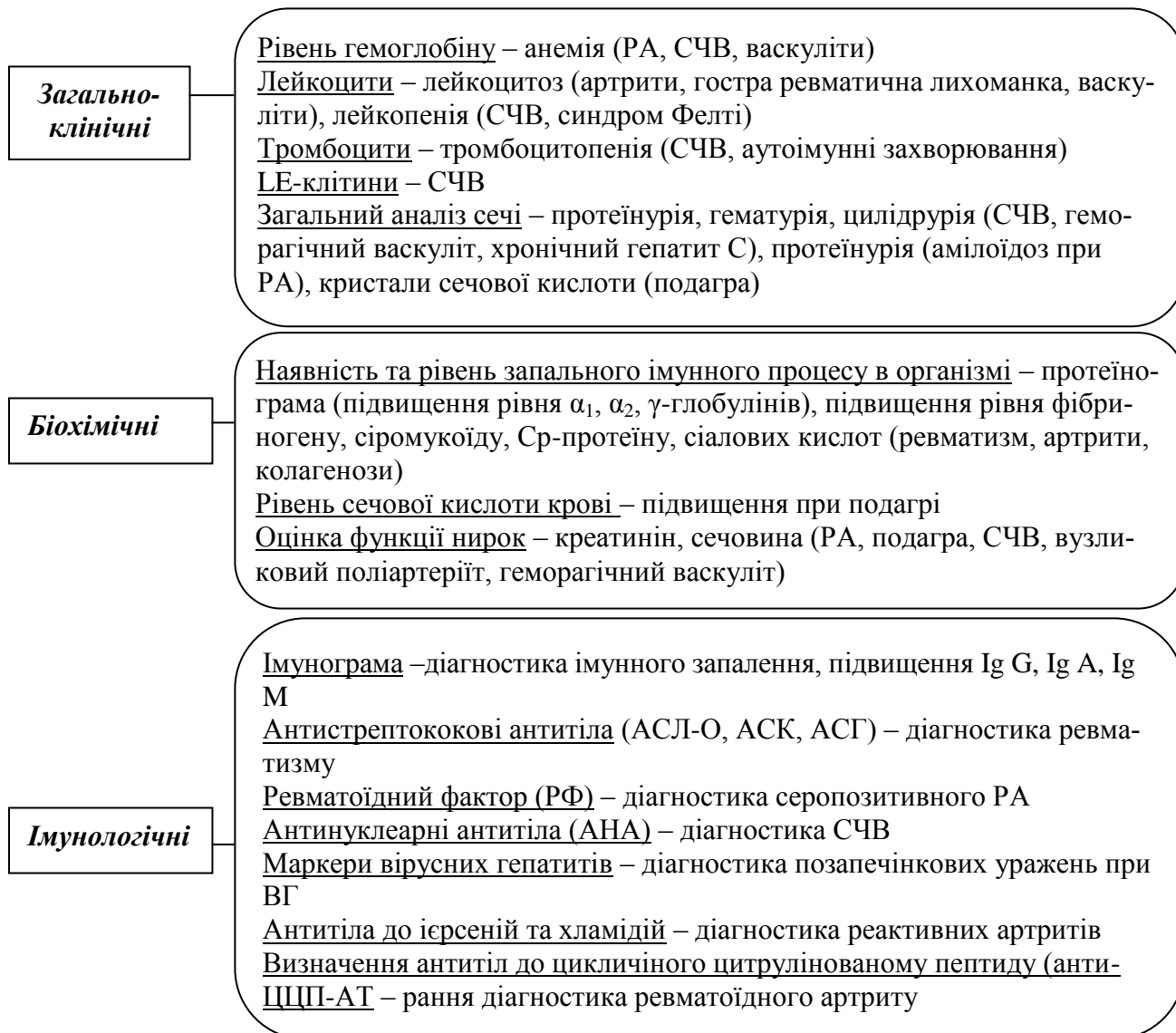
Лабораторний діагноз

При запальних хворобах сполучної тканини лабораторні дослідження дозволяють діагностувати наступні лабораторні синдроми:

- о симптоми запального процесу у організмі людини: лейкоцитоз, підвищення ШОЕ;
- о симптоми ушкодження сполучної тканини: СРП, серомукоїд, сіалові кислоти, альфа-2 глобулін. Сполучна тканина складається із основної субстанції, волоконів - колагенові, еластичні, клітин, при запаленні відбувається де полімеризація основної субстанції та вихід у кров перелічених вище речовин.
- о Для оцінки виразності некрозу у скелетних м'язах визначається концентрація ферментів присутніх у м'язах – КФК.
- о Імунологічні методи дослідження мають важливе діагностичне та прогностичне значення при ревматичних захворюваннях. Імунологічна лабораторна діагностика включає визначення аутоантитіл, імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів, криоглобулінів, компонентів системи комплементу, маркерів активації клітинного імунітету, генетичних маркерів субпопуляцій еритроцитів, показників апоптозу. Основними діагностичними маркерами ревматичних захворювань у якості первинних серологічних тестів є: антинуклеарні антитіла (АНА), антитіла до нейтрофільних цитоплазматичних антигенів (ANCA), антифосфоліпідні антитіла, ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦА). У якості вторинних проводять тести: визначення антитіл до ДНК (Sm, SSA/Ro, SSB/La, Sm/RNP);
- о Визначення причини захворювання;
- о Аналізи для уточнення ураження органів та систем (нирки, серце, ШКТ, печінка та ін.).

Лабораторні біохімічні методи дослідження частіше не несуть інформації щодо нозологічної форми ревматичного захворювання, але вони мають значення відносно таких моментів: допомагають виявити наявність запального процесу; оцінити ступінь та динаміку активності запального процесу; оцінити ефективність лікування, стійкість ремісії, підібрати адекватну дозу ліків; допомагають провести диференціальний діагноз; виявити порушення в білковому, вуглеводному, ліпідному обміні.

Лабораторні методи діагностики та їх оцінка при захворюваннях опорно-рухового апарату та сполучної тканини



Основою розвитку запального процесу є каскад біохімічних та імунологічних реакцій. Наслідком відповіді є – підвищення температури тіла, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, збільшення синтезу деяких білків у плазмі крові та гормонів. Особливе значення має зміна білковосинтезуючої функції печінки, що проявляється посиленням синтезу одних білків та зниженням продукції інших. Регуляція синтезу цих білків здійснюється за участю прозапальних цитокинів: інтерлейкіну -1 та -6, ФНП, онкостатину М тощо.

«Гострофазові білки» гетерогенні, їх поділяють на три основні групи:

- о СРП, сироватковий амілоїдний білок А;
- о альфа1 – кислий глікопротеїд, альфа1 – анти трипсин, альфа1 - антихемотрипсин, гаптоглобін, фібриноген;
- о - церулоплазмін, С3- та С4 – компоненти комплекменту.

Концентрація загального білка в сироватці крові в нормі становить 65-85 г/л – це нормопротеїнемія. При запальних ревматичних захворюваннях виявляють зменшення кількості альбумінів, збільшення фракції альфа-1 та

альфа2 глобулінів, що відображає інтенсивність запальних процесів. Фракція гама-глобулінів включає імуноглобуліни G, A, M, D, E. Підвищення вмісту цієї фракції наявне при реакції системи імунітету, коли виробляються антитіла та ауто антитіла, що характерно для більшості ревматичних захворювань

Серологічні дослідження – методи, які засновані на виявленні росту антитіл в сироватці крові в період інфекції. Інформативність їх визначається при чотириразовому підвищенні титру в другій сироватці. Використовуються при запальних хворобах серця та диференційній діагностиці уражень міокарда.

Імунологічні (некультуральні) методи експрес-діагностики дозволяють вивчати матеріал без виділення збудника.

Імунофлюорисцентний метод (ІМ). При прямому методі на предметне скло наносять зафіксований матеріал, на нього люмінесцентну сироватку і проводять огляд препарату під люмінесцентним мікроскопом. Імунологічна реакція взаємодії антиген-антитіло відбувається на предметному склі. Методом ІФМ можна виявити бактерії, віруси, рикетсії, пневмоцисти.

Радіоімунний аналіз (РІА) – використовується мічений радіонуклідом антиген, який додається до антитіл разом з неміченим антигеном, спостерігається конкуренція антигенів між собою та зв'язування антитіл до досягнення рівноваги.

Імуноферментний метод (ІФА). Використовуються ферменти, які зв'язуються з антитілами, утворюється кон'югат ферменту, кількість якого визначають проведенням кольорової реакції з додаванням певного реактиву, а спектрофотометричним методом визначають кількість полісахаридних або білкових антигенів у рідинах. Використовується для визначення пневмококів, гемофільної палички, мікоплазми, хламідій, легіонел, вірусів.

Метод полімеразної ланцюгової реакції заснований на виявленні специфічної послідовності нуклеотидів фрагментів ДНК відповідного мікроорганізму. Метод дозволяє виявити мінімальну кількість збудників в матеріалі.

Лабораторний діагноз гострої ревматичної лихоманки:

Проведення лабораторних досліджень дозволяє визначити:

- о наявність стрептококової інфекції (АСЛ-О, АСК, АСГ):
- о виявити продукти пошкодження сполучної тканини (сіалові кислоти, сіркомукоїд, дефеніл амінова реакція 9ДФА) СРБ, альфа-2 глобуліни):
- о рівень імунної відповіді (гама-глобуліни, титри антистрептококових антитіл).

Критерії активності ревматичного процесу:

I – мінімальна – мінімальні симптоми кардиту, лабораторні показники у межах норми або окремі з них декілька підвищені.

II – помірна – помірні клінічні прояви (симптоми кардиту, субфібрилітет, поліартрит, поліартралгії). Лабораторні показники: нейтрофільний лейкоцитоз, – до $10 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 20-30 мм/год, СРБ – +, ++, альфа 2-глобуліни –

11-13%, гама-глобуліни – 22-25%, сіркомукоїд – 0,2-0,6, ДФА – 0,25-,03 Од, АСЛ-О та АСК підвищений у 1,5-2 рази.

III – висока – міокардит, перикардит, поліартрит, пневмонія. Лабораторні показники: нейтрофільний лейкоцитоз, – до $10-12 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ понад 40 мм/год, СРБ – +++,++++, альфа 2-глобуліни – 13-14%, гама-глобуліни – 25%, сіркомукоїд – 0,2-0,6, ДФА – 0,25-,05 Од, АСЛ-О та АСК підвищений у 3-5 разів.

Ревматоїдний артрит

Лабораторний діагноз:

- o активність запалення (ШОЕ, СРП);
- o специфічні діагностичні імунні ознаки (РФ, АЦЦП, АМЦВ);
- o оцінити прогноз та перебіг захворювання (РФ, АЦЦП, АМЦВ).

Активність ревматоїдного артриту

Показники	Ступінь активності РА			
	0	1	2	3
Біль, ВАШ, см	0	До 3	4-6	> 6
Ранкова ску- тність, хв.	Немає	30-60	До 12 год	Протягом дня
ШОЕ, мм/год	≤ 15	16-30	31-45	> 45
С-реактивний протеїн (у. о.)	≤ 1	≤ 2	≤ 3	> 3

Активність захворювання також визначається за допомогою таких клінічних індексів: DAS 28 – індекс активності захворювання з урахуванням 28 суглобів; SDAI – спрощений індекс активності захворювання; CDAI – клінічний індекс активності захворювання.

Формули для підрахунку індексів активності захворювання:

- o $DAS\ 28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС} + 0,70 / \ln(ШОЕ) / + 0,0143033П$
- o $SDAI = ЧБС + ЧПС + 3ОАЗП + СРБ$
- o $CDAI = ЧБС + ЧПС + 3ОАЗП + 3ОАЗЛ$

Примітка: ЧБС – число болючих суглобів (0-28)

ЧПС – число суглобів з припухлістю (0-28)

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

3ОЗП – загальна оцінка здоров'я пацієнта, оцінюються за візуально-аналоговими шкалою в мм (0-100)

3ОАЗП, 3ОАЗЛ - загальна оцінка здоров'я пацієнта, оцінюються за візуально-аналоговими шкалою в см (0-10)

СРБ – вміст С-реактивного білка в мг/дл.

Критерії активності захворювання залежно від значення індексів

Критерій	SDAI	CDAI	DAS 28
Ремісія	≤3,3	≤2,8	≤32,4
Низька активність	≤11	≤10	≤3,6
Помірна актив- ність	≤26	≤22	≤5,5
Висока активність	> 26	>22	>5,5

Ревматидний фактор (РФ) (ауто антитіла IgMIgAIGG класів) є стандартним імунологічним маркером. Це чутливий, але недостатньо специфічний показник, який може визначатися при різних ревматичних хворобах, хронічних інфекціях, хворобах легень, злоякісних новоутвореннях, первинному міліарному цирозі, та у осіб похилого віку. Найбільше значення має визначення IgMPФ у сироватці крові для діагностики ревматоїдного артриту. Діагностична чутливість тесту складає 50-90%, діагностична специфічність 80-90%. Виявлення РФ у високих тітрах дозволяє прогнозувати швидкопрогресуючий варіант захворювання та розвиток поза суглобових уражень. Визначення цього фактору виділяє серонегативний та сер опозитивний варіант захворювання.

Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) вважають найбільш ефективним маркером РА. Чутливість тесту – 49-91%, специфічність – 98%. АЦЦП мають значення як прогностичний маркер важкості перебігу РА.

Антитіла до модифікованого цитрулінового виментину (АМЦВ) мають достатньо високу чутливість та специфічність. Визначення АМЦВ використовують для диференційної діагностики РА з іншими ревматичними захворюваннями, а також у якості предиктора неблагоприємного рентгенологічного прогнозу суглобової деструкції, маркера контролю ефективності лікування.

Різниця у виявленні специфічності АЦЦП та АМЦВ в одних і тих самих хворих з РА вказує на серологічну гетерогенність захворювання, а також різну патогенетичну участь цих молекул у розвитку та прогресуванні РА. У пацієнтів негативних на АНЦА можуть бути позитивні АМЦВ та навпаки. Якщо РФ + та АНЦА+, то не потрібно використовувати АМЦВ для контролю. Але все ж найкращим є одночасне визначення всіх 3 показників особливо при недиференційованому артриті.

Діагностичні і прогностичні можливості визначення цитрулінових антитіл

	<i>РФ-IgM</i>	<i>Anti-CCP</i>	<i>Anti-MCV</i>
Чутливість %	60	70-78	92
Асоціація з позасуглобовою маніфестацією	+	+	+
Кореляція зі швидким рентгенологічним прогресуванням, ерозивним ураженням	+	+	+
Кореляція з активністю хвороби	Тільки РФ-IgA	-	+
Кореляція з відповіддю на лікування	Тільки РФ-IgM	-	+
Кореляція з кардіоваскулярними симптомами	-	-	+

Алгоритм діагностики РА на ранніх стадіях



Лабораторний діагноз реактивних артритів:

1. Ознаки системного запалення – загальний аналіз крові, СРБ.
2. Негативний ревматоїдний фактор.
3. Виявлення специфічно аглютинуючих антитіл з достовірним підвищенням титрів (наприклад, щодо ентеропатичних збудників).
4. Наявність HLA B27 антигену.
5. Виявлення субстрату збудника за допомогою ланцюгової реакції полімерази або специфічних моноклональних антитіл.

Лабораторна діагноз подагри:

1. Визначення рівня сечової кислоти та моно урату натрію у крові та синовіальній рідині.
 2. Для встановлення метаболічної або ниркової форми подагри визначають нирковий кліренс за сечовою кислотою.
 3. Ознаки системного запалення - загальний аналіз крові, СРБ.
- За рівнем сечової кислоти слідкують в динаміці, призначають лікування, цільові показники доводять до норми.

У тих випадках, коли клініка подагри відсутня, а рівень сечової кислоти підвищений, говорять про гіперурикемію, яка є фактором ризику розвитку атеросклерозу, АГ, метаболічного синдрому.

Нормальні значення сечової кислоти

Вміст сечової кислоти	Одиниця виміру	Чоловіки	Жінки
У сироватці крові	Мкмоль/л	200-420	140-350
	Мг/дл	3,4-7,0	2,4-6,0
У сечі	Мг/доб.	200-750	200-75-
	Мкмоль/доб.	3,3-12,7	3,3-12,7

Кліренс сечової кислоти складає – 9 мл/хв.

Концентрацію сечової кислоти в сироватці крові необхідно визначати всім хворим на подагру, що важливо для уточнення діагнозу, терапевтичної тактики і контролю терапії. Однак слід пам'ятати, що під час гострого подагричного нападу підвищується екскреція сечової кислоти нирками і урикемія майже у половини хворих є в межах норми, іноді й нижче неї. Урикемію на початку лікування контролюють раз на 2-4 тижні, надалі кожні 6 міс.

Дослідження синовіальної рідини – під час гострого нападу визначають наявність кристалів урату натрію за допомогою поляризаційної мікроскопії. Особливістю цих кристалів є їх голкоподібна форма, розмір 3-30мкм, визначається низька вязкість рідини, вміст лейкоцитів досягає $10-20 \times 10^9$ з перевагою нейтрофілів.

Загальний аналіз крові – у період загострення прискорена ШОЕ, помірний нейтрофільний лейкоцитоз, можливий тромбоцитоз.

Ревмопроби, СРП – підвищуються рівні показників під час загострення, між нападами ці показники в нормі. Приблизно у 30% хворих виявляють РФ у низьких титрах.

Біохімічні аналізи – в ліпідогамі гіпертригліцеридемія, підвищення ХСЛПНЩ, зниження ХСЛПВЩ; зниження ШКФ при ураженні нирок.

Загальний аналіз сечі – зміни при ураженні нирок.

Лабораторний діагноза остеопорозу:

1. Рівень кальцію, фосфору крові.
2. Лужна фосфатаза, особисто її кістковий ізофермент, тар трат резистентна кисла фосфатаза.
3. Гідроксипролін.

Лабораторний діагноз СЧВ:

1. Виявлення ураження органів: нирок, крові.
2. Загальні симптоми запалення та критерії активності процесу.
3. Імунологічні порушення з метою діагностики та ступеня активності.
4. Антиядерні антитіла з метою діагностики та активності процесу.

Клінічний аналіз крові:

- о Збільшення ШОЕ часто має місце, але погано корелює з клінічною активністю захворювання. За відсутності видимих причин для її збільшення слід виключити супутню інфекцію.
- о Лейкопенія (зазвичай лімфопенія) корелює з клінічною активністю захворювання.
- о Гіпохромна анемія може бути наслідком хронічного запального процесу, прихованої шлункової кровотечі, прийому лікарських препаратів. Іноді зустрічається Кумбс-позитивна аутоімунна гемолітична анемія.
- о Тромбоцитопенія спостерігається у пацієнтів із вторинним АФС. Дуже рідко виникає аутоімунна тромбоцитопенія.

Аналіз сечі – виявляє протеїнурію, гематурію, лейкоцитурію, циліндрурію, ступінь вираженості яких залежить від клініко-морфологічного варіанту вовчакового нефриту.

Біохімічний аналіз крові. Відхилення показників неспецифічні, залежать від характеру ураження внутрішніх органів у різні періоди захворювання. Підвищення рівня СРП не характерно.

Критерії ступенів активності:

III – Т 38,5 і вище, значне схуднення, «метелик», поліартрит, серозити, міокардит, ендокардит, нефрит з НС, енцефалорадикулоневрит. Лабораторно: Нв менше 100г/л, ШОЕ 45 мм/год та більше, титр АНФ 128 Т.О. і вище, Le клітини 5 на 1000 лейкоцитів.

II – Т менше 38,5, помірне схуднення, неспецифічна еритема, підгострий поліартрит, сухі перикардит, плеврит, помірний міокардит, нефрит, енцефалоневрит. Лабораторно: Нв 100-110г/л, ШОЕ 30-40 мм/год та більше, титр АНФ 64 Т.О. і вище, Le клітини 1-2 на 1000 лейкоцитів.

I – Т нормальна, незначне схуднення, дискоїдні вогнища на шкірі, артралгії, адгезивний перикардит, плеврит, сечовий синдром. Лабораторно: Нв 120 і вище г/л, ШОЕ 16-20 мм/год та більше, титр АНФ 32Т.О. і вище, Le клітини поодинокі на 1000 лейкоцитів.

Антитіла при СЧВ

LE-клітини – важливий, але необов'язковий критерій СЧВ. Ці клітини визначають у 70-90% хворих з СЧВ, а також у 3-9% хворих на РА, іноді при склеродермії, гепатитах. Наявність вовчакових клітин є недостатнім критерієм для діагностики захворювання, тому що ці клітини можуть зустрічатися при інших аутоімунних захворюваннях, ангіоневротичному набряку, вживанні медикаментів та при інфекційних захворюваннях.

АНА – тест має високу чутливість (89%), але недостатню специфічність (78%) при СЧВ.

Антитіла до нативної ДНК – специфічність тесту 98%, але чутливість складає 38%. Концентрація антитіл до двохспіральної ДНК корелює з активністю патологічного процесу. Тривале збереження високої концентрації анти-

тіл на тлі імуносупресивного лікування є прогностично негативним фактором та показником для перегляду тактики терапії.

Антитіла до односпіральної ДНК часто виявляють при СЧВ та склеродермії, особливо при тяжких формах захворювання. Діагноз СЧВ не може бути достовірним лише на визначенні антитіл до односпіральної ДНК. Цей тест може бути використований для оцінки важкості захворювання.

АнтиSM-антитіла – антитіла до рибонуклопротеїдів клітин, визначаються у 30-40% хворих на СЧВ, але ці антитіла мають високу специфічність.

Антитіла до екстрагірованих ядерних антигенів (анти-Ro (SS-A), анти-La (SSB), анти-RNP- антитіла) не являються специфічними для СЧВ та часто зустрічаються при інших імунних захворюваннях, вживанні деяких ліків (ізоніазид).

Антифосфоліпідні антитіла визначають для підтвердження діагнозу СЧВ. Наявність антикардіоліпідних антитіл та результати хибно позитивної реакції Васермана являються важливим критерієм для постановки діагнозу СЧВ.

Для СЧВ нехарактерно підвищення СРП у крові, ця особливість може використовуватися для диференційної діагностики початкових проявів СЧВ та РА. Загальний аналіз крові – значне підвищення ШОЕ – 60-70 мм/г.

Лабораторна діагностика системної склеродермії:

- о Приблизно у половини хворих виявляють гіпсохромну анемію, помірне підвищення ШОЕ, зниження гематокриту.
- о Зміни у аналізі сечі при ураженні нирок, виразність сечового синдрому залежить від клінічної форми.
- о Біохімічний аналіз крові дозволяє оцінити стан і функцію внутрішніх органів, схильних до ураження при ССД.
- о Імунологічні дослідження включають визначення АНФ (виявляють у 95% хворих). Важливу роль відіграє визначення так званих склеродермоспецифічних ауто антитіл: до топоізомерази-1
- о Антитіла до центромери В та топоізомерази I (Scl-70) мають найбільше значення для діагностики захворювання та асоціацію з ураженням нирок та негативним прогнозом. Специфічність тесту – 81-98%, чутливість – 28-70%.

Вузликовий поліартеріт – лабораторна діагностика.

Специфічних лабораторних показників для ВП немає. В активний період відзначають лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення ШОЕ, рідше – незначну еозинофілію, помірну нормохромну анемію. Рівень підвищення СРБ корелює з активністю хвороби. У 25% випадків в активній фазі знижується рівень С3, С4 компонентів комплементу, підвищується рівень ЦК, може бути незначне підвищення титру РФ, антинуклеарних антитіл. При ураженні нирок розвивається помірна протеїнурія, еритроцитурія. Усім хворим

на ВП необхідні також серологічні дослідження крові для визначення маркерів вірусу гепатиту В, С, ВІЛ-інфекції.

Бактеріальні артрити за етіологією розрізняють: бактеріальні (стафілококові, гонококові, спирохетозносіфілітичні, мікобактеріальні); вірусні (при краснусі, епідемічному паратиті, вітряній віспі та ін.); грибкові; паразитарні. Інфекційні артрити бувають гострими, хронічними, гнійними та специфічними.

Вони характеризуються рядом спільних ознак:

1. Симптоматика ураження суглобів в безпосередній тимчасовій зв'язку з поточною інфекцією при зберігаються загальноклінічних проявах інфекційного процесу, за винятком артритів, що розвиваються при прихованому перебігу інфекції (туберкульоз, сифіліс, вогнищеві інфекції).

2. Хвороба проявляється поверненням ознак інфекційного процесу: лихоманка, симптоми токсемії (погіршення самопочуття, зниження апетиту, астенія), поєднаних з явищами артриту (набряклість, болючість, підвищення місцевої температури, еритема).

3. Характерно ураження одного або малої кількості суглобів (моно-, олігоартрит).

4. Зазвичай уражаються великі суглоби (у 50% хворих – колінний суглоб, тазостегнові, плечові, променево-зап'ястні, гомілковостопні і ліктьові). Можливе ураження суглобів хребта (частіше при бруцельозі, туберкульозі, сальмонельозі і стафілококової інфекції), також як і будь-якого периферичного суглоба.

5. Синовіальна рідина набуває рис гнійного випоту (число лейкоцитів у пунктаті – 10-100⁹/л, більше 90% – нейтрофіли, бактерії виявляються при мікроскопії та посівах).

6. Частим супутником артриту є остеомієліт (ймовірність його розвитку зростає при інфекціях, викликаних грамнегативними бактеріями).

Наявність перерахованих вище ознак артриту, поєднаних з клінічними проявами тієї чи іншої інфекції достатньо, щоб направити пацієнта до ревматолога.

Діагноз гострого бактеріального артриту стає явним при виявленні в синовіальній рідині певних мікроорганізмів, що, на жаль, виявляється далеко не завжди можливим. Так, при гонококовому артриті, найпоширенішому вигляді захворювання у осіб молодого віку, особливо у жінок, позитивні посіви отримують менш ніж в 50% випадків, при туберкульозі – ще рідше.

Слід враховувати можливість розвитку вірусного артриту, що розвивається з особливою частотою – при краснусі і гепатиті типу В, рідко – при епідемічному паротиті, інфекційному моновірусному, вітряній віспі і аденовірусних інфекціях. Для вірусних артритів характерне ураження багатьох суглобів (поліартрит), в тому числі симетричне ураження міжфалангових зчленувань. Тривалість хвороби зазвичай не велика, рідко – до 1 місяця, характерно спон-

танне одужання, хоча можливі й рецидиви протягом декількох місяців або років.

Лабораторні дослідження при негонококковому септичному артриті

Дослідження	Особливості проведення і оцінки	Діагностична цінність
Посів синовіальної рідини	Проводити посів на середовища необхідно терміново, у ліжка хворого	При негонококковому артриті збудник висівається майже в 100% випадків
Фарбування мазків за Грамом	Можна збільшити ефективність дослідження шляхом попереднього центрифугування синовіальної рідини	75% при інфікуванні грам-позитивними коками, 50% – грам-негативними паличками
Підрахунок лейкоцитів	звичайно $> 50000/\text{мм}^3$, часто більше $100000/\text{мм}^3$ ($> 85\%$ нейтрофілів)	рівень цитозу часто перевищує той, який може спостерігатися при інших запальних хворобах (подагра, РА ¹ , синдром Рейтера)
Глюкоза	$< 50\%$ від концентрації глюкози в крові	Діагностично важливо, якщо виявляється
Знаходження антигенів клітинної стінки бактерій	імуноелектрофорез с підрахунком титру або подібний тест	Тільки при артриті, що спричинений <i>H. influenzae</i> і <i>S. pneumoniae</i>

NB! Тільки у 40-50% хворих бактеріальним артритом спостерігається лейкоцитоз в синовіальній рідині, що перевищує $100\ 000 / \text{мм}^3$. Тому не можна виключити інфікування суглоба, навіть якщо в синовіальній рідині рівень лейкоцитів не відповідає “класичному” при бактеріальному артриті.

Які лабораторні дослідження крові слід виконати для діагностики бактеріального артриту?

Найбільшу цінність для діагностики представляють посіви крові; при негонококкового бактеріального артриті збудник в крові виявляється в 50% випадків. У більшості хворих спостерігаються лейкоцитоз і підвищення ШОЕ, проте ці показники неспецифічні.

Що таке “псевдосептичний” артрит?

Псевдосептичний артрит розвивається на тлі неадекватного лікування ревматоїдного артриту, при цьому у хворого запалюється один (або більше) суглоб з дуже високим рівнем лейкоцитів у синовіальній рідині (більше $100000/\text{мм}^3$) Результати посівів негативні, і збільшення дози кортикостероїдів набагато ефективніше знімає хворобливі прояви, ніж застосування антибіотиків. Однак завжди в першу чергу необхідно виключити приєднання інфекції!

Подібна клінічна картина може спостерігатися при артритах, викликаних відкладеннями кристалів, і серонегативних спондилоартропатіях.

У яких хворих існує високий ризик розвитку дисемінованої гонококової інфекції (ДГІ)?

Гонококовий артрит, на відміну від негонококового бактеріального артрити, розвивається, як правило, у молодих людей, які не мають інших супутніх захворювань. Найчастіше дисемінація гонококової інфекції спостерігається у жінок, особливо в періоди менструації і вагітності.

Як швидко після інфікування розвиваються симптоми артрити при ДГІ?

Гонорея ускладнюється артритом в 1-3% випадків. Як правило, симптоми ураження суглобів можуть з'явитися як у перший день, так і через кілька тижнів після статевого контакту

Які властивості бактеріального штаму *Neisseria gonorrhoeae* збільшують його здатність до дисемінації?

1 Мікроорганізми, що мають волоски (пили) на поверхневій мембрані і що утворюють маленькі колонії з чіткими межами, мають більшу вірулентність, ніж мікроорганізми, що утворюють великі колонії.

2. Наявність у складі зовнішнього шару поверхневої мембрани 1А-протеїну збільшує вірулентність гонококів і здатність викликати бактеріємію.

3 Підвищені вимоги до поживних речовин: гонококи, для зростання яких потрібні аргінін, гіпоксантин і урацил (АНУ-ауксотип), частіше викликають ДГІ.

4. Деякі штами гонококів стійкі до бактерицидної активності сироватки здорової людини

5 Стійкість до антибіотиків може бути обумовлена плазмідами або хромосомними мутаціями.

На відміну від негонококового артрити, при артриті, викликаному гонококовою інфекцією, фарбування за Грамом мазків із синовіальної рідини дає позитивний результат менш ніж в 25% випадків. Дослідження посівів є більш ефективним методом діагностики, але оскільки уретрит часто протікає безсимптомно, завжди слід взяти мазок і провести посіви виділень з уретри.

Яка діагностична цінність інших лабораторних досліджень при ДГІ?

Як і при негонококовому бактеріальному артриті, часто виявляються лейкоцитоз і підвищення ШОЕ, але ці показники неспецифічні. Лейкоцитоз у синовіальній рідині досягає 34 000-68 000/мм³, в середньому 50 000/мм³.

Захворюваність на *туберкульоз* зростає. Це пов'язано з розвитком даного захворювання у осіб, інфікованих ВІЛ. Спостерігається також відносно зростання позалегенових форм туберкульозу (16-18% на сьогоднішній день у порівнянні з 7,8% у 1964 р). Згідно з останніми даними, приблизно у 1-3% хворих є ураження кісток і суглобів.

Інфікування кісток і суглобів відбувається:

о гематогенним шляхом

- о лімфогенна дисемінація з віддалених осередків інфекції
- о контактна – поширення з довколишніх вогнищ інфекції.

Як поставити діагноз кістково-суглобової форми туберкульозу?

Діагноз вважається встановленим, коли в тканинах або синовіальній рідині хворого виявляються *Mycobacterium tuberculosis* (МТ). Наводимо дані про діагностичну цінність деяких досліджень:

- о мазок синовіальній рідині на МТ 20%,
- о посів синовіальній рідині на МТ 80%;
- о біопсія синовіальної мембрани і посів > 90%.

При дослідженні синовіальній рідині практично у всіх хворих виявляється підвищення в ній концентрації білка, в 60% випадків спостерігається зниження концентрації глюкози. Рівень цитозу може бути різним – від 1000 до 100 000/мм³, але в більшості випадків він становить 10 000-20 000/мм³ з переважатимуть поліморфно-ядерні лейкоцити. При біопсії синовіальної мембрани, як правило, виявляються гранульоми з казеозним розпадом Остеомієліт діагностується методом пункційної біопсії, що виявляє гранульоматозне запалення, яке може і не приводити до розвитку казеозного некрозу.

Головні особливості вірусних артритів.

- о Вірусні артрити часто розвиваються в продромальному періоді вірусного захворювання під час появи типової для даної інфекції шкірного висипу.
- о Найбільш часто вірусні артрити проявляються симетричним ураженням дрібних суглобів, хоча для кожного збудника характерна своя клінічна картина ураження суглобів і м'яких тканин.
- о У всіх випадках артрит, що виникає на тлі вірусної інфекції, не супроводжується руйнуванням суглоба і не призводить до розвитку якого-небудь хронічного захворювання суглоба.

У хворих, які страждають на вірусний гепатит В, артралгії та/або артрити спостерігаються в 10-25% випадків. Як правило, клінічні ознаки ураження суглобів виникають в продромальному періоді гострого вірусного гепатиту В за кілька днів або тижнів до появи жовтяниці. Суглобовий синдром характеризується раптовим початком, протікає або за типом симетричного ураження, захоплюючого все нові суглоби, або носить мігруючий характер з переважним залученням дрібних суглобів кистей і колінних суглобів. Відзначається ранкова скутість і болю; ці симптоми спостерігаються протягом 1-3 тижнів. При гострому гепатиті клінічні прояви з боку суглобів проходять самостійно, без їх пошкодження переходячи в хронічне захворювання. У хворих з хронічним гепатитом артралгії та/або артрити можуть спостерігатися постійно або виникати через тривалі проміжки часу.

Тестові завдання

Задача 1

У хворої на РА, яким вона хворіє понад 5 років уражені суглоби рук, колінні, гомілковоступневі. При проведенні отримані наступні лабораторні дослідження:

Загальний аналіз крові: ер. $3,7 \times 10^{12}$, Нв 135 ммоль/л, л-ти $8,0 \times 10^9$, ШОЕ – 40мм/год, РФ – позитивний, СрП - ++++.

Питання

1. Визначить активність запалення.
2. Роз'ясніть значення РФ.
3. Лабораторний діагноз РА.

Задача 2

У хворої 25 років з ураженням суглобів кистей рук виникла підозра на РА. При проведенні рентгенологічного дослідження специфічних ознак не виявлено.

Питання

1. Яке лабораторне дослідження на ранніх етапах діагностики є найбільш інформативним?
2. Якщо у хворої є дійсно РА, які лабораторні обстеження необхідно провести? Змоделюйте певну ситуацію, роз'ясніть.

Задача 3

У хворого 50 років при обстеженні 3 ріки тому виявлено підвищений рівень сечової кислоти – 0,550 ммоль/л, скарг не було, почував себе добре. Протягом останніх місяців часто турбує припухлість I п'ясно- фалангового суглоба великого пальця лівої ноги, з почервонінням шкіри, напад триває 3-5 діб, сечова кислота крові – 0,350 ммоль/л

Питання

1. Чи є можливість думати про подагру? Обґрунтувати.
2. Який діагноз був ймовірним 3 роки тому?
3. Які ще лабораторні дослідження необхідно провести? Обґрунтувати.

Завдача 4

У хворої 21 року на СЧВ наявні лихоманка, симптом «метелика», поліартрит дрібних суглобів., виникли набряки тулуба. У лікаря є підозра про ураження нирок.

1. Змоделюйте аналіз сечі при ураженні нирок хворої на СЧВ.
2. Змоделюйте можливі зміни у загальному аналізі крові.

Задача 5

У хворої встановлено діагноз гострої ревматичної гарячки, існують симптоми поліартриту великих суглобів, міокардит (задишка при невеликих фізичних навантаженнях, набряки гомілок, температура 38,0)

Питання

1. Яка ступінь активності процесу за клінічними даними?
2. Змоделюйте можливі зміни у загальному аналізі крові.
3. Змоделюйте біохімічні ознаки запалення згідно активності процесу.

Задача 6

У хворої 40 років встановлено діагноз ідіопатичного дерматоміозиту.

Питання

1. Змодельуйте загальний аналіз крові.
2. Які лабораторні дослідження будуть свідчити про ураження скелетної мускулатури? Наведіть можливі показники
3. Які лабораторні дослідження будуть свідчити про ураження м'язу міокарду та наведіть можливі показники?

Задача 7

У хворої 38 років мають місце плотний набряк верхніх кінцівок, синдром Рейно, езофагіт,

Питання

1. Яке захворювання можна запідозрити?
2. Наведіть можливі зміни у загальному аналізі крові.
3. Наведіть можливі зміни функції щитоподібної залози.
4. Наведіть можливі зміни у загальному аналізі сечі.

Теми самостійної роботи

Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при дерматоміозиті.

Стандарти діагностики та лабораторні методи дослідження при хворобах ендокринної системи

Цукровий діабет

Цукровий діабет - це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією або недостатністю різних органів та систем, зокрема, очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин.

Цукровий діабет 2-го типу – це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю.

Етіологічна класифікація порушень глікемії (модифікація 2006)

I. Цукровий діабет типу 1 (деструкція β -клітин, що звичайно призводить до абсолютної інсулінової недостатності).

1. Аутоімунний
2. Ідіопатичний.

II. Цукровий діабет типу 2 (від переважання резистентності до інсуліну з відносною інсуліновою недостатністю до переважання секреторного дефекту з інсуліновою резистентністю або без неї).

III. Інші специфічні типи діабету

1. Генетичні дефекти β -клітинної функції.
2. Генетичні дефекти дії інсуліну.
3. Захворювання екзокринної частини підшлункової залози.
4. Ендокринопатії.
5. Діабет, індукований лікарськими засобами або хімічними речовинами.
6. Інфекції.
7. Незвичайні форми імунно-опосередкованого діабету.
8. Інші генетичні синдроми, інколи поєднані з діабетом.

IV. Цукровий діабет вагітних (гестаційний) – (інсулінорезистентність, контрінсулярні фактори).

Діагностичні критерії ЦД 1 типу

- розвиток у молодих до 30 років;
- швидкий розвиток скарг, часто початок з кетоацидозу;
- різке схуднення;
- зв'язок з аутоімунними захворюваннями;
- мікроангіопатія;
- вміст інсуліну в плазмі знижений або відсутній

Діагностичні критерії ЦД 2 типу

- розвиток після 40 років;
- розвиток захворювання поступовий;

- ожиріння у 60-80%;
- кетоацидоз рідко;
- макроангіопатія;
- вміст інсуліну в плазмі нормальний або підвищений

Ступені важкості цукрового діабету 1 типу

Легка форма – відсутня

Середньої тяжкості – ЦД без ускладнень або за наявності початкових стадій ускладнень.

Тяжка форма

- - Лабільний перебіг ЦД (часті і/або кетоацидотичні стани)
- - ЦД з важкими судинними ускладненнями: діабетична ретинопатія проліферативна або проліферативна стадії; діабетична нефропатія, стадія протеїнурії або хронічної ниркової недостатності; синдром діабетичної стопи автономна полінейропатія; постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність, стан після перенесеного інсульту або порушень мозкового кровообігу, оклюзійне ураження нижніх кінцівок.

Ступені важкості ЦД 2 типу

Ступені важкості:

ЦД 2 типу *легкого перебігу*: відсутні макро- і мікро- судинні ускладнення.

ЦД 2 типу *середнього ступеня важкості*:

- Діабетична ретинопатія (непроліферативна стадія).
- Діабетична нефропатія в стадії мікроальбумінурії.
- Діабетична поліневропатія.

ЦД 2 типу *тяжкого перебігу*:

- Діабетична ретинопатія, препроліферативна чи проліферативна стадії.
- Діабетична нефропатія, стадія протеїнурії чи ХХН.
- Вегетативна полінейропатія.
- Макроангіопатії: постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність, стан після гострого порушення мозкового кровообігу, оклюзійне ураження нижніх кінцівок.

Гострі ускладнення ЦД - коми

Кетоацидотична кома або стан виникає при порушеннях режиму харчування, режиму інсулінотерапії, приєднанні інфекцій, стресі, при вперше виявленому ЦД. Передвісниками є слабкість, нудота, спрага, блювання, сухість у роті, поліурія. Розвиток коми повільний (2-3 дні, на тлі супутньої патології – 1 день). Характеризується поступовою втратою свідомості, диханням Кусмауля з запахом ацетону, пульс частий, АТ знижений, шкіра суха, тургор знижений, поліурія, потім олігоурія. Лабораторні критерії: глікемія висока (більше 15ммоль/л), глюкозурія висока, кетоацидоз, порушення електrolітів та рН крові.

Гіперосмолярна кома – стан, що супроводжується втратою рідини, виникає, якщо є опіки, інфекційні захворювання, інсульт. Передвісники – слабкість, в'ялість, судоми, спрага, поліурія. Розвиток коми повільний (10-12 днів). При розвитку коми свідомість зберігається довго, дихання часте, поверхневе, пульс частий, АТ різко знижений (колапс), шкіра суха, тургор знижений, загострені риси обличчя, поліурія, олігоурія, анурія. При лабораторних дослідженнях: рівень глікемії дуже високий, рівень глюкозурії високий, осмолярність крові різко підвищена, порушення електролітів.

Гіпоглікемічна кома або стан – виникає внаслідок надлишкового введення інсуліну, пероральних цукрознижуючих препаратів, надмірної фізичної активності, голоду. Проявляється слабкістю, почуттям голоду, пітливістю, тремтінням. При розвитку коми швидко втрата свідомості, дихання нормальне, пульс частий, тиск нормальний або підвищений, тургор нормальний. При лабораторних дослідженнях: низький рівень глюкози (нижче 3 мкмоль/л

Лактоцидемична кома розвивається при лікуванні бігуанідами у поєднанні з хворобами, що супроводжуються гіпоксією. Передвісниками є нудота, блювання, біль у м'язах, за грудниною. Розвиток коми повільний, з'являється сонливість, млявість, дихання Кусмауля без ацетону, пульс частий, АТ різко знижений, шкіра суха, тургор знижений, олігоурія або анурія. При лабораторному дослідженні: рН знижений.

Стандарт обстеження при цукровому діабеті:

- о скарги, анамнез, фізикальні ознаки
- о консультація невролога, окуліста, хірурга, кардіолога та інших спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін;
- о загальний аналіз крові
- о глюкоза крові натще, постпрандіальна;
- о тест толерантності до глюкози за показаннями
- о глікемічний профіль
- о добова глюкозурія
- о глікозильований гемоглобін HbA1c
- о рівень імунореактивного інсуліну, С-пептиду, ТТГ, вільного тестостерону, АТ до інсуліну, АТ до декарбоксилази глютамінової кислоти (за показаннями)
- о біохімічні показники: АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін, креатинін, сечовина, сечова кислота, ліпідограма, панкреатична амілаза, електроліти.інсулін
- о загальний аналіз сечі, кетонурія
- о мікроальбумінурія, білок добової сечі
- о рН, осмолярність крові за показаннями.
- о Флюорографія, ЕКГ, УЗД внутрішніх органів (за показаннями)
- о ЕхоКГ за показаннями

Лабораторні методи обстеження при цукровому діабеті

Визначення рівня глікемії (рівня глюкози в крові) проводять за різними методами. Для правильної оцінки результатів обстеження необхідно вказувати метод дослідження. Лабораторні методи визначення рівня глікемії поділяються на дві групи:

1. Біохімічне визначення вмісту глюкози в крові без редукованих речовин проводяться за найточнішими методами: глюкозооксидазними, ортотолуїдиновим, методом Сомоджі-Нельсона (ґрунтується на методиці відновлення меді). Рівень глікемії натще у нормі згідно вказаних методів становить 3,3 – 5,5 ммоль/л.;

2. Біохімічне визначення вмісту глюкози в крові з редукованими речовинами (глутатіон, кретинін, сечова кислота та ін.) проводять за методами Хагедорна-Йенсена, Фолін-Ву, Крицеліуса. Рівень глікемії натще у нормі згідно вказаних методів становить 4,4 – 6,7 ммоль/л.

Окреме місце займають апаратні методи – стаціонарні фотометри та пор-тативні глюкометри. Вони засновані на методі „сухої” хімії за допомогою тест-смужок. Останнім часом в Україні використовують вітчизняні („Глюкофорт”) та імпорتنі глюкометри („Медисенс”, „Ван Тач”, „Глюкокард”). За вказаними методами можна отримати відповіді в термін від 15 секунд до 2 хвилин.

Для перерахунку показників глікемії, визначених у мг% або у ммоль/л, використовують формули:

$$\text{ммоль/л} = \text{мг\%} \times 0,05551$$

$$\text{мг\%} = \text{ммоль/л} \times 18,02$$

Рівень глікемії натще є визначальним показником для діагностики цукрового діабету. Нормальний рівень в здорової людини натще може бути у межах 3,3 – 5,5 ммоль/л, а протягом доби рівень глікемії може підвищуватися до 8 – 9 ммоль/л залежно від функціонального стану органів і систем та вживання продуктів харчування. Рівень глікемії підвищується з кожним десятиліттям після 50-річного віку на 0,55 ммоль/л.

Перерахунок для обчислення рівнів глюкози плазми:

Глюкоза плазми (ммоль/л) = 0,668 + 1,119 x глюкоза в цільній крові (ммоль/л).

Глюкоза плазми (ммоль/л) = 0,102 + 1,066 x глюкоза капілярної крові (ммоль/л).

Глюкоза плазми (ммоль/л) = 0,137 + 1,047 x глюкоза сироватки крові (ммоль/л).

Крім визначення рівня глікемії натще, проводять ще і глюкозну провокацію – **глюкозо-толерантний тест**. Показання до його проведення є:

- o наявність цукрового діабету в родині;
- o надлишкова маса тіла;
- o наявність в анамнезі жінок народження мертвих дітей чи дітей з масою понад 4,5 кг;
- o гіпертензія та гіперліпідемія;

- о глюкозурія вагітних, патологічні вагітність та пологи;
- о наявність випадкової гіперглікемії (до 9,9 ммоль/л) після їди;
- о наявність випадкової глюкозурії;
- о реактивна гіпоглікемія;
- о хронічні інфекції, дерматопатії, ретинопатія і нейропатія невідомої етіології.

Перед проведенням перорального тесту на толерантність до глюкози (глюкозо-толерантний тест) слід виконувати такі вимоги:

1. Протягом 3 днів до проведення тесту дотримуються режиму харчування, який вмістить вуглеводів не менше як 150 г на добу і звичайного фізичного навантаження.

2. За 3 доби до проведення тесту слід відмінити лікарські засоби, які впливають на рівень глікемії, у першу чергу β-адреноблокатори, тiazидні діуретики, глюкокортикоїди, пероральні контрацептиви.

3. За 10 – 14 годин до проведення тесту дотримуються повного голодування, але вживання води не обмежується.

Проведення глюкозо-толерантного тесту:

перший забір крові з пальця беруть для визначення рівня глікемії натще;

обстеженому дають випити розчин (75 г сухої речовини глюкози, розчиненої в 250 мл води) протягом 2 – 5 хвилин;

наступні забори крові беруть через 1 та 2 години після вживання розчину з глюкозою;

під час проведення дослідження обстежуваний повинен перебувати в стані фізичного та психічного спокою, палити забороняється.

Критерії діагностики гіперглікемічних станів

Діагноз	Концентрація глюкози, ммоль/л			
	Цільна кров		плазма	
	венозна	капілярна	венозна	капілярна
Цукровий діабет: натще через 2 год. після навантаження глюкозою (75 г)	$\geq 6,1$ $\geq 10,0$	$\geq 6,1$ $\geq 11,1$	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$	$\geq 7,0$ $\geq 12,2$
Порушена толерантність до глюкози: натще через 2 год. після навантаження глюкозою (75 г)	$< 6,1$ 6,7 – 10,0	$< 6,1$ 7,8 – 11,1	$< 7,0$ 7,8 – 11,1	$< 7,0$ 8,9 – 12,2
Порушена глікемія: натще через 2 год. після навантаження глюкозою (75 г)	5,6 – 6,1 $< 6,7$	5,6 – 6,1 $< 7,8$	6,1 – 7,0 $< 7,8$	6,1 – 7,0 $< 8,9$

Визначення глікованих протеїнів. Гліковані протеїни („мінорні” фракції) являють собою білки з глюкозою, яка приєднана неферментативним шляхом. Вони точно відбивають ступень порушення вуглеводного обміну і є показниками якості компенсації цукрового діабету. В клінічній практиці найбільше значення надається визначенню глікованого гемоглобіну фракції **HbA_{1c}** або фруктозаміну. У нормі HbA_{1c} складає 4 – 7%, при цукровому діабеті – понад 7%. Ступень глікування прямо пропорційний концентрації глюкози і на тлі постійної гіперглікемії відбувається „зацукрювання” до 20% усього гемоглобіну. Рівень глікованого гемоглобіну рекомендується визначати кожні 3 місяця для контролю за лікуванням хворих на цукровий діабет. Нижче наведено співвідношення концентрації глюкози крові та глікованого гемоглобіну:

Глюкоза крові, ммоль/л 4,5 6 8 10 12 14 17 19

Глікований гемоглобін, % 5 6 7 8 9 10 11 12

Фруктозамін. Це продукт взаємодії глюкози з деякими білками плазми, у першу чергу з альбуміном, який має період на півжиття близько 14 діб. У нормі вміст фруктозаміну менше 0,285 ммоль/л. Рівень фруктозаміну може вказувати на якість компенсації цукрового діабету протягом 14 діб.

Визначення С-пептиду. Визначається за допомогою радіоімунологічних тест-наборів. У здорової людини рівень С-пептиду коливається в межах 0,1 – 1,22 нмоль/л. С-пептид дозволяє оцінити функціональний стан інкреторного апарату підшлункової залози. У хворих на цукровий діабет типу 1 визначається зменшення рівня С-пептиду в крові., У хворих на цукровий діабет типу 2 – рівень нормальний або декілька підвищений. Значно збільшена його концентрація у хворих з інсуліновою. Коли після стимуляції глюкагоном рівень С-пептиду збільшується на 0,6 нмоль/л та більше, це свідчить про достатню секреторну активність інкреторного апарату підшлункової залози.

Визначення глюкозурії. Із сечею здорової людини екскретується до 0,2 г глюкози на добу або 0,015% і ця мінімальна кількість не визначається сучасними методами. Глюкоза в сечі здорової людини може з’являтися при глікемії вище 9 ммоль/л, тому що нирковий поріг до глюкози коливається в межах 8,8 – 9 ммоль/л. Для визначення глюкозурії використовують поляриметричний метод та метод індикаторних тест-смужок, які дозволяють виявляти концентрацію глюкози в сечі в межах 0,1 – 5,0%. Глюкозурію доцільно визначати з об’єму добової сечі.

Визначення кетонурії. Кетонові тіла в сечі здорової людини не виявляються. Поява їх в сечі свідчить про накопичення в крові побічних продуктів розпаду вільних жирних кислот – кетонових тіл (ацетон, ацетооцтова та β-оксимасляна кислоти), які і виводяться сечею. Дослідження проводиться за допомогою набору для діагностики ацетону в сечі, а також індикаторних смужок („Ацетотест”, „Кетостикс”, „Кетодіабур-тест”). Позначають кетонурію у вигляді +. За наявності одного + чи двох ++ діагностують кетоз, коли три + та більш – кетоацидоз.

Визначення глікемії та глюкозурії експрес-методами

Глюкозурія визначається за допомогою індикаторних смужок і таблеток: тест-смужки, “Глюкотест”, “Діабур-Тест 5000”, “Комбур-10-тест” (дає можливість додатково визначити білок, глюкозу, кетони).

Ацетон та кетонові тіла сечі – тест-смужки, таблетки: “Кетостікс”, “Ацетон-тест” і “Кету-тест”.

Глюкоза крові визначається за допомогою декількох типів глюкометрів:

- о візуальне визначення рівня глюкози крові за допомогою тест-смужок при порівнянні забарвлення з кольоровою шкалою (“Гемоглюкотест”, “Глюкостікс”, “Глюкохром Д” і ін.);
- о прилади з використанням електрохімічного (біосенсорного) метода отримання результатів за допомогою спеціальних тест-смужок і комп’ютерної програми.

Методика проведення експрес-тестів здійснюється згідно з інструкціями, які додаються.

Осмолярність – сума концентрацій катіонів, аніонів і неелектролітів, тобто всіх кінетично активних часток, в 1 л розчину. Вона виражається в міліосмолях на літр (мосм/л).

Осмолярність – концентрація тих самих часток, розчинених у кілограмі води, яка виражається в міліосмолях на кілограм (мосм/кг).

Осмолярність біологічних рідин організму – достатньо жорсткий показник гомеостазу. Всі рідини організму мають однакову й постійну осмолярність.

Показники осмолярності в нормі (мосм/л): плазма крові – 280-300, спинномозкова рідина – 270-290, сеча – 600-1200, індекс осмолярності – 2,0-3,5; кліренс вільної води – (-1,2)- (-3,0) мл/хв.

Осмолярна рівновага підтримується декількома фізіологічними механізмами, які можуть порушатися у разі критичних станів: рухом води в бік підвищеної концентрації іонів, нирковою екскрецією осмотично активних речовин (сечовина, сіль), видаленням CO₂ через легені, антидіуретичним гормоном. Головною метою підтримки постійного осмотичного тиску крові є захист клітин від занадто збільшеного їх об’єму.

Визначення осмолярності допомагає діагностувати гіпер- та гіпоосмолярні синдроми, контролювати дегідратаційну терапію, діагностувати гостру ниркову недостатність в ранньому періоді, проводити диференційну діагностику функціональних порушень функції нирок.

Існує два методи визначення осмолярності: розрахування за формулами та безпосереднє (апаратне) визначення.

$$\text{Осмолярність} = 195,1 + 0,74 \text{ натрій (ммоль/л)} + 0,25 \times \text{азот сечовини (мг\%)} + 0,03 \times \text{глюкоза (мг\%)}$$

Захворювання щитоподібної залози

В Україні патологія ЩЗ виявляється у 42-45% дорослих. Факторами ризику розвитку дисфункції ЩЗ є: йододефіцитні стани, наявність зоба, хірургічні втручання на ЩЗ, цукровий діабет, віті ліго, медикаменти, наявність захворювань у родичів.

Фізіологічна дія гормонів ЩЗ:

- о Основний обмін – посилення основного обміну, підвищення апетиту.
- о Вуглеводний обмін – потенціювання дії інсуліну, підвищення утилізації глюкози.
- о Білковий обмін – стимуляція процесів білкового синтезу, у тому числі синтез специфічних ферментів.
- о Жировий обмін – підвищення ліполізу та окислення жирних кислот, збільшення екскреції холестерина жовчю
- о Серцево-судинна система – збільшення сили та частоти серцевих скорочень, пульсового тиску.
- о Нервова система – стимуляція розвитку нейронів у плода, забезпечення адекватного функціонування нейронів, посилення ефекту симпатичної нервової системи.
- о Склетно-м'язова система – регуляція формування скелету, активність процесів росту, регуляція розвитку та функції м'язів.
- о Репродуктивна система – участь у регуляції репродуктивної функції та лактації.

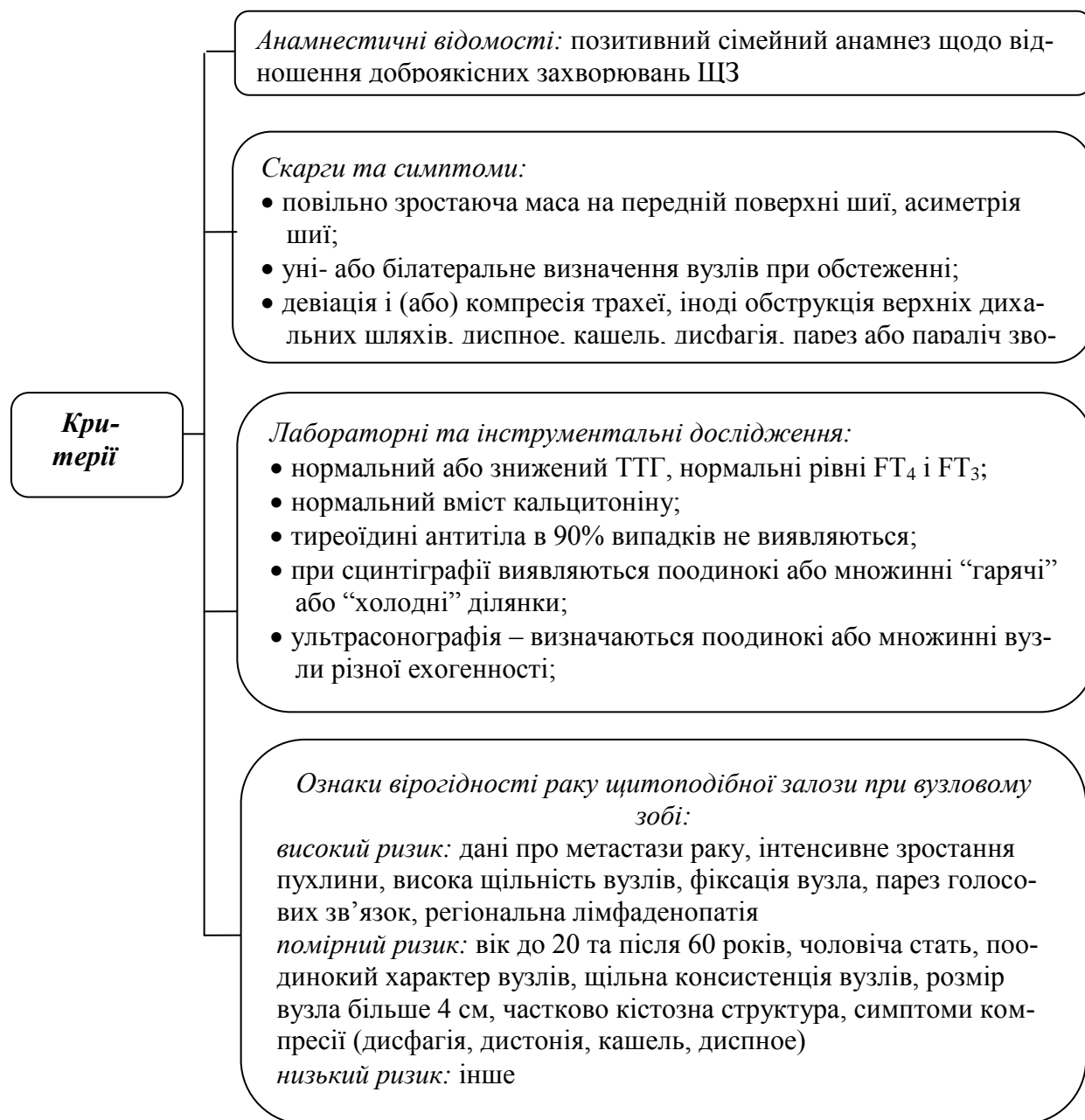
Дифузний нетоксичний зоб

Дифузне збільшення щитоподібної залози без порушення її функції.

Класифікація розмірів зобу (ВООЗ, 1994)

Ступінь	Опис
0	Зоба немає
I	Розміри часток більші дистальної фаланги великого пальця. Зоб палькується , але не видимий
II	Зоб пальпується і його видно оком
III	Зоб пальпується і його видно на відстані 5 м

Алгоритм діагностики при простому вузловому зобі
(Hegedus L. et al., 2003)



Дифузний токсичний зоб

Дифузний токсичний зоб – органоспецифічне аутоімунне захворювання, яке обумовлено первинним дефіцитом лімфоцитів-супресорів, які не перешкоджають утворенню тиреоїдстимулюючих імуноглобулінів до рецепторів цитоплазматичних мембран тиреоцитів.

Ступені перебігу дифузного токсичного зобу

Ступінь перебігу	Клінічні прояви
Легкий	Переважає неврологічна симптоматика (дратівливість, знервованість, плаксивість, підвищена пітливість), частота серцевих скорочень прискорена (до 100 за 1 хв.), схуднення на тлі нормально-го харчування (втрата маси тіла до 10%)
Середній	Значні емоційні та вегетативні порушення, тахікардія (частота пульсу до 120 за хв.), збільшується систолічний та зменшується діастолічний артеріальний тиск, прояви серцевої недостатності не вище II А ступеня. Значно знижується працездатність. Втрата маси тіла до 20%.
Тяжкий	Значні зміни з боку внутрішніх органів. Пульс понад 120 ударів за хв., часто спостерігається фібриляція передсердь, пульсовий тиск у межах 80-100 мм рт. ст., недостатність кровообігу II А-II Б ступеню. Втрата маси тіла більш 20%. Не працездатні.

Причини синдрому тиреотоксикозу:

Тиреотоксикоз, обумовлений підвищеною продукцією тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою:

A. ТТГ – незалежний

- o - дифузний токсичний зоб (ДТЗ)
- o - тиреотоксична аденома
- o - багато (вузловий) токсичний зоб
- o - йод-індукований тиреотоксикоз (йод-базедов)
- o - високо диференційований рак щитоподібної залози
- o - гестаційний тиреотоксикоз
- o - хоріон- карцинома, пухирний заніс
- o - аутосомно-домінантний не імуногенний тиреотоксикоз

Б. ТТГ – залежний

- o Тиреотропінома
- o Синдром неадекватної секреції ТТГ (резистентність тиреотрофів до тиреоїдних гормонів)
- o Тиреотоксикоз, що не пов'язаний із підвищеною продукцією тиреоїдних гормонів:
- o Тиреотоксична фаза автоімунного (АІТ), під гострого вірусного і післяпологового тиреоїдитів;
- o Артифіціальний
- o Індукований прийомом аміодарону
- o Ятрогенний

- o Тиреотоксикоз, що обумовлений продукцією тиреоїдних гормонів паращитоподібною залозою.
- o Struma ovarii
- o Функціонально активні метастази раку щитоподібної залози.

Ступені тяжкості тиреотоксикозу

Субклінічний	Відсутність клінічних проявів тиреотоксикозу Знижений або пригнічений рівень ТТГ при нормальних рівнях Т3 і Т4.
Маніфестний	Явна клінічна симптоматика Зниження рівня ТТГ у поєднанні з підвищенням рівня Т4 і/або Т3.
Ускладнений	Ускладнення (миготлива аритмія, серцева недостатність, відносна недостатність надниркових залоз, дистрофічні зміни паренхіматозних органів, психоз, різкий дефіцит маси тіла).

Гіпотиреоз

Гіпотиреоз – клінічний синдром, обумовлений тривалою стійкою недостатністю гормонів щитоподібної залози, або зниженням ефекту їх дії на тканинному рівні.

Класифікація.

А. За рівнем ураження:

1. **Первинний** (тиреогенний)
2. **Вторинний** (гіпофізарний), третинний (гіпоталамічний)
 - a. Пангіпопітуїтаризм
 - b. Ізольований дефіцит ТТГ
 - c. Аномалії гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.
3. **Тканинний** (транспортний, периферичний) – резистентність до гормонів ЩЗ; гіпотиреоз при нефротичному синдромі.

Б. 1. Вроджений:

- a) Аномалії розвитку щитовидної залози: дисгенезія (агенезія, гіпоплазія, дистонія, ектопія)
- b) Дизгормогенез: уроджені ензимопатії, що супроводжуються порушенням біосинтезу тиреоїдних гормонів, дефект рецепторів до ТТГ;
- c) Вроджений пангіпопітуїтаризм;
- d) Транзиторний
 - Ятрогенний
 - Спричинений материнськими тиреоблокуючими антитілами;
 - Ідіопатичний

2. Набутий:

- тиреоїдити (аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоїдна фаза, підгострий вірусний),
- після процедурний (операції на щитоподібній залозі);

- ятрогенний (тиреостатична терапія радіоактивним йодом, тиреостатики)
- ендемічний зоб.

В. За перебігом:

1. Транзиторний
2. Субклінічний (мінімальна тиреоїдна недостатність)
3. Маніфестний (клінічний) – перебіг легкий, середній, важкий.

Г. за станом компенсації:

1. Компенсований
2. Декомпенсований

Д. Ускладнення: тиреогенний нанізм, енцефалопатія, кретинізм, полі невропатія, міопатія, гіпотиреоїдна кома, порушення статевого розвитку (затримка або передчасне статеве дозрівання), тощо.

Клінічні прояви: сонливість, апатичність, млявість мови, мерзлякуватість, запори, зниження швидкості реакції, плотна суха шкіра, одутлість обличчя, глухість тонів серця, брадикардія.

Ступені тяжкості гіпотиреозу

Критерії	Легка форма	Середня важкість	Тяжка (ускладнений)
Скарги	Маловиразні: загальна кволість, підвищена втомлюваність, зниження розумової та фізичної працездатності, збільшенні маси тіла	Чіткі: набряки лиця, кінцівок, мерзлякуватість, сонливість, зниження пам'яті	Демонстративні: загальмованість, значне зниження пам'яті, депресія, психози, постійна сонливість.
Ознаки міопатії	Легкі	Чітко виражені	Адинамія
Ознаки нейропатії	Онїміння, парестезії кінцівок	Є	Виражені, порушені всі види чутливості
Сухість шкіри	На ліктях	Суха та щільна	Суха та щільна
Набряки	Пастозність обличчя	Розповсюджені	Розповсюджені, рідина у порожнинах
Пульс	До 60	60-50	50-40
Анемія	Відсутня	Можлива	Присутня
Т3, Т4 крові	Норма або помірно знижені	Знижені	Значно знижені
ТТГ	Збільшений до 10	Більше 10	Значно збільшений
Ускладнення	-	-	СН, психоз, полісерозити, кретинізм

Хронічний аутоімунний тиреоїдит

АІТ – хронічне захворювання, що характеризується рядом особливостей клінічної картини і перебігу, обумовлених недавнім дебютом захворювання і тому мінімальними морфо-функціональними змінами щитовидної залози на початкових стадіях імунопатологічного процесу.

Класифікація:

За функціональним станом ЩЗ: гіпотиреоз, еутиреоз, тиреотоксикоз.

За розмірами ЩЗ: гіпертрофічна форм, атрофічна форма

За клінічним перебігом: латентний, клінічний

За нозологічною формою:

- о АІТ як самостійне захворювання
- о АІТ у поєднанні з іншими захворюваннями ЩЗ (підгострий тиреоїдит, вузловий зоб, ДТЗ)
- о Як компонент аутоімунного полі ендокринного синдрому.

Стандарт обстеження при патології щитоподібної залози:

- о скарги, анамнез, фізикальні симптоми;
- о зміни маси тіла⁴
- о визначення функції за рівнем гормонів ТТГ, fT₄, fT₃;
- о УЗД залози, сцинтиграфія;
- о визначення рівня ауто антитіл для діагностики аутоімунних та онкологічних захворювань: АТ до ТГ, АТ до ТПО, кальцитонін, тиреоглобулін
- о проведення біопсії за показаннями;
- о стан уражених органів та систем: серце – ЕКГ, ЕхоКГ;
- о загальний аналіз крові, сечі;
- о глюкоза крові, ліпідограма

Лабораторні методи обстеження при хворобах щитоподібної залози

Дослідження гормонів.

1. Загальний тироксин (Т₄ коливається від 64 до 150 нмоль/л. На долю вільного тироксину припадає 0,4% від загального рівня і у здорових осіб його концентрація складає 10-26 пмоль/л. Одним із показників функціональної активності щитоподібної залози є індекс вільного тироксину (ІВТ₄), який розраховується за формулою:

$$\text{ІВТ}_4 = \text{T}_4 (\text{мкг}\%) / \text{вільний T}_3 (\%) \times 100$$

При тиреотоксикозі збільшується концентрація Т₄ і вільного Т₄. при гіпотиреозі – нижче нормального значення.

2. Загальний трийодтиронін (Т₃). У здорових осіб концентрація Т₃ у сироватці крові коливається від 1,2 до 2,8 нмоль/л. При тиреотоксикозі, вузловому токсичному зобі має місце підвищення концентрації гормону. Має значення співвідношення Т₄/ Т₃ (у нормі воно менш 20), яке вище 20. це вказує переважне звільнення загального трийодтироніну.

3. Зворотний трийодтиронін (зв. T_3 , реверсивний) – гормонально інертна речовина, яке утворюється як продукт конверсії та деградації тироксину. У здорових осіб його концентрація складає 0,39-1,16 нмоль/л. Вміст зв. T_3 у сироватці крові підвищено при дифузному токсичному зобі і знижено при гіпотиреозі. Підвищення зв. T_3 у сироватці крові спостерігається при станах, коли є потреба у збереженні енергії (гостре або хронічне голодування, підвищення температури тіла, захворювання печінки та нирок, у осіб похилого та старечого віку).

4. Тиреотропний гормон (ТТГ) – гормон передньої частки гіпофізу, під контролем якого знаходиться функція щитоподібної залози. У здорових осіб концентрація ТТГ у сироватці крові складає 0,23 – 4 мОД/л. При тиреотоксикозі визначається зниження вмісту гормону, при гіпотиреозі – підвищення, причому підвищення спостерігається значно раніш, ніж зниження T_4 і T_3 .

Діагностика аутоімунних хвороб щитоподібної залози

В діагностиці цих захворювань використовують:

- о тиреоїдомікросомальні ауто антитіла
- о антитіла до тиреоглобуліну
- о ауто антитіла до тиреопероксидази
- о ауто антитіла до рецепторів щитоподібної залози.

Тиреоїдомікросомальні ауто антитіла в нормі не виявляються. Визначення їх має значення в діагностиці АІТ та гіпотиреозу. Рівень цих антитіл підвищується при: тиреоїдиті Хашимото, гіпотиреозі, тиреотоксикозі, раці, після хірургічного лікування ЩЗ, після прийому радіоактивного йоду, колагенозах, перніціозній анемії.

Аутоантитіла до тиреоглобуліну в нормі складають 0-51МЕ/мл. Ці антитіла є антитілами до попередників гормонів ЩЗ, вони зв'язують тиреоглобулін, що порушує синтез гормонів та викликає цим гіпотиреоз. Підвищення їх рівня визначається при тиреоїдиті Хашимото, дифузному токсичному зобі, ідіопатичному гіпотиреозі, у хворих на рак за наявності метастазів. В оцінці результатів має значення межа, яка складає 70МО/мл і використовується для того, щоб відокремити хворих з еутиреоїдним станом та хворих з тиреоїдитом Хашимот та дифузним токсичним зобом. У хворих з тиреоїдитом Хашимото та дифузним токсичним зобом рівень антитіл до тиреоглобуліну більше 70МО зустрічається у 85% та 62% відповідно.

Аутоантитіла до тиреоїдпероксидази. Рівень у сироватці в нормі 0-18,0МО/мл. Тиреоїдпероксидаза – фермент, який зв'язаний з епітеліальними клітинами фолікулів ЩЗ. Фермент здійснює окислення йодидів до активного йоду та йодування тирозина. Визначення рівня аутоантитіл використовується як маркер аутоімунних захворювань. Рівень антитіл завжди підвищений при тиреоїдиті Хашимото, дифузному зобі, ідіопатичному гіпотиреозі. Лінія межі складає 18МО.

Аутоантитіла до ТТГ рецепторів в нормі складає до 11 ОД/л. Рецептори пов'язують ТТГ гіпофіза та забезпечують його біологічну дію. Виявлення

високого рівня антитіл у крові хворого з дифузним токсичним зобом є прогностичним маркером рецидиву захворювання. Рівень антитіл прогресивно знижується при медикаментозному лікуванні або після тиреоїдектомії і може використовуватися як маркер контролю ефективності лікування.

Онкологічні маркери хвороб ЩЗ

Кальцитонін – його визначення є основним діагностичним критерієм медулярного раку ЩЗ, а рівень корелює зі стадією захворювання та розміром пухлини.

Підвищення рівня кальцитоніну, крім медулярної карциноми ЩЗ, спостерігається при не злоякісних захворюваннях легень, гострому панкреатиті, гіперпаратиреозі, перніціозній анемії, хворобі Педжета, злоякісних новоутвореннях молочної залози, шлунка, печінки, нирок.

Тиреоглобулін – являється високоінформативним показником післяопераційного стану хворих з диференційованими формами раку ЩЗ.

Показання до визначення тиреоглобуліну: раннє виявлення рецидивів та метастазів високо диференційованого раку ЩЗ у оперованих хворих; оцінка ефективності радіоїодтерапії метастазів раку ЩЗ.

Крім зазначених станів, підвищення тиреоглобуліну може спостерігатися при під гострому тиреоїдиті, гіперпаратиреозі, ендемічному зобі, дифузному токсичному зобі. Зниження тиреоглобуліну спостерігається при передозуванні гормонів ЩЗ, стану після радикального хірургічного втручання на ЩЗ.

Захворювання наднирників

Первинний гіперальдостеронізм (синдром Кона)

Це захворювання є наслідком підвищеної секреції альдостерону наднирниками внаслідок наявності аденоми або гіперплазії наднирників, але можливий ідіопатичний гіперальдостеронізм. Вторинний гіперальдостеронізм може бути при реноваскулярній гіпертензії, прийомі діуретиків, злоякісному перебігу АГ та ін.

Основні клінічні прояви :розвиток артеріальної гіпертензії, симптоми гіпокаліємії (втомлюваність, м'язева слабкість, жажда, поліурія). Але не завжди гіпокаліємія є обов'язковим симптомом ПГА, рівень калію може бути нормальним. Найбільш чутливим діагностичним тестом являється співвідношення АС (альдостерон)/АРП (активність реніну плазми).

Діагностика гіперальдостеронізму проходить декілька етапів: поперше визначення рівня альдостерону в крові, якщо він нормальний – виключають інші стани, які можуть мати східну клінічну картину. Якщо показники АС підвищені, наступним етапом є розмеження первинного та вторинного гіперальдостеронізму. З цією метою проводять ряд діагностичних тестів: співвідношення АС/АРТ. Перед забором крові необхідно визначитися з рівнем калію, необхідно щоб він був нормальним, тому що при гіпокаліємії знижується секція АС. Про первинний гіперальдостеронізм свідчить співвід-

ношення АС/АПР нг/мл у годину більше 20, про значну можливість патології більше 15нг/мл. При інтерпретації отриманих результатів треба враховувати вплив деяких медикаментів (бета блокаторів, дігідроперидинових антагоністів кальцію, спіронолактона, діуретиків), ниркової недостатності.

- Проба з навантаженням натрієм. Хворий протягом 3-4 днів приймає кожний день 200 ммоль хлориду натрію (9 таблеток по 1 г). при первинному альдостеронізмі вміст калію у сироватці крові знизиться до 3-3,5 ммоль/л, тоді як при нормальній регуляції секреції альдостерону цей рівень залишається без змін.

- Проба з спіронолактоном. Хворий на фоні прийому їжі, яка містить NaCl до 6 г/добу, протягом 3 днів вживає альдактон (верошпірон) по 100 мг 4 рази на день. На 4-й день визначається вміст К в сироватці крові і підвищення його рівня більш ніж на 1 ммоль/л у порівнянні з вихідним рівнем вказує на збитковість секреції альдостерону.

- Проба з фуросемідом. Проведення проби передбачає такі умови: дієта з нормальним вмістом NaCl (до 6г/добу), виключення з терапії гіпотензивних засобів протягом тижня та діуретичних засобів протягом 3 тижнів. Визначається вихідний рівень реніну і альдостерону у сироватці крові. Хворий приймає 2 таблетки (80 мг) фуросеміду і через 3 години повторно визначається рівень реніну і альдостерону у сироватці крові. У цей період він повинен знаходитися у вертикальному положенні (ходити). При первинному альдостеронізмі спостерігається значне підвищення рівня альдостерону та зниження концентрації реніну.

Стандарт обстеження при синдромі Кона:

- о - скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о - електроліти крові;
- о - рівень альдостерону в крові
- о - визначення АС/АПР за показаннями;
- о - УЗД, МРТ наднирників;
- о - ЕКГ, ЕхоКГ;
- о - глюкоза крові;
- о - загальний аналіз крові, сечі;
- о - аналіз сечі за Зимницьким;
- о - креатинін крові.

Хронічна недостатність надниркових залоз

Хронічна недостатність надниркових залоз (ХННЗ) – ендокринне захворювання, обумовлене недостатньою секрецією гормонів кори надниркових залоз внаслідок порушення функціонування одного або декількох ланок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Класифікація ННЗ:

1. **За рівнем ураження:** первинна, вторинна, третинна
2. **За ступенем важкості:** легка, середнього ступеня важкості, важка

3. **За станом компенсації:** компенсована, субкомпенсована, некомпенсована

4. **За виразністю клінічних проявів:** явна, латентна.

Основні клінічні прояви: значна м'язова слабкість, втомлюваність, відсутність апетиту, різке схуднення, артеріальна гіпотензія та схильність до колапсу, гіперпегментація шкіри та слизових оболонок. Характерні біохімічні порушення - гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпоглікемія, а також зниження базального рівня кортизолу, альдостерону у плазмі крові. Перебіг захворювання супроводжується розвитком надниркових кризів, що проявляється гострою серцево-судинною недостатністю, шлунково-кишковим синдромом (блювота, діарея), нервово-психічною симптоматикою.

Диференційний діагноз первинної та вторинної ХННЗ

Показники	Первинна ХНН	Вторинна ХНН
Артеріальний тиск	Знижений	Знижений
Маса тіла	Знижена	Знижена
Електроліти крові	К - підвищений, натрій-знижений	Норма
Гіперпегментація шкіри	є	Немає
Рівень АКТГ	Підвищений	Знижений
Кортизол крові у 6.00-8.00	Знижений	Знижений
Екскреція кортизолу (або 17-ОКС) з добовою сечею	Знижена	Знижена
Мінералкортикоїдна недостатність	Є	Немає

Діагностика ХННЗ

Проба з АКТГ. Визначають вихідний рівень флюорогенних кортикостероїдів або кортизолу у плазмі і після цього в/м чи в/в вводять 0,25 мг синтетичного АКТГ (синактен). Повторне визначення концентрації кортикостероїдів проводять через 30 хв. Коли функція кори надниркових залоз не порушена, спостерігається майже двократне підвищення кортикостероїдів. Пробу доцільно сполучати з лікувальним призначенням преднізолону, тому що він не заважає визначенню флюорогеного кортизолу. При підозрі на гостру недостатність надниркових залоз хворому одночасно з введенням 0,25 мг синактену призначають інфузію розчину преднізолону (30-60 мг) та періодично один раз на годину визначають концентрацію флюорогеного кортизолу у сироватці крові. Коли після 4-6 год. вона залишається низкою, то діагностується недостатність надниркових залоз.

Використовують 24-год. **пробу з депо-синактом** (препарат подовженої дії). Через 1,4 ;8, та 24 год. після парантерального введення 1 мг препарату визначають рівень кортикостероїдів у плазмі крові. При первинній недо-

статності надниркових залоз в усіх пробах рівень кортизолу буде низьким, тоді як при вторинній недостатності через 4 год. він підіймається до 700 нмоль/л та вище.

Інсулінотолерантний тест. Простий інсулін у дозі 0,1 ОД/кг вводять в/в. Визначення концентрації кортикостероїдів та інтерпретація результатів аналогічні пробі з АКТГ. Проведення цієї проби протипоказано хворим на ішемічну хворобу серця, епілепсію, а також хворим з вихідним рівнем флюорогених кортикостероїдів у крові нижче 170 нмоль/л.

Стандарт обстеження при хронічній наднирниковій недостатності:

- о скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о окуліст, невролог, гінеколог;
- о загальний аналіз крові;
- о електроліти крові;
- о глюкоза крові натще;
- о визначення базального та стимульованого вмісту кортизолу, альдостерону та АКТГ крові;
- о імунограма та титри антитіл до наднирників;
- о ЕКГ;
- о УЗД наднирників.

Феохромоцитома

Феохромоцитома – пухлина хромафінної тканини наднирників або симпатичних гангліїв, яка секретує збиткову кількість катехоламінів.

Основні клінічні прояви обумовлені гіперпродукцією катехоламінів – серцебиття, підвищення АТ, пітливість, порушення зору, нудота, втрата маси тіла, поліурія, полідипсія. На першому етапі визначають вміст катехоламінів та їх метаболітів у плазмі крові або сечі. Високоспецифічним для діагностики феохромоцитом є підвищення сумарних метанефринів у добовій сечі. Превищення нормальних показників можливо при гіпертермії, фізичній активності, прийомі деяких медикаментів. Наступним етапом після біохімічної діагностики є візуалізація пухлини за допомогою МРТ, КТ, сцинтиграфії.

Проба з гістаміном. Проводиться у випадках нормального рівня артеріального тиску (АТ) при підозрі на феохромоцитому. Хворому у горизонтальному стані вимірюють АТ і в/в вводять 0,05 мг гістаміну у 0,5 мл ізотонічного розчину NaCl. Подальше вимірювання АТ проводиться кожну хвилину на протязі 15 хв. у перші 30 сек. Після введення препарату АТ може знизитися, але у подальшому спостерігається його збільшення. Підвищення цифр на 60/40 мм рт. ст. проти вихідних на протязі перших 4 хвилин після введення гістаміну вказує на наявність феохромоцитом.

Проба з клофеліном (клонідіном). У хворого, який знаходиться у ліжку, беруть кров для визначення вихідного рівня кількості адреналіну й катехола-

мінів у плазм, далі хворий приймає 0,3 мг клофеліну і через 3 години повторно беруть кров на дослідження (увесь цей час хворий знаходиться у ліжку). Вміст гормонів після прийому клофеліну не змінюється у хворих на феохромоцитому, тоді як на гіпертонічну хворобу рівень норадреналін знижується до норми і навіть нижче.

Проба з α -адреноблокаторами. Проводиться при постійно підвищеному АТ не нижче 160/110 мм рт. ст. Хворому у горизонтальному стані вимірюють АТ і вводять в/в 5 мг фентоламіну або 10 мг тропафену. Зниження АТ на протязі 5 хв. на 40-25 мм рт. ст. у порівнянні з вихідним значенням дозволяє підозрювати наявність феохромоцитом.

Стандарт обстеження при феохромоцитомі:

- o скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- o ЕКГ, ЕХОКГ;
- o консультація окуліста;
- o визначення катехоламінів в сечі або в крові;
- o візуалізація наднирників – УЗД, МРТ, КТ, сцинтиграфія;
- o загальний аналіз крові, сечі;
- o глюкоза крові та інші біохімічні показники.

Захворювання гіпофізу та гіпоталамусу Нецукровий діабет

Нецукровий діабет - захворювання, при якому частково або повністю відсутня секреція АДГ або до нього порушена чутливість нирок.

Класифікація

Центральний (нейрогенний, церебральний):

- o Сімейна форма, аутосомно-домінантний тип спадкування (спадкові дефекти синтезу пре про АДГ в гіпоталамусі),
- o Ідіопатичний.
- o Після травматичний (ЧМТ, операція).
- o Неопластичний (краніофарингіома, пінеалома, гермінома, будь-які пухлини гіпофіза, метастази рак легень, молочної залози).
- o Ураження ЦНС (автоімунні, нейроіфекція, системні захворювання, судинні аномалії, прийом препаратів).

Нефрогенний (нирковий) НД:

- o Сімейний спадковий.
- o Метаболічні розлади (гіперкальціємія, гіпоаліємія).
- o Ятрогенний (препарати, що пригнічують утворення цапф, амфотеріцинВ, тощо).
- o Обструкція сечовивідних шляхів, піелонефрит, амілоїдоз.
- o Аліментарні порушення (збільшення вживання води при зменшенні вживання солі).

Психогенний НД.

НД у вагітних – збільшення руйнування АДГ ферментами плаценти.

Ступені важкості (за добовим діурезом):

1. Легкий (до 3-х літрів);
2. Середньої важкості (3-5 літрів);
3. Важкий (5-10 літрів).

Основні клінічні прояви: дефіцит вазопресина здійснює порушення реабсорбції осмотично вільної рідини у дистальних каналцях нирок, що приводить до поліурії та полідипсії. Поліурія складає 3-15 л на добу. Спостерігаються схуднення, втомлюваність, головний біль, птоз органів, сухість шкіри, тахікардія, гіпотонія.

Стандарт обстеження при нецукровому діабеті:

- о скарги, анамнез, фізикальні ознаки
- о загальний аналіз крові, сечі;
- о аналіз сечі за Зимницьким (питома вага сечі нижче 1010)
- о негативний тест з позбавленням води
- о електроліти крові;
- о осмолярність плазми та сечі (нижче 300 мОсм/л)
- о вміст вазопресину у крові (знижений рівень);
- о МРТ, КТ головного мозку для виключення новоутворень;
- о Консультація невролога, окуліста, нейрохірурга за потребою;
- о Додаткові: АДГ в плазмі, тест з десмопрессином на фоні обмеження рідини або водного навантаження.

Хвороба та синдром Іценка-Кушинга

Хвороба Іценка-Кушинга - гіпоталамо-гіпофізарне захворювання, яке супроводжується підвищенням секреції АКТГ та внаслідок цього гіперплазією та гіперфункцією наднирників. Причинами захворювання можуть бути стрес, нейроінфекція, травми черепа, зміни функції гіпоталамо-гіпофізарної системи під час статевого розвитку, вагітності, клімаксу.

Синдром Іценка-Кушинга – зміни функції внаслідок пухлин наднирників, пухлин АПУД системи, тривалого прийому глюкокортикоїдів та ін.

Основні клінічні прояви: атипове ожиріння переважно обличчя, шиї, тулуба, з гіпотрофією м'язів нижніх кінцівок. На шкірі живота, сідниць, стегон з'являються багрово-ціанотичні смужки розтягіння. Характерною ознакою є розвиток артеріальної гіпертензії, можливий розвиток цукрового діабету, остеопорозу з патологічними переломами кісток та хребта. У жінок формуються ознаки маскулінізації, а у чоловіків – фемінізації.

Стандарт обстеження при хворобі Іценка-Кушинга:

- о Скарги, анамнез, фізикальні ознаки;
- о Рівень АКТГ, кортизола, альдостерона в крові.
- о 17 КС та 17-ОКС в сечі

- o Візуалізація гіпофіза та наднирників – УЗД, КТ, ЯМР
- o Консультація окуліста, невролога, гінеколога.
- o ЕКГ
- o Електроліти крові.
- o Глюкоза крові, глюкозо толерантний тест.
- o Загальний аналіз крові та сечі
- o Протеїнограма, ліпидограма.

**Класифікація надлишкової маси тіла в дорослих
залежно від індексу маси тіла (ВООЗ, 1997)**

Класифікація	Індекс маси тіла, кг/м ²	Ризик супутніх захворювань
Недостатня маса	Менше ніж 18,5	Низький (але збільшується ризик інших клінічних проблем)
Нормальна маса	18,5 – 24,9	Середній
Надлишкова маса :	Понад 25	
Передожиріння	25 – 29,9	Збільшений
Ожиріння		
I класу	30 – 34,9	Помірно збільшений
II класу	35 – 39,9	Значно збільшений
III класу	Понад 40	Дуже збільшений

Тестові завдання

1. Для діабетичної ретинопатії характерні ураження:
 - A. рогівки
 - B. кон'юнктиви
 - C. райдужної оболонки
 - D. скловидного тіла
 - E. судин сітківки
 - F. *все, крім A
2. Враження якого органу при цукровому діабеті проявляється артеріальною гіпертензією?
 - A. наднирників
 - B. щитовидної залози
 - C. *нирок
 - D. печінки
 - E. серця
3. Який метод застосовується для діагностики діабетичного гломеруло-склерозу?
 - A. *визначення клубочкової фільтрації
 - B. ренографія
 - C. УЗД
 - D. пієлографія

- Е. сканування
4. Вкажіть найбільш ранню ознаку сечового синдрому при діабетично-му гломерулосклерозі:
- А. лейкоцитурія
 - В. гематурія
 - С. *протеїнурія
 - Д. оксалатурія
 - Е. гіпостенурія
5. Основною причиною розвитку діабетичного гломерулосклерозу є:
- А. *мікроангіопатія судин нирок
 - В. порушення уродинаміки
 - С. атеросклероз ниркових артерій
 - Д. імунне запалення базальної мембрани клубочків
 - Е. глюкозурія
6. Через який час максимально підвищується рівень глюкози крові після вуглеводного навантаження в нормі:
- А. Через 10-20 хвилин
 - В. *Через 30-60 хвилин
 - С. Через 90 хвилин
 - Д. Через 120 хвилин
 - Е. Через 180 хвилин
7. Для діабетичної стопи характерні такі прояви:
- А. Трофічні прояви (виразки) на стопі внаслідок венозного застою
 - В. Значно виражена периферична полінейропатія, дермопатія, трофічні зміни
 - С. Переломи кісток стопи у хворого на діабет внаслідок остеопорозу
 - Д. Гангрена стопи внаслідок діабету
 - Е. *Вірно В, D
 - Ф. Вірно А, В
8. Основною причиною розвитку діабетичного гломерулосклерозу є:
- А. *мікроангіопатія судин нирок
 - В. порушення уродинаміки
 - С. атеросклероз ниркових артерій
 - Д. імунне запалення базальної мембрани клубочків
 - Е. глюкозурія
9. Назвіть великий симптом цукрового діабету:
- А. Брадикардія
 - В. Екзофтальм
 - С. *Поліурія
 - Д. Відсутність апетиту
 - Е. Ожиріння
10. Які з тканин є інсулінзалежними?
- А. слизові оболонки
 - В. м'язева

- C. нервова
- D. *жирова
- E. сітківка ока
- F. вірно все, крім C
- G. вірно B, D

11. Патологічними відмінностями цукрового діабету I типу від діабету II типу є :

- A. Схильність до розвитку кетоацидозу
- B. Патологія інсулінових рецепторів
- C. Абсолютний дефіцит інсуліну
- D. Низький рівень C-пептиду
- E. Резистентність до лактоацидозу
- F. *Вірно A, C, D

12. Назвіть головні симптоми цукрового діабету:

- A. жовтяниця
- B. гіперглікемія
- C. глюкозурія
- D. поліурія
- E. полідипсія
- F. *вірно все
- G. вірно все, крім A

13. Дифузний токсичний зоб-захворювання за етіологічним фактором:

- A. інфекційне
- B. пов'язане з віком
- C. спадкове
- D. *генетичне аутоімунне захворювання
- E. пов'язане з психотравмою

14. Патогенез дифузного токсичного зобу пов'язаний з:

- A. *надлишком тиреоїдних гормонів
- B. нормальним вмістом ТТГ
- C. зниженням вмісту ТТГ
- D. підвищеним вмістом тиреоліберину
- E. високим рівнем тиреоліберину

Теми самостійної роботи:

Ендемічний зоб: причини, клінічні прояви, стандарт діагностики.

Гіпопаратиреоз: причини, клінічні прояви, стандарт діагностики, зміни у лабораторних дослідженнях.

Наднирникова недостатність: причини, клінічні прояви, стандарт обстеження, зміни у лабораторних дослідженнях.

Акромегалія: причини, клінічні прояви, стандарт діагностики, зміни у лабораторних дослідженнях.

Клінічна оцінка лабораторних досліджень та обґрунтування лабораторного діагнозу при хворобах ендокринної системи

Гіперглікемія, глюкозурія, гіпоглікемія

У фізіологічних умовах рівень у крові може підвищуватися після рясної вуглеводної їжі, фізичного навантаження, сильних емоцій. Незначне зниження може бути при вагітності, через недоїдання, при незбалансованому харчуванні, після прийому гангліоблокаторів. Глюкозурія можлива при нормальній вагітності та після надмірного вживання глюкози.

Гіперглікемія зустрічається при багатьох патологічних станах: цукровому діабеті, гострому панкреатиті, травмах, струсі мозку, епілепсії, енцефаліті, токсикозах, муковісцидозі, гемохроматозі, важкому тиреотоксикозі, феохромоцитомі, отруєнні СО, ефіром, ртуттю, при шоці, психічному збудженні, підвищеній гормональній активності кори наднирників та передньої долі гіпофізу.

Гіпоглікемія спостерігається при передозуванні інсуліну, захворюваннях підшлункової залози (інсулінома, дефіцит глюкагону), злоякісних захворюваннях (рак шлунка, фібросаркома), деяких інфекційних захворюваннях та токсичних ураженнях печінки, хворобі Аддісона, гіпопітуїтаризмі, гіпотиреозі, спадкових захворюваннях, що пов'язані з дефіцитом ферментів (галактоземія, хвороба клинового сиропу, порушення толерантності до фруктози), квашиоркорі, вродженій гіпоплазії наднирників, після гастректомії, гастроентеростомії.

Глюкозурія відмічається при цукровому діабеті, тиреотоксикозі, гіперплазії кори наднирників, порушення функції нирок, сепсисі, травмах та пухлинах головного мозку, отруєнні морфіном, хлороформом, стрихніном, феохромоцитомі, панкреатиті, синдромі Фанконі.

Порушення толерантності до глюкози

Одноразове навантаження глюкозою (тест толерантності до глюкози) спричиняє у хворих на цукровий діабет повільне підвищення глікемічної кривої, при цьому гіпоглікемічна фаза зазвичай не виявляється, зниження кривої дуже повільне у сечі виявляється цукор.

Рівень глюкози, ммоль/л	У здорових	При ЦД
Натще	3,9-5,8	понад 6,4
Через 60 хв.	6,7-9,4	понад 11,1
Через 90 хв.	5,6-7,8	понад 11,1
Через 120 хв.	3,9-6,7	понад 7,8

При ураженні печінки гіперглікемія розвивається швидко, однак максимум кривої зазвичай нижче, аніж при діабеті. При інфекційних захворюваннях, хворобі Іценко-Кушинга, токсикозах, ураженні ЦНС, гіперфункції кори наднирників, феохромоцитомі глікемічна крива має виражений підйом та повільний спуск. У хворих на енцефаліт, аденому островків Лангерганса,

при гіпотиреозі відмічається низький вихідний рівень кривої та її низький пік.

Підвищення толерантності до глюкози відмічається при низькій швидкості абсорбції глюкози з кишечника (гіпофункція наднирників, захворювання кишечника, гіпопітуїтаризм з вторинною гіпофункцією наднирників), гіпотиреозі, гіперплазія або пухлина островків підшлункової залози (надмірна секреція інсуліну).

Знижується толерантність при гіпертиреозі, після гастректомії, гастроентеротомії, виразці 12-палої кишки, гіперфункції наднирників, інфекції, вагітності, ураженні печінки, глікогенозах, травмах голови, після прийому фуросеміду, глюкокортикоїдів, нікотинової кислоти.

Цукровий діабет

Лабораторний діагноз при ЦД:

- о діагностика цукрового діабету, порушень толерантності до глюкози та ступеня тяжкості цих порушень
- о визначення стану компенсації захворювання
- о діагностика ускладнень: кето ацидоз, гіперосмолярність, діабетична нефропатія

Діагностика глюкометаболических порушень

Тест	Результат	Діагноз
Рівень глюкози в плазмі венозної крові натщесерце	>4,0 - <6,1 ммоль/л	Норма
	≥6,1 ммоль/л - < 7 ммоль/л	Порушення глікемії натщесерце (предіабет)
	≥7 ммоль/л.	ЦД *, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Випадковий рівень глюкози капілярної крові.	≥ 5,6 ммоль / л <11,1 ммоль / л	Для постановки діагнозу зробити тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові натщесерце.
	≥11,1 ммоль / л + пацієнт має класичні симптоми гіперглікемії.	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день.
Пероральний глюкозотолерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози) (в якості бажаного тесту)	<7,8 ммоль/л	Норма
	≥7,8 ммоль/л - <11.1 ммоль/л	Порушення толерантності до глюкози (предіабет)
	≥11,1 ммоль/л	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Глікозильований гемоглобін HbA1c, (в якості бажаного тесту)	≥6,5%	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день

- о Діагноз цукровий діабет ставиться за наявності симптомів глікемії (спрага, головні болі, труднощі при концентрації уваги, неясність зору, часте сечовиділення, апатія, втрата ваги) та підвищення одного з результатів глікемії вище зазначеного рівня. При відсутності симптомів і підвищення одного з результатів глікемії вище зазначеного рівня провести тестування в інший день.
- о **NB!** Для постановки діагнозу НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ в якості вимірювального приладу портативні глюкометри та тест смужки.

Критерії оцінки стану компенсації ЦД типу 1 та 2

Критерії	компенсація	субкомпенсація	декомпенсація
Глікемія натще, ммоль/л капілярна кров	5,0-6,0	6,1-6,5-	>6,5
Постпрандіальна глікемія (через 2 години після їжі)	7,5-8,0	8,1-9,0	>9,0
Глікемія перед сном	6,0-7,0	7,1-7,5	> 7,5
Hb A _{1C}	< 7	7,1-7,5	> 7,5

Діагностика ускладнень:

Кетоацидотична кома або стан. Лабораторні критерії: глікемія висока (більше 15ммоль/л), глюкозурія висока, кетонурія від + до +++++, гіпокаліємія, осмол ярість крові підвищена, норма або гіпо-натріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремія, ацидоз, збільшення гематокриту.

На до госпітальному етапі або впримамальному відділенні: аналіз глюкози крові, аналіз сечі на ацетон.

У реанімаційному відділенні: експрес-аналіз глюкози крові щогодини до зниження глікемії до 13-14 ммоль/л, потім – 1раз в 2 години. Аналіз сеч на ацетон (при можливості кетонів тіла в сироватці) – 2 рази на добу у перші 2 доби, згодом – 1 раз на добу.

А також проводять: загальний аналіз сечі, крові, натрій, калій крові, креатинін, газоаналіз, рН капілярної крові, коагулограму.

Гіперосмолярна кома – При лабораторних дослідженнях: рівень глікемії дуже високий, рівень глюкозурії високий, осмолярність крові різко підвищена, кетонурія відсутня, електроліти – натрій високий, калій знижений, азот нормальний або підвищений, рН крові в нормі.

Осмолярність плазми (мОсм/л)=2* (Na мекв/л+Кмекв/л+глюкоза (ммоль/л)+сечовина (ммоль/л)+0,03*загальний білок (г/л), показники сечовини та загального білка можна не враховувати – скорочена формула, норма 285-300мОсм/л

Гіпоглікемічна кома або стан – При лабораторних дослідженнях: низький рівень глюкози (нижче 2,8 ммоль/л, при комі – зазвичай нижче 2,2 ммоль/л, або швидке зниження рівня глікемії більше 5 ммоль/л), відсутня глюкозурія, нормальна осмолярність плазми, відсутня кетонурія, нормальний рівень натрію, калія, азотемії та рН крові.

Лактоцидемічна кома. При лабораторному дослідженні: рівень глікемії підвищений, осмолярність нормальна, кетонурія відсутня, електроліти в нормі, рН знижений – некомпенсований метаболічний ацидоз, гіперлактатемія.

Діабетична нефропатія: I – стадія - збільшення ШКФ, нормоальбумінурія (<30 мг/добу),

II – стадія зберігається висока ШКФ, нормоальбумінурія (<30 мг/добу).

III – ДН мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг/добу) ШКФ висока або нормальна, Зниження ШКФ <10 мл/хв., порушення азотовидільної функції нирок (збільшення креатину, сечовини).

Діагностичні значення альбумінурії

Стадія діабетичної нефропатії	Альбумінурія		Концентрація альбуміну в сечі (мг/л)	Співвідношення альбумін/креатинін сечі (мг/моль)
	В ранковій порції (мкг/хв)	За добу (мг)		
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20	<2,5 (чоловіки) <3,5 (жінки)
Мікроальбумінурія	20-199	30-299	20-199	2,5 - 25,0 (чол.) 3,5 - 25,0 (жін.)
Протеїнурія	≥ 200	≥300	≥200	>25

Лабораторний діагноз при хворобах щитоподібної залози:

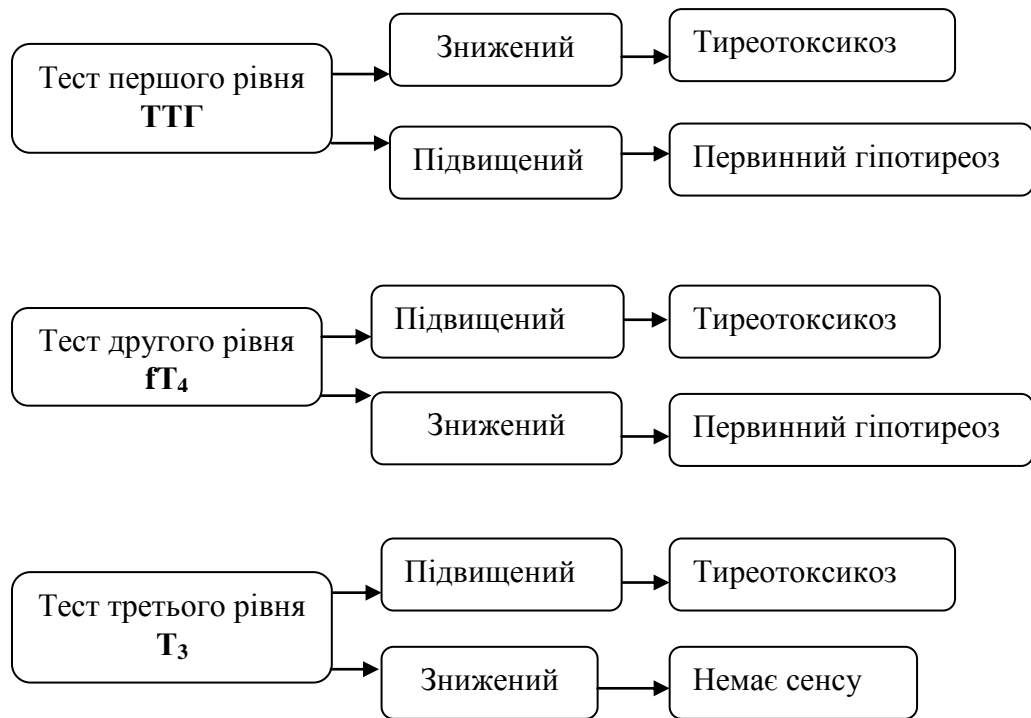
- o Визначення діагнозу за функціональним станом ЩЗ;
- o Визначення рівня ураження порушення функції залози;
- o Діагностика причини (аутоімунне захворювання, онкологічне).
- o Контроль ефективності лікування.

Лабораторна діагностика патології щитоподібної залози

<i>Етап</i>	<i>Тест</i>
Скринінг	ТТГ
Уточнення патогенетичного механізму дисфункції ЩЗ	
1. Порухнення обміну йода	ТТГ, вТ4
- гіпотиреоз	ТТГ, вТ4, вТ3
- гіпертиреоз	
2. Наявність аутоімунних процесів	
- гіпотиреоз	ТТГ, вТ4, анти-ТПО, анти-ТГ, АМА
- гіпертиреоз	ТТГ, вТ4, вТ3, анти-ТТГ-рец, АМА
Діагностика онкологічних захворювань ЩЗ	Кальцитонін, тиреоглобулін (виявлення рецидиву та метастазів у оперованих хворих)



Трактування рівня гормонів щитоподібної залози
(за Белінським В.П.)



При гіпотиреозі спостерігається - анемія, гіперхолестеринемія, підвищення гомоцистеїну, гіпонатріємія, гіперпролактенемія.

При гіпертиреозі спостерігається – підвищення печінкових ферментів, лужної фосфатази, гіперкальціємія.

Аутоімунні захворювання ЩЗ

Частота та виразність рівня антитіл при захворюваннях ЩЗ

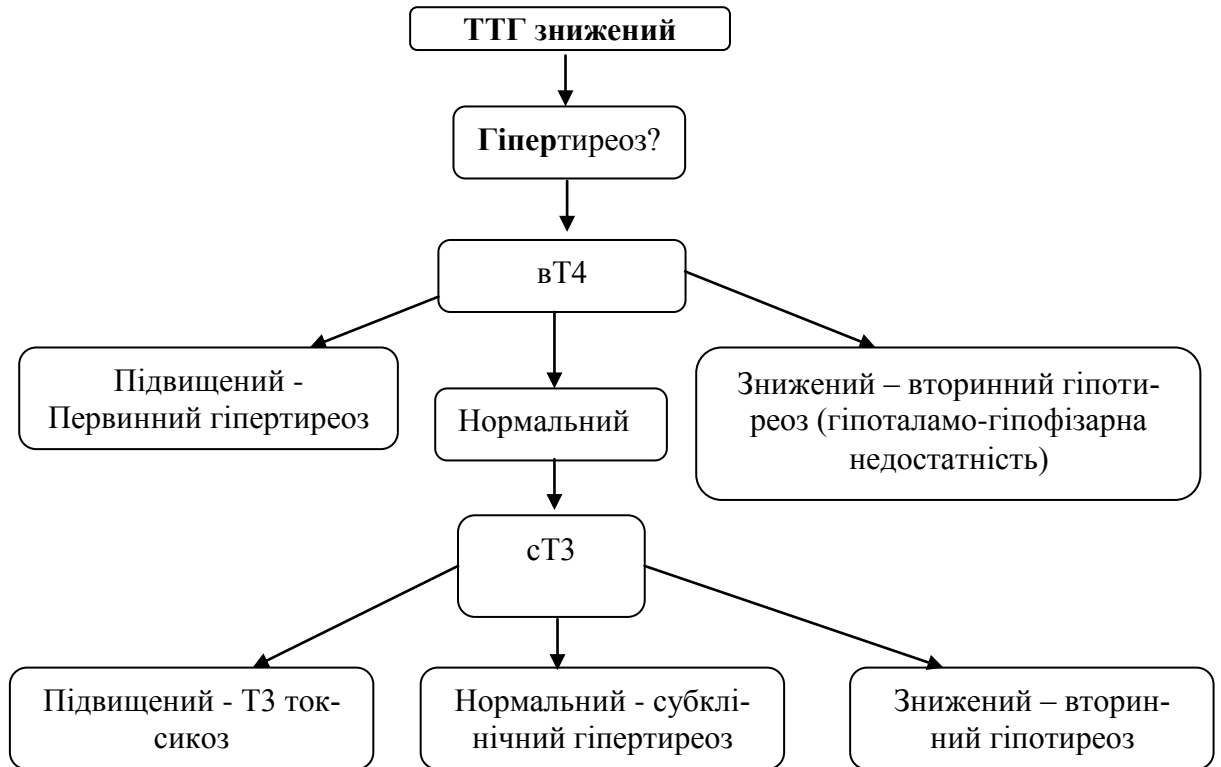
Захворювання	Анти-ТПО	АМА	Анти-ТГ	Анти-ТТГ рец.
Аутоімунний тиреоїдит	+++	+++	+++	+
Дифузний токсичний зоб	++	++	+	+++
Ендокринна орбітопатія	+	+	+	++
Багатовузловий зоб неімунний	+	+	(+)	
Тиреотоксична аденома	+	+	(+)	

Маркерами аутоімунних захворювань є: антимікросомальні антитіла (АМА), ауто антитіла до тиреоглобуліна (анти-ТГ), аутоантитіла до тиреопероксидази (анти-ТПО), ауто антитіла до рецепторів ТТГ (анти-ТТГ рец.).

Зміни в лабораторних дослідженнях

Дифузний токсичний зоб

Діагностичний критерій ДТЗ – підвищення рівня загального та вільного трийодтироніну та тироксину у крові.



Антитіла – підвищення тиреоїдстимулюючих антитіл.

Загальний аналіз крові – лейкопенія, відносний та абсолютний лімфоцитоз, тромбоцитопенія.

Біохімічний аналіз крові – гіполіпідемія, гіпербілірубінемія, порушення толерантності до глюкози, можливе підвищення печінкових ферментів.

Імунограма – зниження Т-лімфоцитів та Т-супресорів; збільшення В-лімфоцитів та Т-хелперів, підвищення рівня імуноглобулінів різних класів.

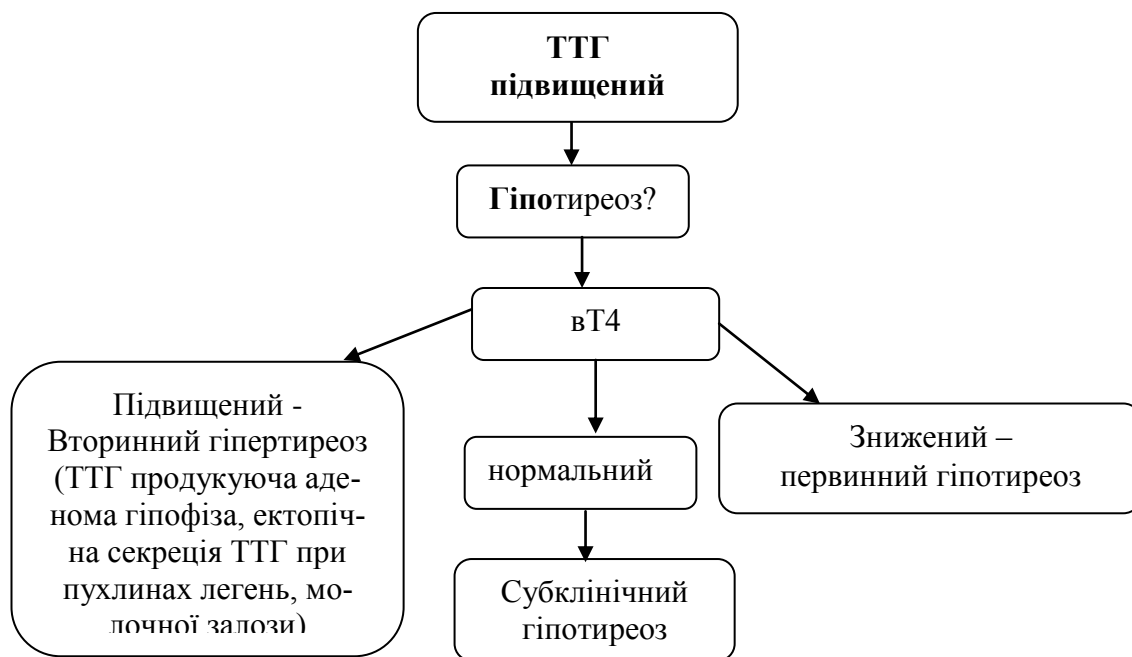
Гіпотиреоз зниження рівня загального та вільного трийодтироніну та тироксину у крові.

Загальний аналіз крові – гіпохромна анемія, відносний лімфоцитоз, еозінофілія, моноцитоз.

Біохімічний аналіз крові – гіперліпідемія, гіпоальбумінемія, гіпергаммаглобулінемія, підвищення КФК, ЛДГ.

Антитіла до антигенів ЩЗ виявляються, якщо гіпотиреоз існує внаслідок АІТ.

Гіпотиреоз



Нецукровий діабет

Лабораторний діагноз:

- o Діагностика захворювання та рівень ураження.
- o Ознаки метаболічних порушень.

Результати лабораторних методів дослідження

- o Концентрація вазопресина в плазмі – зниження рівня при центральній формі;
- o Аналіз сечі за Зимницьким – діурез до 20 л, відносна щільність сечі не перевищує 1005;
- o Загальний аналіз сечі – без змін;
- o Загальний аналіз крові – еритроцитоз, підвищений гематокрит;
- o Осмолярність плазми підвищена – більше ніж 290 мосм/л;
- o Електроліти крові – гіпернатріємія (більше ніж 155ммоль/л).

Диференційна діагностика НД

<i>Критерії</i>	<i>Центральний НД</i>	<i>Нефрогенний НД</i>	<i>Психогенна полідіпсія</i>
Осмолярність плазми	N або підвищена	N або підвищена	Знижена
Осмолярність сечі	Менше 200-300	Менше 200-300	Менше 300
Рівень натрію в крові	Підвищений або N	N	Знижений
Концентрація АДГ в плазмі	Різко знижений	Значно підвищений	N
Проба з позбавленням води:- діурез	Без змін	Без змін	Знижений
Питома вага сечі	Без змін	Без змін або підвищена менше 10%	Підвищена

Хвороба (синдром) Іценка Кушинга

Лабораторний діагноз:

- о діагностика захворювання за рівнем гормонів крові
- о визначення причини клінічних проявів – цукровий діабет, наявність маскулінізації або фемінізації;
- о визначення метаболічних порушень (електроліти, ліпідограма, рівень альбумінів);
- о стан функції нирок, печінки.

Результати лабораторних методів дослідження:

Гормони крові – підвищений базальний рівень АКТГ при хворобі, при синдромі рівень АКТГ знижений. Визначається підвищення рівня кортизола, альдостерона в крові та ескреція 17-КС з сечею. При відсутності гіперкортизонемії проводять малий тест Ліддла. Для верифікації хвороби та синдрому Іценка Кушинга використовують великий тест Ліддла.

Проба с дексаметазоном (проба Ліддла). Проводиться у вигляді малого і великого тестів. При малому тесті хворому починаючи з 8-ї години ранку дають по 0,5 мг дексаметазону кожні 6 годин на протязі доби. Сечу для визначення 17-ОКС або вільного кортизолу збирають з інтервалами у 6-ть годин з 8-ї години ранку до 8-ї години ранку два дні до призначення препарату і також два дні після прийому дексаметазону. Ці дози препарату пригнічують утворення кортикостероїдів майже у всіх практично здорових осіб. Через 6 год. після останній дози дексаметазону вміст кортизолу у плазмі нижче 135-138 нмоль/л. Зниження ескреції 17- ОКС нижче 3 мг/доб., а вільного кортизолу нижче 54-55 нмоль/доб. виключає гіперфункцію кори надниркових залоз. У осіб, які хворіють на хворобу або синдром Іценко-Кушінга, при проведенні малого тесту змін секреції кортикостероїдів не відбувається.

Для проведення великого тесту дексаметазон призначають по 2 мг кожні 6 год. протягом 2 діб. Також проводять збір сечі для визначення 17-ОКС або вільного кортизолу. При хворобі Іценко-Кушінга відзначається зниження ескреції 17- ОКС або вільного кортизолу на 50% і більш, в той час коли при пухлинах надниркових залоз або АКТГ-ектопірованому синдромі ескреція кортикостероїдів не змінюється.

Проба з АКТГ або сінактеном (синтетичний аналог АКТГ). Малий тест проводиться: у 8 год. ранку вводять 250 мкг сінактену в/м і через 30 та 60 хв після ін'єкції беруть кров для визначення вмісту кортизолу. Великий тест проводять у тих випадках, коли не було відповіді на малий тест. Сінактен-депо у дозі 1 мг вводять в/м у 9 год. ранку і визначають рівень 17- ОКС або кортизолу у плазмі до та через 1, 4, 6, 8 та 24 год. після введення препарату. При хворобі Іценко-Кушінга після введення препаратів збільшується вміст кортизолу у крові та ескреція з сечею 17-ОКС і 17-КС. При пухлинах надниркових залоз змін секреції кортикостероїдів не відбувається.

Загальний аналіз крові – нейтрофільний лейкоцитоз, лімфопенія, еозінопенія, еритроцитом.

Біохімічний аналіз крові – гіпокаліємія, гіпернатріємія, зріст сечовини, кратиніну, гіпоальбумінемія, гіпергглобулінемія, гіперкальціємія, гіперліпідемія.

Глюкоза крові – гіперглікемія, глюкозурія або порушення толерантності до глюкози.

Диференційний діагноз

Критерії діагностики	Хвороба Іценка-Кушинга	Синдром Іценка-Кушинга	Гіпоталамічний синдром періоду пубертату
Нічна дексамета-зонова проба	Позитивна	Позитивна	+ -
Мала проба з дексаметазоном	Негативна	Негативна	позитивна
Велика прба з дексаметазоном	Позитивна	Негативна	Позитивна
Кортизол в крові ранком	Підвищений	Підвищений	Відсутній добовий ритм секреції кортизолу: ранком помірно підвищений, ввечері - зменшений
Вільний ортизол у добовій сечі	Підвищений	Підвищений	Підвищений помірно, або N
АКТГ	Підвищений, рідко - нормальний	Знижений	Норма
Натрій у крові	Підвищений	Підвищений	Норма
Хлор у крові	Підвищений	Підвищений	Норма
Калій крові	Знижений	Знижений	Норма

Акромегалія

Акромегалія – захворювання, розвиток якого обумовлено підвищеною секрецією гормону росту. Майже у 99% випадків акромегалія є наслідком збиткової секреції соматотропного гормону (СТГ) аденомою гіпофізу, яку відносять до соматотропіноми. При підозрі на акромегалію використовують різні функціональні проби, стимулюючі або гальмуючі секрецію СТГ.

А. Проби на стимуляцію.

Проба з соматоліберином. Визначають базальний рівень СТГ и через 30 хвилин в/в одномоментно (болюсно) вводять 100 мкг соматоліберину і подалі через 15, 30, 60, 90, 120 хв беруть кров на визначення рівня гормону. Для акромегалії характерна гіперергічна реакція секреції гормону росту на введення препарату.

Проба з тироліберином. Визначення гормону проводиться аналогічно наведеній вище проби. Тироліберин вводиться 200 або 500 мкг. У здорових

осіб вміст СТГ практично не змінюється. У хворих підвищення гормону спостерігається вже через 30 хв і воно сягає 200-800% від базального рівня.

В. Проби на гальмування секреції.

Глюкозо-толерантний тест. Проба проводиться натще. Хворий знаходиться у спокою не менш 30 хв до забору крові на дослідження базального рівня гормону і глюкози. Далі він приймає охолоджений розчин, який вмістить 75 г глюкози. Повторні аналізи беруть через 30, 60, 90, 120 хв. У нормі на 60-й хвилині вміст СТГ знижується нижче 2 нг/мл, при акромегалії цього не відбувається, а навіть має місце парадоксальне підвищення рівня гормону.

Проба с агоністами дофаміну. Проводиться проба натще. Кров для дослідження базального рівня гормону беруть двічі з інтервалом у 30 хв. після цього всередину приймається 500 мг І-дофа. Забори крові повторюють через 2 та 4 години і обстежуємий увесь цей час знаходиться у ліжку. Позитивна проба при акромегалії тоді, коли рівень СТГ після І-дофа значно знижується. У здорових осіб та при інших станах, які супроводжуються базальним підвищенням рівня гормону, спостерігається підвищення концентрації СТГ.

Тестові завдання

1. Яка нормальна концентрація глюкози в капілярній крові натще?
 - А. *3,6-5,5 ммоль/л
 - В. 2,5-3,5 ммоль/л
 - С. 5,6-7,5 ммоль/л
 - Д. 7,6-8,5 ммоль/л.
2. Патофізіологічними відмінностями цукрового діабету І типу від діабету ІІ типу є :
 - А. Схильність до розвитку кетоацидозу
 - В. Патологія інсулінових рецепторів
 - С. Абсолютний дефіцит інсуліну
 - Д. Низький рівень С-пептиду
 - Е. Резистентність до лактоацидозу
 - Ф. *Вірно А, С, Д.
3. Чим можна пояснити відсутність кетонів у хворого з гіперосмолярною комою при цукровому діабеті ІІ типу?
 - А. Вираженим лактоацидозом
 - В. Важкою дегідратацією
 - С. *Збереженням ендогенної секреції інсуліну
 - Д. Високим рівнем контрінсулярних гормонів
 - Е. Більш швидким розвитком коми порівняно з кетоацидотичною.
4. Активним гормоном щитовидної залози є:
 - А. *вільний T_3
 - В. загальний T_4
 - С. вільний T_4
 - Д. реверсивний T_3

Е загальний T_3 .

5. Яка біохімічна ознака супроводжує підвищення функції щитовидної залози?

- A. *зниження холестерину крові
- B. підвищення вмісту креатинфосфокінази
- C. підвищення вмісту тригліцеридів
- D. зниження загального білку крові

6. Найбільше біологічне значення серед гормонів щитовидної залози є:

- A. *трийодтиронін
- B. тироксин
- C. реверсивний трійодтиронін
- D. дийодтироніни.

7. Для діагностики первинного гіпотиреозу найбільш інформативним є визначення :

- A. Вільного тироксину
- B. Основного обміну
- C. *Тиреотропного гормону
- D. Трийодтироніну крові
- E. Глюкози крові.

8. Для гіпотиреозу не характерно:

- A. Підвищення внутрішньоклітинного натрію
- B. Підвищення холестерину крові
- C. *Підвищення рівня глюкози крові
- D. Анемія
- E. Зниження вмісту тироксину.

9. Підвищений рівень T_4 (сироватки), підвищення поглинання радіоактивного йоду найбільш характерно для:

- A. *Дифузного токсичного зобу
- B. Гіпотиреозу
- C. Вагітності
- D. Підгострого тиреоїдиту
- E. Нетоксичного зобу.

10. Які гормональні зміни найбільш характерні для вторинного гіпотиреозу?

- A. *зниження вмісту в крові ТТГ
- B. зниження вмісту в крові T_3
- C. нормальний вміст в крові T_3
- D. зниження вмісту в крові T_4
- E. підвищення вмісту в крові ТТГ.

11. Вкажіть найбільш характерну для синдрому Кона лабораторну ознаку:

- A. гіперкаліємія
- B. гіпокаліємія

- C. гіперхолестеринемія
 - D. тригліцеридемія
 - E. гіперінсулінемія.
12. Для синдрому Іценка-Кушинга характерно:
- A. збільшення виділення норадреналіну з сечею
 - B. збільшення виділення ванілілмигдалевої кислоти з сечею
 - C. збільшення виділення прогестерону з сечею
 - D. *збільшення виділення 17-кетостероїдів з сечею.
 - E. збільшення вмісту реніну в крові.
13. Синдром Кона обумовлений:
- A. *підвищеною секрецією альдостерону
 - B. підвищеною активністю реніну
 - C. підвищеним виділенням вазопресину
 - D. підвищенням продукції простагландинів
 - E. збільшенням концентрації брадикініну.
14. Назвіть метод вибору для діагностики феохромоцитом:
- A. дослідження вмісту катехоламінів в плазмі крові
 - B. фентоламіновий тест
 - C. провокаційний тест з введенням гістаміну
 - D. *дослідження виділення з сечею катехоламінів та їх метаболітів
 - E. проба з навантаженням глюкозою.

Теми самостійної роботи:

Лабораторна діагностика та обґрунтування лабораторного діагнозу при адреногенітальному синдромі.

Лабораторна діагностика та обґрунтування лабораторного діагнозу при гіпо та гіперпаратиреозі.

Лабораторна діагностика та обґрунтування лабораторного діагнозу при гіперінсулінізмі.

Стандарти лабораторних досліджень та клінічна оцінка показників при захворюваннях органів травлення

Патологія системи травлення посідає провідне місце в структурі захворюваності дитячого та дорослого населення. Одними з основних методів діагностики захворювань органів травлення є лабораторні дослідження. Диференційна діагностика функціональних та органічних порушень ґрунтується на клінічних, гістологічних та лабораторних критеріях.

Різноманітні за походженням та механізмами розвитку патологічні стани у гастроентерології можна розподілити на *органічні* та *функціональні*. Останнім часом спостерігається зростання поширеності порушень останньої групи. Тому, перед лікарем постає питання *диференційної діагностики* між традиційними «-ітами» та диспепсією, біліарною дисфункцією й синдромом подразненого кишечника. Крім того, лабораторні дослідження можуть стати в пригоді для *верифікації діагнозу, оцінки прогнозу та ефективності лікування*. Обираючи діагностичні тести з низки можливих, необхідно балансувати між інформативністю (з урахуванням чутливості й специфічності), безпечністю та доступністю досліджень.

Найбільш розповсюдженими нозологіями у гастроентерології є гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба; функціональна диспепсія; хронічний гастрит, дуоденіт; біліарна дисфункція та хронічні холецистити; панкреатит, гепатит, синдром подразненого кишечника, коліт, а також специфічні ентеропатії (перш за все, целиакія).

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

Діагноз ГЕРХ рекомендується для визначення хронічного рецидивуючого захворювання, обумовленого порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони, що характеризується спонтанним або регулярно повторюваним закиданням у стравохід шлункового й дуоденального вмісту, що приводить до ушкодження дистального відділу стравоходу й вимагає тривалої терапії для досягнення високої якості життя пацієнтів і профілактики ускладнень. Діагноз ГЕРХ має ґрунтуватися на оцінці скарг хворого (печія та регургітація кислим) й не вимагає проведення будь-яких діагностичних тестів у хворих молодого віку з коротким анамнезом захворювання, які не мають тривожних симптомів.

Класифікація:

- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;
- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба з езофагітом;
- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба без езофагіту.

Обов'язкові методи діагностики:

Збір скарг та анамнезу – основа діагнозу ГЕРХ.

Лабораторні методи обстеження.

1. Клінічний аналіз крові (для оцінки можливих тривожних знаків);
2. Аналіз калу на приховану кров (при підозрі на шлунково-кишкову кровотечу).
3. Скринінговий метод діагностики інфекції *H. pylori* (хворим на вторинному рівні допомоги).

Інструментальні методи обстеження:

- Фіброезофагодуоденоскопія (за показами);
- рН-метрія стравоходу (за показами);
- R-скопія шлунка (за показами).

Таким чином, *трактування лабораторних досліджень* при ГЕРХ (як і за наявності іншої патології стравоходу) зводиться до аналізу «*тривожних знаків*» у загальному аналізі крові. **NB!** Виявлення у пацієнта анемії, підвищення ШОЕ, лейкоцитозу вказує на високу ймовірність ускладнень та потребує додаткових обстежень для виключення кровотечі або/та малігнізації.

Функціональна диспепсія

Термін «функціональна диспепсія» рекомендується застосовувати для визначення захворювання неорганічної природи, що перебігає з типовим синдромом диспептичних скарг (епігастральний біль, раннє насичення, відчуття переповнення після їжі, епігастральна печія), які турбують пацієнта не менше, ніж 12 тижнів (не обов'язково послідовних) протягом останніх 6 місяців, і яка не є проявом органічної патології, що могла б спричинити вказані диспептичні симптоми. При виявленні таких ознак вперше, до проведення додаткових обстежень, рекомендовано встановлювати діагноз „*недосліджена диспепсія*”.

Класифікація:

- Постпрандіальний дистрес-синдром;
- Синдром епігастрального болю;
- Змішаний варіант.

Обов'язкові методи діагностики:

Лабораторні методи обстеження.

1. Клінічний аналіз крові (для оцінки можливих тривожних знаків);
2. Аналіз калу на приховану кров (при підозрі на шлунково-кишкову кровотечу).
3. Скринінговий метод діагностики інфекції *H. pylori* (показаний **всім** пацієнтам з диспепсією).

Інструментальні методи обстеження:

- Фіброезофагодуоденоскопія (обов'язково для чоловіків старше 35 років, жінок старше 45 років та/або за наявності у пацієнта тривожних симптомів; у пацієнтів молодого віку з коротким анамнезом без тривожних симптомів проведення не обов'язкове);
- рН-метрія (за показами);
- Рентгеноскопія шлунка (за показами).

Лабораторні дослідження при синдромі диспепсії (як і за наявності органічних порушень слизової оболонки, так і при їх відсутності за даними ендоскопічної діагностики) застосовуються для пошуку «тривожних знаків» у загальному аналізі крові, виявленню можливих ознак неявної крововтрати за даними тесту на приховану кров у калі та діагностики хелікобактерної інфекції.

NB! Виявлення у пацієнта з диспепсією анемії, підвищення ШОЕ, лейкоцитозу вказує на високу ймовірність ускладнень та потребує додаткових обстежень для виключення кровотечі або/та малігнізації.

NB! Визначення прихованої крові у калі пацієнта імунохроматографічним методом є високочутливим і високоспецифічним маркером шлунково-кишкової кровотечі. При цьому використання названого тесту недоцільно за наявності блювоти з домішками крові, ознак мелени та інших проявів «неприхованої» крововтрати.

NB! До лабораторних методів діагностики «активної» *H. pylori* не відносяться серологічні тести з визначенням імуноглобулінів G, які вказують на «зустріч» зі збудником, але не дозволяють констатувати присутність бактерії в організмі у час обстеження. Високочутливим та специфічним маркером персистенції хелікобактеру є наявність антигенів у калі, виявлена за допомогою моноклональних антитіл. Крім того, використовують уреазні дихальні тести. Недоліком названих досліджень «активної» інфекції є значне зниження їх чутливості за умови застосування пацієнтом протягом останнього місяця лікарських засобів, які пригнічують секрецію соляної кислоти, або антибіотиків.

Хронічний гастрит та дуоденіт

Хронічний гастрит – хронічне запалення слизової оболонки шлунка з клітинною інфільтрацією, порушенням регенерації й, внаслідок цього, - атрофією епітелію, кишковою метаплазією, порушенням секреторної, моторної, іноді – інкреторної функції шлунка.

Хронічний дуоденіт – хронічний запально-дистрофічний процес у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

Захворюванням притаманний рецидивуючий перебіг з високою ймовірністю розвитку пептичної виразки та/або новоутворень шлунка.

Класифікація:

- Аутоімунний (атрофічний) гастрит, тип А;
- Бактеріальний (хелікобактерний, неатрофічний, поверхневий) гастрит, тип В;
- Реактивний (рефлюкс–гастрит), тип С.

Клінічні ознаки захворювання відповідають проявам шлункової диспепсії (див. вище). У більшості пацієнтів захворювання перебігає латентно. Кореляції між морфологічною виразністю запалення слизової оболонки та ступенем клінічних проявів немає.

NB! Хронічний гастрит – клініко-морфологічне поняття. «Золотим стандартом» діагностики гастритів є фіб्रोєзофагогастродуоденоскопія з біопсією та гістологічним дослідженням.

Методи діагностики:

Лабораторні методи обстеження.

- Клінічний аналіз крові (для оцінки можливих тривожних знаків та ускладнень);
- Метод діагностики інфекції *H. pylori* (показаний **всім** пацієнтам з гастритом та підозрою про його наявність);
- Аналіз калу на приховану кров (для виявлення шлунково-кишкової латентної крововтрати);
- Копрограма (для оцінки можливих порушень травлення);
- Визначення антитіл до парієтальних клітин шлунка (за показами, для підтвердження аутоімунної етіології запалення слизової шлунка);
- Визначення рівнів пепсиногену-1 та гастрину-17 (за показами, для оцінки зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції шлунка).
- Печінкові проби, протеїнограма, залізо сироватки (за показами).

Інструментальні методи обстеження:

- Фіб्रोєзофагогастродуоденоскопія з біопсією («золотий стандарт» діагностики);
- рН-метрія шлунка (за показами);
- Рентгеноскопія стравоходу та шлунка (за показами).
- УЗД органів черевної порожнини (за показами)

Результати лабораторних досліджень у пацієнтів з ознаками гастриту або дуоденіту не входять до критеріїв верифікації діагнозу, проте несуть важливу інформацію та необхідні.

По-перше, для пошуку «тривожних знаків»:

- o анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ не характерні для неускладненого перебігу захворювання, а тому свідчать про ускладнення;
- o наявність людського гемоглобіну у калі свідчить про латентну крововтрату з шлунково-кишкового тракту.

По-друге, для встановлення форми гастриту та вибори тактики лікування:

- o наявність ознак хелікобактерної інфекції (див. особливості тестів вище) свідчить про необхідність ерадикації збудника.
- o виявлення антитіл до парієтальних клітин підтверджує аутоімунну етіологію запалення слизової шлунку навіть за відсутності морфологічних ознак атрофії.

По-третьє, для уточнення характеру запалення, функції шлунку та стану інших органів шлунково-кишкового тракту:

- o пепсиноген-1 – профермент, який виробляється головними клітинами дна та тіла шлунка. Зниження його концентрації у крові свідчить про ушкодження цих клітин, тобто є маркером *атрофії* слизової оболонки. Підвищений рівень пепсиногену-1 у сироватці успадковується за аутосомно-

домінантним типом та може виступати субклінічним маркером *ризик* розвитку виразкової хвороби. Кореляція між рівнем шлункової секреції та рівнем сироваткового пепсиногену-1 дозволяє використовувати останній для непрямой (беззондової) оцінки шлункової кислотності. Рівень пепсиногену-1 нижче 25 мкг/л має 78% чутливості та 98% специфічності для діагностики атрофічного гастриту середнього та важкого ступеня.

- о гастрин-17 – гормон, який виробляється G-клітинами епітелію, регулює секрецію соляної кислоти парієтальними клітинами, моторику шлунка та дозрівання його слизової оболонки. Рівень гастрину змінюється в залежності від шлункової секреції: підвищується за її зниження та навпаки.
- о Одночасне визначення низьких рівнів пепсиногену-1 та гастрину-17 гарантує 100% специфічність у діагностиці атрофічного гастриту. На відміну від морфологічної серологічна діагностика інтегративно відображає стан слизової оболонки шлунка та дозволяє проводити неінвазивну скринінгову діагностику атрофічного гастриту. Необхідно зазначити, що на результати тестів впливає застосування кислотознижуючої терапії.

Виразкова хвороба

Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (пептична виразка) – це патологічний процес схильний до прогресування, який характеризується запаленням слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки з формуванням виразкового дефекту.

Основних *причин* виникнення пептичної виразки дві. Це інфекція *H. pylori* та застосування лікарських препаратів (перш за все, нестероїдних протизапальних). Нечастими винуватцями виразкоутворення є гіперпаратиреоз, гастриннома (синдром Золінгера-Еллісона), стреси, хвороба Крона, ушкодження ЦНС.

Основним клінічним проявом захворювання є больовий та диспептичний синдроми. У деяких пацієнтів симптомів довгий час немає і захворювання маніфестує розвитком ускладнень: кровотечею, перфорацією, стенозом ворота, малигнізацією. Частіше хворих турбує біль, пов'язана зі споживанням їжі. Характерні також скарги на: печію, відрижку, нудоту, блювоту, закрепи. Апетит збережений або знижений (при загостренні хвороби).

NB! Пептична виразка – клініко-морфологічне поняття. «Золотим стандартом» діагностики є фіброгастродуоденоскопія.

Методи діагностики:

Лабораторні методи обстеження.

- Клінічний аналіз крові (для оцінки можливих тривожних знаків та ускладнень);
- Метод діагностики інфекції *H. pylori* (показаний **всім** пацієнтам з пептичною виразкою);
- Аналіз калу на приховану кров (для виявлення латентної шлунково-кишкової крововтрати);

- Копрограма (для виявлення можливих порушень травлення);
- Печінкові проби, протеїнограма, залізо сироватки (за показами, для діагностики супутніх порушень та виявлення ускладнень).
- Визначення рівня гастрину, паратгормону (за показами, для діагностики етіології при атипovому перебігу захворювання).

Інструментальні методи обстеження:

- Фіброезофагодуоденоскопія («золотий стандарт» діагностики);
- УЗД органів черевної порожнини (для діагностики ускладнень та оцінки стану суміжних органів);
- рН-метрія шлунка (за показами);
- Рентгеноскопія стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (за показами, для оцінки моторно-евакуаторної функції, діагностики ускладнень).

Результати лабораторних досліджень у пацієнтів з виразковою хворобою не входять до критеріїв верифікації діагнозу, проте несуть важливу інформацію та необхідні.

По-перше, для пошуку «тривожних знаків»:

- о анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ не характерні для неускладненого перебігу захворювання, а тому свідчать про розвиток ускладнень;
- о наявність людського гемоглобіну у калі свідчить про латентну кровотрату з шлунково-кишкового тракту, що часто відбувається за наявності виразкових дефектів або ерозій слизової оболонки. Високочутливим (99%) та високоспецифічним (99%) методом діагностики є імунохроматографічний аналіз калу на людський гемоглобін та трансферин. При цьому використання названого тесту недоцільно за наявності блювоти з домішками крові, ознак мелени та інших проявів «неприхованої» кровотрати.

У нормі гемоглобін та трансферин у калі не визначається. Позитивний результат тільки на трансфери свідчить про можливість кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (гемоглобін руйнується при проходженні по кишечнику). Позитивний результат лише на гемоглобін вказує на незначну кровотечу з нижніх відділів шлунково-кишкового тракту. (оскільки концентрація трансферину в крові в 100 разів менше, ніж гемоглобіну, позитивний результат тільки на гемоглобін свідчить про присутність у калі незначної кількості крові). Виявлення в калі і гемоглобіну, і трансферину підтверджує можливість комбінованої кровотечі з верхніх та нижніх відділів шлунково-кишкового тракту або значної кровотрати з дистального відділу.

По-друге, для встановлення етіології та вибору тактики лікування:

- о наявність ознак хелікобактерної інфекції підтверджує участь збудника у розвитку захворювання (див. особливості тестів вище) та свідчить про необхідність ерадикації. Для оцінки ефективності лікування необхідно повторити тест на активну інфекцію (антигенний каловий або уреазний) через 1 місяць після припинення прийому антихелікобактерного лікування. **NB!** Серологічна діагностика з визначенням антитіл до *H. pylori* не повинна застосовуватися для оцінки ефективності ерадикації збудника.

Захворювання біліарної системи

Функціональні порушення біліарного тракту (біліарні дисфункції) – це комплекс клінічних симптомів, що розвиваються внаслідок моторно-тонічної дисфункції жовчного міхура, жовчних проток та позапечінкових сфінктерів – Одді, Люткенса. Первинна дисфункція біліарного тракту зумовлена генетичними факторами. Вторинні фактори пов'язані з патологією системи травлення, ендокринними порушеннями. Важливе значення мають психогенні фактори. Суттєва роль у виникненні функціональних розладів жовчних проток належить характеру, режиму харчування, незбалансованості раціону, вживанню смаженої, жирної, гострої їжі з великими проміжками між її споживанням.

Класифікація

1) *за локалізацією:*

- дисфункція жовчного міхура
- дисфункція сфінктера Одді (біліарний та панкреатичний варіанти)

2) *за етіологією:*

- первинні (генетично зумовлені);
- вторинні (при ендокринних розладах, вагітності, системних розладах, як компонент патогенезу жовчнокам'яної хвороби, холециститів);

3) *за функціональним станом:*

- гіперфункція (після холецистектомії);
- гіпофункція.

Клінічна картина. При гіперкінетичній формі дисфункції біліарного тракту головною ознакою є біль у черевній порожнині та клінічні прояви невротичного синдрому. Біль у животі локалізується в правому підребер'ї або ділянці надчерев'я, періодичний, спастичний, нагадує кольку. Біль поширюється на спину або праву лопатку, посилюється в нічні часи, після вживання алкоголю, жирної, смаженої їжі, значного фізичного навантаження. Клінічні прояви невротичного синдрому: дратівливість, слабкість, пітливість, прискорене серцебиття, біль голови. При гіпокінетичній формі дисфункції жовчного міхура та жовчовивідних проток головними проявами є біль у животі, диспептичний синдром та астеничні симптоми. Періодичний біль у животі з іррадіацією в спину, праву лопатку, праве плече, посилюється у разі зміни положення тіла, вживання гострої, жирної їжі, фізичного навантаження. Диспептичний синдром характеризується нудотою, блювотою, відчуттям гіркої присмаку в роті, закрепами. З'являються астено-невротичні симптоми: дратівливість, порушення сну, серцебиття, головний біль.

Хронічний холецистит – хронічне запальне захворювання жовчного міхура, яке призводить до розвитку та поєднується з функціональними порушеннями моторики біліарного тракту та змінами фізико-хімічних властивостей жовчі. Хронічний холецистит розглядають як передстадію або початкову стадію жовчнокам'яної хвороби.

Клінічна картина хронічного холециститу складається з наведених вище симптомів біліарної дисфункції у поєднанні з рецидивуючими ознаками

системної запальної відповіді незначної виразності (субфебрильна температура тіла, слабкість, втомлюваність тощо).

NB! Критеріями діагностики хронічного холециститу є клінічні ознаки у поєднанні з потовщенням стінки жовчного міхура більше 4 мм за результатами УЗД.

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) – одне з найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту, яке характеризується розладом синтезу і циркуляції жовчі в гепатобіліарній системі в результаті порушення холестеринового або білірубінового обміну з наявністю в жовчному міхурі і жовчовивідних шляхах біліарного сладжу та жовчних каменів. Незважаючи на те, що у більшості хворих ЖКХ перебігає безсимптомно, вона небезпечна розвитком важких ускладнень, що мають високу вірогідність смерті: гострий холецистит, холедохолітіаз з механічною жовтухою, холангіт, гострий біліарний панкреатит.

Факторами ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби є: жіноча стать, літній і старечий вік, порушення харчування та метаболічні чинники (ожиріння, різке схуднення, голодування, підвищений рівень холестерину і ліпопротеїдів крові, гіпертригліцеридемія, цукровий діабет), множинні вагітності, прийом медикаментів, які втручаються в обмін холестерину і білірубіну, генетичні фактори (ЖКХ у матері), захворювання органів шлунково-кишкового тракту (хвороба Крона, дивертикули дванадцятипалої кишки і жовчного протоку, інфекція жовчовивідних шляхів).

Класифікація

- початкова фізико-хімічна стадія (характеризується змінами в складі жовчі) клінічно не проявляється, виявити можна при біохімічних аналізах складу жовчі;
- стадія формування конкрементів - також протікає безсимптомно, але при інструментальними методами можливе виявлення каменів у жовчному міхурі;
- стадія клінічних проявів характеризується розвитком гострого або хронічного калькульозного холециститу;
- іноді виділяють четверту стадію – розвитку ускладнень.

Методи діагностики при патології біліарної системи

Лабораторні методи обстеження:

- Клінічний аналіз крові (перш за все, для виявлення ознак запалення);
- Біохімічні печінкові проби (загальний білірубін та його фракції; АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, гама-глутамілтранспептидаза – для виявлення та диференційної діагностики синдрому холестазу, супутніх уражень печінки);
- Амілаза та/або ліпаза, еластаза-1 сироватки крові (для виявлення ушкодження підшлункової залози внаслідок біліарної дисфункції або супутнього);
- Цукор крові (для скринінгу можливого цукрового діабету/предіабету);

- Ліпидограма (для оцінки показників ліпідного обміну);
- Мікроскопічне та бактеріологічне дослідження жовчі (NB! призначається тільки за відсутності жовчнокам'яної хвороби для оцінки ознак запалення, фізико-хімічних властивостей жовчі);
- Кал на яйця гельмінтів та найпростіших (для виявлення можливого лямбліозу, що особливо важливо в дітей);
- Копрограма (для виявлення порушень травлення та всмоктування внаслідок біліарної дисфункції та/або супутніх);
- Протеїнограма (за показами, для оцінки характеру білкового обміну та синтетичної функції печінки);
- Коагулограма (за показами, перш за все, для оцінки синтетичної функції печінки).
- Імуноферментне дослідження на лямбліоз (за показами).

Інструментальні методи:

- УЗД черевної порожнини – всім хворим, за показаннями – з функціональними пробами (для оцінки розмірів жовчного міхура, товщини його стінки, скоротливості, виявлення конкрементів біліарної системи та сладжу жовчі, оцінки морфології підшлункової залози);
- Багатофракційне дуоденальне зондування (проводиться тільки за відсутності ЖКХ) з мікроскопією та можливим посівом жовчі;
- Фіб्रोезофагогастродуоденоскопія (для оцінки стану дуоденального сосочку, наявності жовчі у дванадцятипалій кишці);
- Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (за показами, для уточнення діагнозу);
- Магнітно-резонансне дослідження біліарної системи (за показами, для уточнення діагнозу).

Лабораторні методи дослідження у пацієнтів з біліарною дисфункцією мають важливе значення.

По-перше, результати загального аналізу крові, протеїнограми, коагулограми дозволяють оцінити наявність та виразність **синдрому системної запальної відповіді**: нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом ядерної формули вліво, підвищення ШОЕ, рівнів глобулінів та фібриногену, зниження концентрації альбуміну з високою ймовірністю свідчать про розвиток запалення, пов'язаного з бактеріальною інфекцією або асептичного (рідко). **NB!** Означені зміни притаманні *гострому запаленню жовчного міхура* та виразному загостренню *хронічного холециститу, холангіту* та не виявляються у пацієнтів з функціональними порушеннями біліарної системи.

По-друге, оцінка рівня загального білірубіну, його фракцій, лужної фосфатази, ГГТП дозволяють виявити **синдром холестазу** (докладно викладено у підрозділі про гепатити).

NB! Прояви порушення відтоку жовчі з незначним підвищенням маркерів (до 3 норм) можуть спостерігатися при біліарній формі дисфункції сфінктеру Одді, якщо вони пов'язані з двома епізодами болю. Епізодично вияв-

ляються маркери холестазу при хронічному холециститі та неускладненій жовчнокам'яній хворобі. Проте значне підвищення лужної фосфатази, ГГТП, загального білірубіну за рахунок зв'язаного свідчить про можливі ускладнення: холедохолітаз з обтурацією жовчної протоки, холангіт, стриктуру, пухлину жовчної протоки або головки підшлункової залози.

По-третє, оцінка рівня загального білірубіну, його фракцій, лужної фосфатази, ГГТП дозволяють виявити **синдром холестазу** (докладно викладено у підрозділі про захворювання печінки).

По-четверте, визначення **маркерів ушкодження підшлункової залози** дозволяє підтвердити діагноз панкреатичного варіанту дисфункції сфінктеру Одді: клінічні прояви порушення моторики поряд з підвищенням концентрації амілази (або ліпази, еластази-1). Однак, необхідно пам'ятати, що значне підвищення наведених показників можуть відповідати гострому панкреатиту внаслідок ускладнень ЖКХ. Крім того, при підвищенні рівнів ферментів підшлункової залози в сироватці крові необхідно виключити рецидивуючий перебіг супутнього хронічного панкреатиту (докладно викладено у підрозділі про панкреатит).

По-п'яте, виявлення порушень у **копрограмі** можуть вказувати на супутні розлади травлення або всмоктування внаслідок порушення відтоку жовчі, змін її фізико-хімічних властивостей. Зменшення секреції жовчі призводить до порушення емульгації жирів, а внаслідок цього – до порушення їх травлення. В копрограмі визначається **«гепатогенна стеаторея»**: відсутні жовчні пігменти, нейтральні жири наявні у мінімальній кількості, проте виявляється багато жирних кислот та мил.

По-шосте, дослідження жовчі, яка отримана методом **багатофракційного дуоденального зондування**, несе важливу діагностичну інформацію.

Фізичні властивості жовчі – це визначення кількості, кольору, прозорості, консистенції, реакції, відносної густини.

В нормі колір жовчі порцій «А» і «С» світло-жовтий, «В» – жовто-коричневий. Колір залежить від вмісту пігментів - білірубінглюкуроніду та білівердину. В нормі всі три порції прозорі. Мутність може обумовлюватися домішками лейкоцитів, бактерій, слизу, гною, при дуоденітах, холециститах, холангітах, ангіохолітах. Діагностичне значення має мутність порцій В і С.

Консистенція порцій «А» і «С» злегка в'язка, жовч порції «В» – більш в'язка, що пояснюється вищою її концентрацією (в 4-10 разів).

Відносна густина жовчі збільшується при застійних явищах в жовчному міхурі і протоках, знижується при пониженій концентраційній здатності жовчного міхура, що спостерігається при холециститі, ЖКХ.

При хімічному дослідженні визначають білірубін та холестерин. Підвищення концентрації білірубіну в порціях «А» і «В» вказує на застій та згущення жовчі, а зниження – на порушення концентраційної функції жовчного міхура. Зростання концентрації холестерину в порціях «В» і «С» свідчить про наявність хронічний безкам'яного холециститу, жовчнокам'яної хвороби.

Крім того визначають холато-холестериновий коефіцієнт – відношення концентрації жовчних кислот до концентрації в порції «В». В нормі він дорівнює 10. зниження його свідчить про схильність до каменеутворення.

В нормі в жовчі є невелика кількість епітеліальних клітин, а в патології зустрічаються лейкоцити, еритроцити, слиз, вегетативні форми лямблій, клітини печінкового епітелію, жовчних ходів та жовчного міхура, імбібовані жовчними пігментами, детрит. Лейкоцити поодинокі зустрічаються в жовчі здорової людини. Збільшення їх кількості свідчить про запалення в жовчовивідній системі. Кристалічні утворення представлені білірубінном кальцію у вигляді аморфних крупинок золотистого кольору і в великій кількості свідчать про наявність жовчного «піску». Деколи він зустрічається разом з кристалами холестерину, які в нормі є в порції «В». При порушенні колоїдних властивостей жовчі можна побачити мікроліти – мікроскопічні камені, компактні, багатогранні, що складаються з холестерину, слизу та вапна.

З паразитів в жовчі можна знайти лямблії. Вони рухливі і мають грушоподібну форму. Вегетативні форми можна знайти деколи у всіх порціях. При стоянні лямблії втрачають рухливість. Цисти лямблій можна знайти в калі. Значення цих простіших у виникненні холециститів не встановлене. Вважають, що вони підтримують запальний процес в жовчовивідних шляхах та жовчному міхурі.

Захворювання печінки

Гострий вірусний гепатит – це гостре захворювання печінки вірусної етіології, що характеризується некротично-запальними змінами порталних трактів і внутрішньодолькової паренхіми. Вірусні гепатити – велика група здебільшого антропонозних хвороб, що мають подібну клінічну картину, проявляються інтоксикацією і переважним ураженням печінки, нерідко з жовтяницею, але відрізняються за етіологією, епідеміологією, патогенезом, перебігом і наслідками.

Розрізняють гепатити А, В, С, D (на тлі гепатиту В), Е, G, Т, S-EN, кожний з яких має свого збудника. До цієї групи не належать вторинні гепатити, що їх спричинюють цитомегаловіруси, простого герпеса, Епштейна-Барр, аденовіруси. Вказані збудники зумовлюють виникнення відповідних нозологічно окреслених хвороб, і гепатит при них розвивається не завжди, – тому є синдромом (вторинний), а не окремою нозологічною формою.

Хронічний гепатит – поліетіологічний запальний деструктивний процес у печінці тривалістю понад 6 місяців – з первинним ураженням гепатоцитів та збереженою часточковою структурою печінки.

Серед етіологічних чинників хронічного гепатиту значне місце посідають віруси гепатиту (В, С, D), вірус простого герпесу, цитомегаловірус та ін. Існують аутоімунні варіанти гепатиту. Причиною розвитку хронічного гепатиту можуть бути спадкові порушення (хвороба Коновалова-Вільсона, дефіцит альфа-1-антитрипсину). Токсичні речовини відіграють значну роль у розвитку уражень органел печінкових клітин. Є також криптогенні гепатити, що

визначаються неспецифічною реакцією печінки на хронічні захворювання травного тракту, системні хвороби, пухлини різної локалізації, опікову хворобу та інші тривалі токсичні екзогенні й ендогенні фактори.

У клінічних проявах хронічного гепатиту виділяють кілька синдромів: астеновегетативний, гарячковий, геморагічний, ар трагічний, диспепсичний, больовий, синдром енцефалопатії.

Класифікація хронічних гепатитів:

1. За етіологією:

- Вірусні:
 - - гепатит В
 - гепатит В та дельта
 - гепатит С
 - не уточнений вірусний гепатит;
- Аутоімунний;
- Алкогольний;
- Токсичний (в т.ч. медикаментозний);
- Метаболічний: - при гемохроматозі
 - при хворобі Коновалова-Вільсона
 - при недостатності α 1-антитрипсину;

2. За активністю:

- з мінімальною активністю (АЛТ до 3 норм);
- з помірною активністю (АЛТ – 3-10 норм, тимолова проба до 9 ОД);
- з вираженою активністю (АЛТ – більше 10 норм, тимолова проба більше 9 ОД);

3. Стадії (морфологічна класифікація)

0 – відсутність фіброзу; I – незначний фіброз (портальний, перипортальний); II – помірно виражений фіброз (портальний, пери портальний, ступінчастий); III – значний фіброз (поширений мостоподібний та ступінчастий).

Цироз печінки – хронічне поліетіологічне прогресуюче захворювання печінки, що характеризується дифузним ураженням паренхіми та строми, зменшенням маси функціональних клітин печінки, вираженим фіброзом, перебудовою нормальної архітектоніки печінки, розвитком печінкової недостатності. Найважливішою ознакою, яка відрізняє цироз печінки від хронічного гепатиту, є вузлова трансформація печінки.

Цироз печінки є кінцевою стадією запальних некротичних та дегенеративних процесів печінки, що характерні для хронічного гепатиту різної етіології. Патологія жовчовивідних проток, що супроводжується порушенням відтоку жовчі, спричинює розвиток міліарного цирозу печінки. Цироз печінки може бути наслідком порушення венозного відтоку з печінки – синдром Бадда-Кіарі; генетично зумовлених метаболічних захворювань – гемохроматоз, хвороба Коновалова-Вільсона. Якщо причину цирозу печінки не встановлено, визначають криптогенну форму захворювання.

Синдроми характерні для цирозу печінки: астеновегетативний, больовий, диспепсичний, холестатичний, гепатолієнальний, мальабсорбції, портальної гіпертензії, печінково-клітинної недостатності, печінкової енцефалопатії. Етіологічна класифікація цирозів відповідає поділу хронічних гепатитів, крім того вказується стадія за Чайлдом-Пью та ускладнення.

Шкала індексу Чайлд-Пью (Child-Pugh)

Показники	Бали		
	1	2	3
Білірубін (мкмоль/л)	< 35	35-50	> 50
Альбумін (%)	> 35	30-35	< 30
Протромбінний індекс(%)	> 75	50-75	< 50
Асцит	Немає	Транзиторний	Стабільний
Енцефалопатія	Немає	Мінімальна	Виражена

Примітка: цифрові еквіваленти підсумовуються, сума балів дозволяє віднести хворого до одного з класів (А, В, С): - клас А – 5-6 балів (компенсований); - клас В – 7-9 балів (субкомпенсований); - клас С – більше 9 балів (декомпенсований).

Ускладнення цирозу печінки: печінкова енцефалопатія і кома; портальна гіпертензія, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, шлунка, гемороїдальних вен; тромбоз ворітної вени; асцит, бактеріальний перитоніт; цироз-рак.

Методи діагностики при гепатитах та цирозі печінки

Лабораторні методи:

- Загальний аналіз крові (для оцінки виразності запальної відповіді, виявлення ознак гіперспленізму при портальній гіпертензії), сечі (з визначенням жовчних пігментів для диференційної діагностики жовтяниць);
 - Глюкоза крові (виявлення порушень вуглеводного обміну);
 - Протеїнограма (для оцінки характеру запалення, синтетичної функції печінки, виявлення синдрому печінково-клітинної недостатності);
 - Білірубін та його фракції (для виявлення порушень пігментного обміну та диференційної діагностики жовтяниць);
 - Тимолова проба (маркер специфічної диспротеїнемії);
 - АЛТ, АСТ (маркери цитолізу гепатоцитів);
 - Лужна фосфатаза, ГГТП (маркери холестазу, уточнення характеру ураження печінки);
 - Сироваткові маркери вірусних гепатитів (імуноферментним методом).
- NB!** При позитивному результаті проводять більш чутливе та специфічне обстеження – полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) - ПЛР-НВV ДНК, ПЛР- HCV РНК.

- Коагулограма (для оцінки синтетичної функції печінки, діагностики порушень в системі згортання);
- Ліпідограма (для оцінки ліпідного обміну, визначення синдрому холестазу);
- Визначення рівня амілази та/або ліпази, еластази-1 сироватки (для виявлення супутнього ураження підшлункової залози та диференційної діагностики);
- Копрограма (для оцінки гепатогенних порушень травлення та всмоктування);
- Кал на приховану кров (для виявлення можливої кровотечі внаслідок портальної гіпертензії та/або печінково-клітинної недостатності) – див. особливості вище;
- Целулоплазмін, альфа-1-антитрипсин, сироваткове залізо (за показами, як маркери специфічного спадкового/метаболічного ураження печінки);
- Альфа-фетопроतेїн (за показами, при наявності вогнищевих уражень, підозрі на гепатоцелюлярний рак);
- Визначення антиядерних, антимітохондріальних, антигладеньком'язевих антитіл (за показами, при підозрі на аутоімунний гепатит).
- Визначення проколагену – III-пептиду-попередника колагену як маркера утворення сполучної тканини в печінці та інших маркерів фіброзу (за показами);
- Електроліти сироватки (за наявності набрякового синдрому та діуретичної терапії).

Інструментальні методи:

- УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки (для оцінки розмірів, структури печінки, виявлення ускладнень, диференційної діагностики). За показами використовують інші методи променевої діагностики – КТ, МРТ, а також лапароскопію.
- Інвазивним, але у деяких випадках незамінним, є метод пункційної біопсії печінки з гістологічним дослідженням.

Діагностичний процес при захворюваннях печінки можна умовно розділити на три етапи:

Перший етап – встановлення наявності ушкодження печінки. Лабораторні методи діагностики тут відіграють роль відсіювальних тестів та включають біохімічні й інструментальні методи дослідження. На цьому етапі проводять визначення таких *біохімічних показників*:

- білірубін сироватки крові;
- АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза;
- загальний білок і білкові фракції;
- тимолова проба;
- протромбіновий час.

Якщо результати перелічених тестів неоднозначні або не містять змін, доцільно застосувати одну з проб із навантаженням або інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження, сцинтиграфія печінки та ін.). Відсіювальні інструментальні методи дозволяють виявити вогнищеві ураження печінки (первинний і метастатичний рак, ехінококоз, абсцес, доброякісну пухлину та ін.).

Другий етап – уточнення характеру вогнищового чи дифузного ураження печінки, тобто встановлення нозологічного діагнозу. Лабораторні методи діагностики тут відіграють селективну роль та включають як біохімічні, так і інструментальні дослідження. За наявності гіпербілірубінемії необхідно перш за все провести диференціальну діагностику жовтяниць. Із цією метою необхідно проаналізувати такі *біохімічні показники*:

- вільний та зв'язаний білірубін сироватки крові;
- білірубін та уробілін сечі;
- стеркобілін калу.

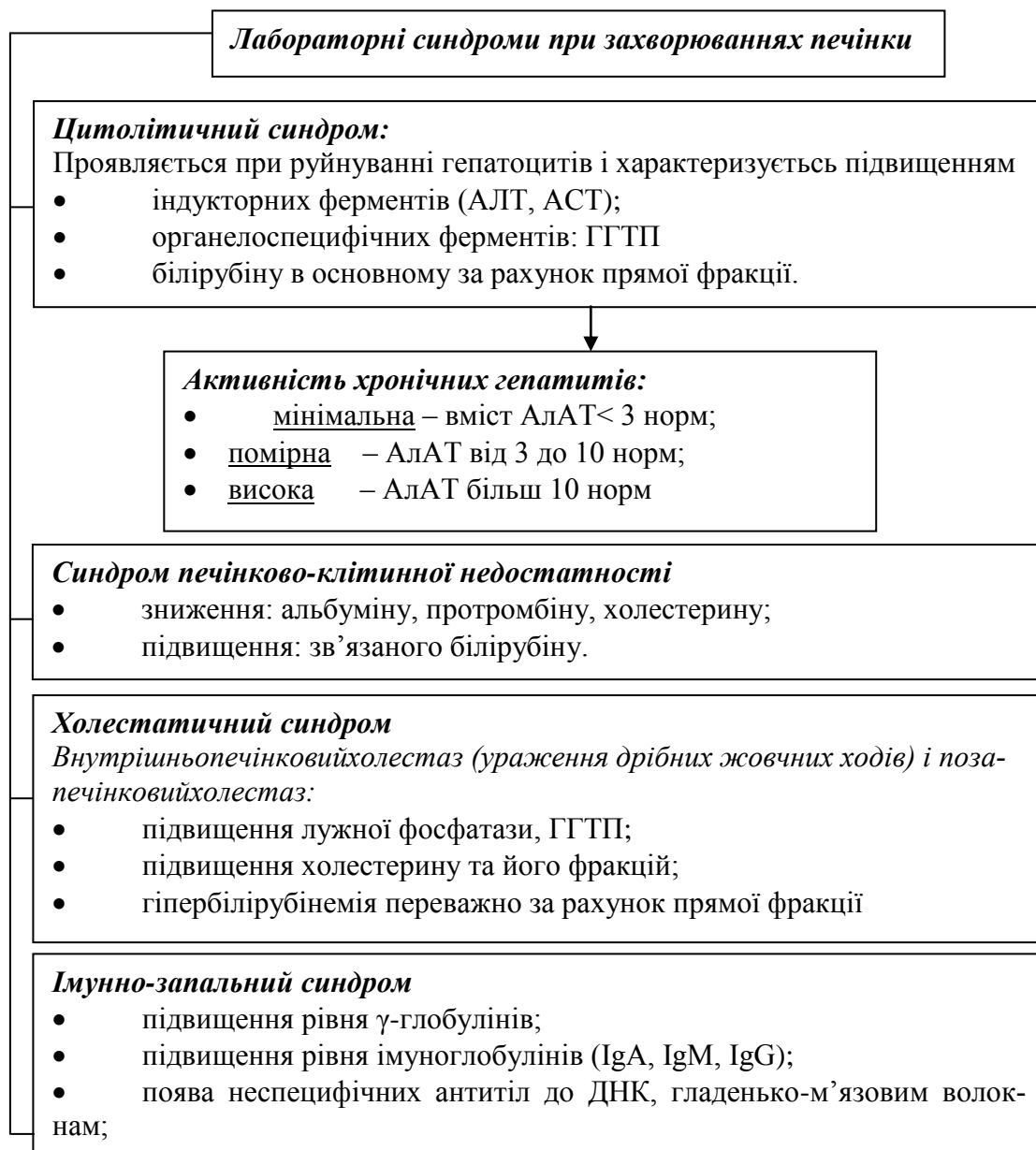
Якщо ж зміни показників пігментного обміну для диференційної діагностики паренхіматозної та обтураційної жовтяниць нечіткі (у разі наявності холестазу при цих жовтяницях), застосовують додатково ряд біохімічних тестів: ферменти, осадові проби, метаболіти ліпідного обміну та ін. Якщо ж біохімічні показники змінюються неоднозначно або невиразно, то використовують інструментальні методи діагностики (пункція печінки з подальшим вивченням морфології отриманого матеріалу).

Третій етап – деталізація діагнозу, тобто уточнення активності процесу, стадії захворювання, наявності ускладнень. На цьому етапі оцінюють характер і глибину порушень функцій печінки, ступінь печінково-клітинної недостатності, поширеність процесу, ступінь холестазу з використанням синдромної моделі змін біохімічних показників. Цей етап дозволяє найбільш повно встановити функціональні порушення та резерви печінки.

Своєчасно виконане повноцінне біохімічне обстеження є найбільш інформативним.

При *гострому та активному хронічному гепатитах* виражені цитолітичний і мезенхімально-запальний синдроми, індикатори холестазу на початку жовтяниці змінені помірно. За умов *холестатичної жовтяниці*, що викликана лікарськими препаратами, як правило, із самого початку досить чітко проявляється холестатичний і цитолітичний синдроми, тоді як мезенхімально-запальний виражений слабо. На початку *обтураційної жовтяниці* цитолітичний синдром незначний, ознаки ж мезенхімально-запального – відсутні, провідним є холестатичний синдром.

Трактування печінкових проб



Лабораторний **синдром цитолізу** констатують за наявності: підвищення активності індикаторних ферментів: АЛТ, АСТ; гіпербілірубінемії за рахунок кон'югованої форми білірубину.

Амінотрансферази каталізують процеси трансамінування амінокислот, вони наявні у всіх органів і тканин. **NB!** Підвищення активності трансаміназ не є високоспецифічною лабораторною ознакою патології печінки.

АлАТ у високих концентраціях присутній в клітинах печінки і меншою мірою в скелетних м'язах, нирках і серці. Найзначніше підвищення активності АлАТ найбільш часто відзначається при гострих захворюваннях печінки і жовчних шляхів. Активність АлАТ різко підвищується у хворих на гострі вірусні гепатити в ранні терміни хвороби: приблизно у 50% хворих вона збільшується за 5 днів до появи жовтяниці та гепатомегалії, у 90% хворих - за 2 дні до появи цих симптомів.

АсАТ у високих концентраціях присутній в клітинах серцевої і скелетних м'язів, печінки, нирках, підшлунковій залозі та еритроцитах. Ураження будь-якого з цих органів і тканин може призвести до істотного підвищення АсАТ в сироватці крові. Найбільш різкі зміни активності АсАТ спостерігаються при ураженні серцевого м'яза. Так, при інфаркті міокарда активність АсАТ в сироватці крові може підвищуватися в 4-5 разів. Значне підвищення активності ферменту має місце при гострому вірусному і токсичних гепатитах. Помірне підвищення може мати місце при цирозі печінки (в 2-3 рази), механічній жовтяниці, метастазах пухлин в печінку. Зниження активності АсАТ має місце при недостатності піридоксину (вітаміну В6), при нирковій недостатності, вагітності.

Для лабораторного **синдрому холестазу** характерні зміни таких біохімічних показників:

- підвищення активності екскреторних ферментів: ГГТП; ЛФ
- гіперхолестеролемія, підвищення ЛПНЩ;
- гіпербілірубінемія за рахунок зв'язаної фракції білірубіну;
- зменшення концентрації альбуміну та помірне збільшення вмісту α_2 -, β - та γ -глобулінів у сироватці крові.

Співвідношення ГГТП/АСТ дозволяє більш достовірно розрізнити обтураційну та паренхіматозну жовтяниці.

ГГТП в організмі людини бере участь у метаболізмі глутатіону, який грає важливу роль у багатьох обмінних процесах. Тест на активність цього ферменту відрізняється *більшою чутливістю*, ніж тести на АЛАТ, АсАТ та ЛФ. Активність ГГТП у сироватці крові підвищується при патології печінки і жовчних шляхів *будь-якого генезу*, і, навпаки, при нормальній активності ферменту ймовірність захворювання печінки дуже мала. Істотне збільшення активності ГГТП спостерігається при холестазі, і лише незначне - при пошкодженні паренхіми печінки (некрозі гепатоцитів). Досить важливою сферою застосування тесту є діагностика *метастазування в печінку*, адже при цьому активність ГГТП значно підвищена (у 12 і більше разів) у 100% пацієнтів. Визначення активності ГГТП використовується для діагностики алкогольного ураження (алкоголь посилює продукцію ферменту та сприяє його вивільненню). **NB!** Однак, підвищення активності ГГТП *не є високоспецифічною ознакою патології печінки*. У 100% хворих на гострий панкреатит рівень ГГТП перевищує нормальні значення в 10-20 разів. Крім того, можливе зростання вмісту ферменту у сироватці при інфаркті міокарда, травмах головного мозку, гломеруло- та пієлонефритах. При ураженнях нирок активність ферменту у сечі істотно зростає у сечі, що дозволяє діагностувати початкові стадії пошкодження проксимальних каналців.

Фермент **ЛФ** широко поширений в тканинах людини, особливо в слизовій оболонці кишечника, остеобластах, стінках жовчних протоків печінки, плаценті й лактуючій молочній залозі. Ензим розташований на клітинній мембрані і бере участь у транспорті фосфору. Традиційно вважається маркером холестазу, а також паренхіматозного ураження печінки. **NB!** Проте необ-

хідно пам'ятати, що в організмі ЛФ представлена кількома ізоферментами: печінковий (2 ізоферменти), кишковий, плацентарний, кістковий. Тому, існує низка непечінкових причин зміни загальної активності ензиму в сироватці крові: вагітність, остеопороз, рахіт, травми кісток, патологія кишечника тощо.

Для лабораторної діагностики **синдрому гепатодепресії** (або **печінково-клітинної недостатності**) використовують зміни таких біохімічних показників, як:

- кількісні зміни рівня глюкози крові;
- зменшення вмісту загального білка, особливо альбуміну;
- гіпохолестеролемія;
- зниження синтезу II, V, VII факторів згортання крові – зміни коагулограми – протромбінового індексу та МНВ;
- гіпербілірубінемія за рахунок вільної фракції білірубіну.

Для лабораторної діагностики **синдрому запалення** використовують зміни таких біохімічних показників, як:

- гіперпротеїнемія за рахунок збільшення головним чином частки γ -глобулінів;
- підвищення величин імуноглобулінів, особливо IgG, IgM, IgA;
- зміна білково-осадових проб (тимолової та інших);
- поява неспецифічних антинуклеарних антитіл (ANA), антитіл до гладеньком'язових волокон (SMA), мітохондрій (AMA), мікросом (анти-LKM1), антитіла до розчинного печінкового і печінково-панкреатичного антигену (анти-SLA і анти-LP).

Подібно до всіх осадових тестів **тимолова проба** є неспецифічної реакцією, яка свідчить про диспротеїнемію. У нормі білки крові знаходяться в стані високої стійкості. При зміні співвідношення фракцій альбумінів і глобулінів колоїдна стійкість білків зменшується. Чим вона нижча, тим більшою мірою білки преципітують і випадають в осад при додаванні тимолового реактиву. Незважаючи на невисоку специфічність, тимолова проба вважається інформативною для діагностики, в першу чергу, *гострого гепатиту А*. Проба позитивна в 90-100% випадків при вірусному гепатиті у переджовтяничній стадії, при безжовтяничній формі захворювання, а також при токсичному гепатиті, постнекротичному цирозі печінки, колагенозах, малярії, вірусних інфекціях. При *механічній жовтяниці* проба негативна, що має важливе диференційно-діагностичне значення у поєднанні з іншими лабораторними ознаками.

Визначення антитіл має значення для діагностики **аутоімунного гепатиту**. У структурі хронічних гепатитів в гастроентерології на частку аутоімунного ураження печінки доводиться 10-20% випадків у дорослих і 2% – у дітей. В залежності від виду антитіл розрізняють аутоімунний гепатит I (анти-ANA, анти-SMA позитивний), II (анти-LKM-I позитивний) і III (анти-SLA позитивний) типів. Взагалі, *лабораторними ознаками аутоімунного гепатиту* є підвищення рівня γ -глобулінів та IgG (в 1,5 і більше рази); значне підвищення

активності АсАТ, АлАТ; відсутність маркерів вірусних гепатитів; титри антитіл (SMA, ANA і LKM-1) для дорослих вище 1:80, для дітей вище 1: 20.

Для уточнення етіології гепатиту незамінними є серологічні дослідження та метод полімеразної ланцюгової реакції.

Специфічні маркери вірусних захворювань печінки

- о Гепатит А – антитіла (IgM і IgG), РНК НА.
- о Гепатит В – антигенні (HBsAg і HbeAg), серологічні (anti-HBs, anti-HBc, anti-Hbe, anti-HBc-IgM), генетичні HBV-DNA
- о Гепатит D – HDAg, антитіла (IgM і IgG), РНК HC.
- о Гепатит С – серологічні (анти-HCV, анти-HCV-IgM), генетичні HCV-RNA.
- о Гепатит Е – антитіла (IgM, IgG), РНК HE.
- о Гепатит G – РНК HG.

Необхідно диференціювати антитіла за класами імуноглобулінів. Наявність антитіл класу IgM вказує на *гострий гепатит* або *загострення хронічного*. Специфічним індикатором періоду реконвалесценції та хронічної форми гепатиту є противірусні антитіла класу IgG, але вони також можуть виявлятися у здорових осіб, які в минулому перенесли гострий вірусний гепатит або були щеплені (так звані *анамнестичні антитіла*).

Результати серологічного дослідження: наявність маркерів вірусу (його антигенів чи антитіл до них) у сироватці крові або біоптаті печінки хворого, виявлених ІФА. При гепатиті В - HBsAg, HBeAg, HBcAg (лише в гепатоцитах), антитіл до них; наявність антитіл класу IgM вказує на *гострий гепатит* або *загострення хронічного*; при гепатиті D - HDVAg та анти-HDV IgM і IgG, етіологічним підтвердженням коінфекції є одночасне виявлення в сироватці крові маркерів активної реплікації вірусів (HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV, РНК HDV, анти-HDV IgM); при суперінфекції HDV в більшості хворих виявляють ознаки реплікації HDV за відсутності реплікації HBV; при ХГВ+D анти-HDV IgG і анти-HBc IgG виявляють постійно; при гострому гепатиті С знаходять анти-HCV coreIgM і анти-HCV core IgG за відсутності анти-HCV NS4, які вказують на хронічний процес, виявляють також антитіла до інших структурних і неструктурних HCV.

Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) дає змогу виявити наявність ДНК чи РНК вірусів гепатитів у крові, що свідчить про їх реплікацію, і навіть визначити їх кількість (так зване «вірусне навантаження»). Метод ПЛР надзвичайно чутливий. Як показали дослідження, у 15% хворих на гепатит В і 20% - на гепатит С, в яких не було серологічних маркерів вірусних гепатитів, за допомогою ПЛР вдалось виявити генетичний матеріал HBV і HCV.

Для верифікації діагнозу вірусних гепатитів необхідно з розумінням трактувати отримані результати виявлення тих чи інших маркерів вірусу гепатиту.

Діагностичну цінність має розрахунок співвідношення маркерів ураження печінки.

Співвідношення ферментів печінки

Назва співвідношення чи коефіцієнта	Показник
<i>АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Ріміса)</i>	
Запальний тип: АсАТ < АлАТ	<1
Некротичний тип: АсАТ > АлАТ	>1
- при алкогольному ураженні чи злоякісних захворюваннях печінки	>2
<i>ГГТП/АсАТ</i>	
Гострий вірусний гепатит	<1
Токсичний гепатит. Хронічний гепатит низької активності	<2
Хронічний гепатит. Гострий алкогольний гепатит. Цироз печінки	2-3
Алкогольний цироз. Гостра обтураційна жовтяниця	3-6
Біліарний цироз. Хронічна обтураційна жовтяниця	>6
Рак печінки/ метастази в печінку	>12

Диференційна діагностика жовтяниць

Незамінною є лабораторні тести при диференційній діагностиці жовтяниць. За механізмом розвитку жовтяниці розділяють над печінкові (або гемолітичні), печінкові (паренхіматозні) та підпечінкові (або механічні, обструктивні).

Лабораторними ознаками **надпечінкової жовтяниці**, причиною якої найчастіше є гемоліз, є помірне підвищення рівні загального білірубину, переважно за рахунок непрямого без появи жовчних пігментів у сечі (білірубін пов'язаний з альбуміном та не проходить через нирковий фільтр), часто поряд з проявами гемолітичної анемії (нормохромна нормоцитарна гіперрегенераторна з гемоглобінурією або без неї); активність ферментів АлАТ і АсАТ при цьому залишається нормальною або підвищується незначно (не відповідає ступеню зростання некон'югованого білірубину); ознак синдрому холестазу немає - активність ЛФ нормальна, можливе лише незначне підвищення ГГТП (переважно за рахунок виходу з еритроцитів).

За наявності **паренхіматозної гіпербілірубінемії** з ураженням гепатоцитів превалює *синдром цитолізу*: білірубін підвищений за рахунок обох

фракцій з незначним переважанням однієї з них (в залежності від етіології); зростає активність АлАТ та АсАТ, ГГТП, можливе незначне підвищення ЛФ (активність не досягає рівнів, які притаманні синдрому холестазу). Іноді визначаються ознаки синдрому запалення з підвищенням γ -глобулінів, імуноглобулінів, змінами білково-осадових проб.

Окрім ушкодження гепатоцитів, причинами гіпербілірубінемії можуть бути *спадкові порушення кон'югації та екскреції білірубину* (синдром Жильбера та інші). У таких пацієнтів синдром цитолізу не виявляється або невиражений. Для уточнення діагнозу необхідно провести додаткові тести, вибір яких залежить від конкретної клінічної ситуації.

Підпечінкова жовтяниця супроводжується переважанням *синдрому холестазу*: поряд з підвищенням загального білірубину за рахунок прямої фракції та появою жовчних пігментів у сечі (вони вільно проходять через нирковий фільтр) спостерігається значне зростання активності ГГТП, ЛФ, холестерину в сироватці крові.

Діагностика фіброзу печінки

Останнім часом стали застосовуватися неінвазивні методи діагностики **фіброзу печінки** (по аналізах крові, за допомогою апарату Fibroscan та з використанням дихальних тестів з C^{13} -метацетином (C^{13} -МДТ) та C^{13} -амінопірином). Найпростіші тести для діагностики цирозу не вимагають складних підрахунків – наприклад, альбумін менше 35 г/л, тромбоцити менше за 140 Г/л, співвідношення АСТ/АЛТ більше 1 (для гепатиту С). Проте, такі прості тести *не завжди володіють високою чутливістю*, можливий помилковий результат. Тому, бажано використовувати тести по спеціально розроблених формулах (Forns, FibroTest FIB-4, FibroIndex та ін.). Для отримання точних результатів потрібно виключити прийом ліків, які можуть впливати на лабораторні показники. Дані тести разом з результатами інших неінвазивних методів досліджень (дихальні тести) у багатьох випадках дають можливість обійтися без біопсії. Потрібно використовувати декілька тестів, щоб підвищити вірогідність точного визначення стадії захворювання. Тобто, наприклад, якщо дихальний тест і всі тести по аналізах крові надають незначну вірогідність вираженого фіброзу, біопсії можна уникнути. Проте, слід пам'ятати, що *достовірність тестів по аналізах крові значно нижче за достовірність біопсії*. **NB!** Якщо результати значень того або іншого тесту не потрапляє в заданий діапазон, висновки про ступінь фіброзу зробити не можна – для уточнення потрібна біопсія печінки. Результати тестів повинні інтерпретуватися у поєднанні з іншими лабораторно-інструментальними методами підтвердження діагнозу у кожного конкретного пацієнта.

1. Тест Forns. У формулі використовуються наступні параметри: холестерин, тромбоцити, ГГТП) вік. Значення менше 4,2 відповідає відсутності фіброзу з вірогідністю до 96%.

2. Тест FibroIndex. Використовуються наступні параметри: тромбоцити, АСТ, γ -глобулін. Якщо значення менше 1,25, то вірогідність відсутності фіб-

розу близько 87%. При значенні 2,25 вірогідність фіброзу складає близько 90%.

3. Тест FIB-4. Використовуються показники: вік, АСТ, АЛТ, тромбоцити.

4. Тест APRI. Використовуються тільки два параметри – АСТ і кількість тромбоцитів. Якщо значення більше 1,0, то вірогідність наявності фіброзу велика, якщо менше 0,5 – мала.

5. Тест HALT-C. Оцінюється вірогідність вже сформованого цирозу печінки. Використовуються наступні параметри: тромбоцити, АСТ, АЛТ, протромбіновий час (МНО). Тест базується на тому, що прогресування фіброзу і збільшення портального тиску пов'язані із зниженням синтезу тромбопоетину гепатоцитами, підвищенням секвеструванням тромбоцитів у селезінці та зниженням кліренсу АСТ.

6. Тест MDA. Використовуються наступні параметри: альбумін, тромбоцити, лужна фосфатаза (ЛФ), АЛТ, АСТ.

7. Тест GUCI. Визначаються: протромбіновий час (МНО), тромбоцити, АСТ.

8. Тест FPI. Дозволяє оцінити вірогідність вираженого фіброзу. Особливістю тесту є використання у формулі індексу інсулінорезистентності НОМА-IR. Нормальним вважається показник НОМА-IR нижче двох (по деяким даним, нижче трьох). Підвищення значення цього індексу корелює з більш вираженим ураженням печінки.

Захворювання підшлункової залози

Гострий панкреатит – гостра запальна деструкція підшлункової залози з можливим розвитком панкреонекрозу та перитоніту.

В основі патогенезу гострого панкреатиту лежить пошкодження підшлункової залози власними ферментами і розвиток синдрому системної запальної відповіді. Основними етілогічними чинниками є алкоголь та ЖКХ.

Клінічними ознаками гострого панкреатиту є раптовий біль у животі оперізуючого характеру значної інтенсивності, що супроводжується блювотою, яка не приносить полегшення, вимушене положення пацієнта, різке здуття живота, затримка дефекації і газів, тобто явища гострої паралітичної кишкової непрохідності. Згодом приєднуються симптоми подразнення очеревини. Можливий розвиток шоку. У патогенезі гострого панкреатиту на тлі *масивної ферментемії* часто відбувається порушення білкового складу плазми, внаслідок чого, зокрема, змінюється баланс у системі згортання/антикоагуляції/фібринолізу з розвитком геморагічний ускладнень.

Класифікація:

За морфологією:

- набряковий;
- некротичний (панкреонекроз);
- гнійний.

За ступенем важкості:

- легкий;
- середньої важкості;
- важкий;
- вкрай важкий (блискавичний).

За клінічним перебігом:

- регресуючий;
- прогресуючий;
- рецидивний.

За наявністю ускладнень:

- місцеві (ускладнення з боку самої залози);
- внутрішньочеревні;
- позачеревинні.

Хронічний панкреатит – поліетіологічне захворювання з фазово-прогресуючим перебігом, осередковими чи дифузно-дегенеративними, деструктивними змінами ацинарної тканини з невинним порушенням екзокринної та ендокринної функцій.

Клінічні прояви загострення хронічного панкреатиту часто нагадують симптоми гострого. Деякі пацієнти страждають від постійного болю в животі. У незначній частини хворих перебіг захворювання довгий час безсимптомний, тому патологія маніфестує ознаками порушення екзокринної функції підшлункової залози (порушення травлення внаслідок недостатності панкреатичних ферментів) та/або панкреатогенним цукровим діабетом (внаслідок деструкції панкреатичних островків та інсулінової недостатності).

Класифікація:

За походженням:

- алкогольний
- метаболічний
- спадковий та ін.

За морфологією:

- паренхіматозний
- кальцифікуючий,
- обструктивний,
- інфільтративно-фіброзний,
- індуративний (фіброзно-склеротичний)

За перебігом та фазою:

- рецидивуючий
- фаза загострення
- фаза ремісії

За лабораторними особливостями:

- гіперферментний,
- гіпоферментний,

За характером функціональних порушень:

- зі збереженою зовнішньосекреторною функцією

- зі зниженою зовнішньосекреторною функцією
- зі зниженою інкреторною функцією (з панкреатогенним діабетом).

Методи діагностики панкреатитів

Лабораторні методи

- Загальний аналіз крові (для оцінки виразності запальної відповіді);
- Визначення рівня амілази та/або ліпази, еластази-1 сироватки (*основа лабораторного діагнозу гострого панкреатиту*, при хронічному перебігу значення сироваткової активності ферментів незначна);
- Глюкоза крові (виявлення порушень вуглеводного обміну як маркеру порушення інкреторної функції залози);
- Інсулін та С-пептид (за показами для оцінки гормональної функції підшлункової залози);
- Протеїнограма (для оцінки характеру запалення та порушень білкового обміну внаслідок зовнішньосекреторної недостатності залози);
- АЛТ, АСТ (маркери супутнього цитолізу гепатоцитів);
- Білірубін та його фракції,
- Лужна фосфатаза (для виявлення синдрому холестазу внаслідок ускладнень панкреатиту – порушення відтоку жовчі або виявлення біліарної етіології панкреатиту);
- Коагулограма (для діагностики порушень в системі згортання при ферментемії);
- Ліпидограма (для оцінки ліпідного обміну, виявлення синдрому холестазу);
- Копрограма (для оцінки панкреатогенних порушень травлення та всмоктування);
- Визначення еластази-1 (або ліпази) у калі (для діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози).

Інструментальні методи:

- УЗД підшлункової залози. За показами використовують інші методи променевої діагностики – КТ, МРТ, ЕРХПГ, а також лапароскопію.
- Інвазивним, але у деяких випадках незамінним, є метод біопсії печінки з гістологічним дослідженням.

В Україні спостерігається гіпердіагностика хронічних панкреатитів внаслідок недостатнього врахування всіх необхідних критеріїв постановки діагнозу (клінічних, анамнестичних, морфологічних, лабораторних).

Лабораторні дослідження у хворих з патологією підшлункової залози мають значення у верифікації діагнозу, диференційній діагностиці, оцінці виразності захворювання та прогнозу, виявленні ускладнень.

Перебіг панкреатичної патології супроводжується розвитком багатьох порушень, які можна об'єднати у наступні синдроми: *синдром системної запальної відповіді, синдром ферментемії* з можливими вторинними *тромбогеморагічними порушеннями, синдром зовнішньосекреторної недостатності, синдром інкреторної дисфункції*.

Синдром системної запальної відповіді спостерігається у пацієнтів з симптоми *гострого панкреатиту*: діагностичне значення мають зміни показників **білої крові**. Частіше у хворих відмічається нейтрофільний помірний лейкоцитоз (до 10 Г/л). Гіперлейкоцитоз, як правило, свідчить про важкий перебіг і розвиток гнійно-септичних ускладнень. У 70-80% хворих відмічається відносна лімфоцитопенія. Лейкоцитоз із лімфоцитопенією при гострому панкреатиті описують як симптом Герфорта. У 60-70% хворих спостерігається еозинопенія й анеозинофілія.

У хворих з *загостренням хронічного панкреатиту* зміни у загальному аналізі крові неспецифічні та не мають самостійного діагностичного значення. В той же час, *прогресування зовнішньосекреторної недостатності* супроводжується порушенням травлення усіх харчових сполук, зокрема білків, що в подальшому відбивається на нутритивному статусі пацієнта. Тому одним з проявів синдрому панкреатичної недостатності, окрім зниження рівня загального білка та альбумінів, може бути абсолютна лімфопенія – показник значного від'ємного білкового балансу (аналогічні зміни характерні для тривалого голодування).

Синдром ферментемії, який полягає у підвищенні активності панкреатичних ферментів у сироватці крові внаслідок деструкції клітин підшлункової залози, також має велике значення для діагностики *гострого панкреатиту*. У структуру цього синдрому входять **гіперамілаземія** (та пов'язане з нею підвищення діастази сечі), **гіперліпаземія, гіпереластаземія**.

Альфа-амілаза – секреторний фермент, який каталізує гідроліз полісахаридів до простих моно- та дисахаридів. У фізіологічних умовах амілаза сироватки складається на 40% із панкреатичної і на 60% із слинної амілази. Обидва ізоферменти фільтруються в нирках і екскретуються із сечею. Підвищення активності альфа-амілази сироватки в 2 і більше разів повинно розцінюватися як симптом ураження підшлункової залози. При гострому панкреатиті активність амілази крові та сечі збільшується в 10-30 разів, наростає на початку захворювання, нормалізується на 2-6-й день. Проте, рівень сироватковою амілази не корелює з тяжкістю панкреатиту. Діагностична чутливість визначення амілази в сироватці крові для гострого панкреатиту становить 95%, а специфічність – 88%. Для підвищення інформативності результатів корисним є поєднання визначення активності амілази крові й сечі з паралельною оцінкою концентрації креатиніну в сечі й сироватці крові з розрахунком амілазо-креатинінового кліренсу за формулою:

$$\frac{AC * KpK * 100\%}{KpC * AK},$$

де AC – активність альфа-амілази сечі; KpK – рівень креатиніну в сироватці

крові; КрС – вміст креатиніну в сечі; АК – активність альфа-амілази сироватки крові.

У нормі індекс не вищий 4%. Величина його понад 6% свідчить про наявність панкреатиту.

При хронічному панкреатиті чутливість сироваткової амілази низька – від 40 до 75-85%.

NB! Підвищення альфа-амілази не є суворо специфічним для ураження підшлункової залози. Аналогічні зміни можливі при пошкодженні слинних залоз, нирковій недостатності (або через низьку екскрецію ферменту внаслідок агрегації з сироватковими білками), паркінсонізмі, раку легень, інфаркті міокарду, діабетичному кетоацидозі. Проте це збільшення не буває значним.

Ліпаза – фермент, що каталізує розщеплення тригліцеридів на гліцерол і вищі жирні кислоти. Панкреатична ліпаза виконує головну роль у перетравлюванні жирів. Підвищення рівня ліпази в крові при гострому панкреатиті відбувається паралельно зростанню й нормалізації активності альфа-амілази. Прогноз захворювання є поганим, якщо рівень ліпази підвищується в 10 разів і більше й не знижується до 3-кратного перевищення нормі найближчих декількох днів. Діагностична чутливість для гострого панкреатиту становить 86%, а специфічність – 99%. На відміну від амілази, активність панкреатичної ліпази не підвищується при патології слинних залоз, легень, яєчників.

Еластаза-1 (панкреатична) є протеолітичним ферментом, яка виділяється в просвіт дванадцятипалої кишки у вигляді попередника – проеластази, яка активується трипсином. Еластаза *абсолютно специфічна* для підшлункової залози і не визначається ні в яких інших органах або тканинах. Подібно до інших ферментів активність сироваткової еластази-1 починає зростати вже через 6 годин від початку гострого панкреатиту, але залишається підвищеною довше – 3-5, а іноді до 10 днів.

NB! На відміну від гострого при хронічному панкреатиті рідко спостерігається підвищення рівня ферментів в крові або сечі (іноді воно минує та незначне), тому якщо це відбувається, можна підозрювати формування псевдокист або панкреатичного асцити. Крім того, стійке підвищення амілази вимагає пошуку інших причин даного виду ферментемії.

Синдром зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності виникає у хворих з тривалим перебігом хронічного або рецидивами гострого панкреатиту з деструкцією паренхіми органу. Порушується перетравлювання, в першу чергу, жирів, що можна виявити за результатами копрологічного дослідження: характерна панкреатогенна стеаторея з великою кількістю нейтральних жирів у калі (див. докладно алгоритм копрологічного дослідження), пізніше виявляється креаторея та амілорея.

Лабораторним непрямым методом діагностики є також визначення **фекальної еластази-1**. Необхідно зазначити, що чутливість даного тесту при легкій формі недостатності низька, при середньотяжкій та тяжкій – складає приблизно 80-90%. Крім того, дослідження не можна вважати абсолютно специфічним (показник становить 94%), що пов'язано з можливим знижен-

ням вмісту еластази-1 у калі за наявності інших порушень кишкового травлення, які супроводжуються діареєю. Додатковими змінами при недостатності підшлункової залози є *гіпопротеїнемія*, *порушення коагуляції крові* внаслідок зменшення всмоктування вітаміну К та зниженням синтезу факторів згортання в печінці, остеопороз з можливою *гіпокальціємією*.

Синдром **інкреторної дисфункції** діагностують згідно з алгоритмом, що існує для цукрового діабету. Особливістю порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з ендокринопатією на тлі панкреатиту є схильність до гіпоглікемічних станів, що пояснюється поєднаним зниженням інсуліну і глюкагону внаслідок деструкції не тільки бета-, але й альфа-клітин панкреатичних островків.

Захворювання кишечника

Захворювання кишечника розділяють на функціональні та органічні.

Синдром подразненого кишечника

Синдром подразненого кишечника (СПК) – функціональний кишковий розлад, який характеризується рецидивуючим абдомінальним болем та/або дискомфортом в животі, що триває не менш 3 днів на місяць з останні 3 місяці та асоціюється з порушенням частоти дефекацій та/або характеру стільця.

У розвитку розладу велике значення має спадкова схильність та психоемоційні чинники. Існують чіткі критерії діагностики СПК, при наявності яких, за умові відсутності «симптомів тривоги», значно зменшується перелік станів, які повинні бути виключені за наявності кишкової диспепсії. *Передтестова ймовірність* лактазної недостатності, коліту, колоректального раку, дисфункції щитовидної залози у пацієнтів з критеріями СПК не перевищує аналогічну у загальній популяції. З урахуванням цих даних, рутинне проведення УЗД, ендоскопічного дослідження або іригоскопії, дослідження функції щитовидної залози, аналіз калу на гельмінтів та паразитів, а також діагностика інтолерантності до лактози є недоцільним за відсутності клінічно обґрунтованої підозри на ці порушення.

Методи діагностики

Обов'язкові лабораторні дослідження:

- Клінічний аналіз крові (для оцінки можливих тривожних знаків);
- С-реактивний білок (для диференційної діагностики функціональних та органічних запальних розладів);
- Аналіз калу на приховану кров (для скринінгу можливих органічних уражень).
- Копрограма (для скринінгу можливих порушень травлення);
- Скринінг целиакії.
- Додатковим тестом може бути *кальпротектин калу* (див. нижче), який дозволяє з високою ймовірністю диференціювати органічні та функціональні порушення кишечника.

- За наявності симптомів тривоги діагностику слід проводити згідно з алгоритмами щодо захворювань з геморагічною діареєю.

Целиакія

Целиакія (хвороба Гі-Гертера–Гейбнера, глютеніна ентеропатія, глютен-чутлива ентеропатія, глютеніна хвороба, целиакія-спру, ідіопатична стеаторея, нетропічна спру) - хронічна генетично детермінована аутоімунна Т-клітинно опосередкована ентеропатія, яка характеризується стійкою непереносимістю специфічних білків ендосперма зернини деяких злаків із розвитком вторинної гіперрегенераторної атрофії слизової оболонки тонкої кишки та пов'язаного з нею синдрому мальабсорбції. Особливістю захворювання є можливість зворотного розвитку за умови елімінації з раціону харчування злаків з високим вмістом глютену.

Якщо до недавнього часу целиакія вважалася захворюванням, яке рідко зустрічається, то сьогодні точно відомо, що таке уявлення про це захворювання хибне. Упровадження в медичну практику скринінгових серологічних методів діагностики показало, що поширеність глютенінової ентеропатії серед дорослого населення в більшості країн світу нині складає від 1:100 до 1:300 або коливається в межах 0,5–1 % у загальній популяції населення планети. Складність діагностики та відсутність настороженості пов'язано з тим, що 80-85% пацієнтів мають атиповий перебіг з переважанням позакишкових проявів захворювання, або взагалі не мають симптомів. Не виявлена своєчасно целиакія може стати причиною небезпечних для життя людини ускладнень, зокрема злоякісної лімфоми та аденокарциноми кишечника, гострих кишкових кровотеч.

*Стандартним лабораторним тестом для серологічного скринінгу целиакії визнано антитіла до тканинної трансглютамінази, чутливість (93-98,5 %) і специфічність (98-99 %) яких доволі високі. Новий перспективний діагностичний біомаркер целиакії - визначення в сироватці крові антитіл *IgA та IgG до дезамінованих пептидів гліадину в комбінації з тканинною трансглютаминазою людини класів IgA та IgG* одночасно (чутливість методу наближається до 100%). «Золотим стандартом» діагностики продовжує залишатись поєднання серологічних тестів з біопсією тонкої кишки.*

Хвороба Крона

Хвороба Крона – хронічне аутоімунне рецидивуюче захворювання, що характеризується трансмуральним гранульоматозним запаленням із сегментарним ураженням різних відділів травного тракту.

Основними клінічними признаками захворювання є рецидивуючий абдомінальний біль, порушення стільця з виділенням крові з калом.

Основою діагностики є контрастні рентгенологічні, лапароскопічні та гістологічні методи.

Виразковий коліт

Виразковий коліт – хронічне аутоімунне запальне захворювання нез'ясованого походження, яке клінічно характеризується рецидивуючим перебігом, з періодами кривавої діареї і патоморфологічно - дифузним запальним процесом у товстій кишці. Запалення має проксимальну поширеність від прямої кишки і обмежується колоректальною слизовою кишкою.

Основними клінічними проявами захворювання є діарея з домішками в калі крові, слизу, гною, а також абдомінальні болі спастичного характеру, пов'язані з дефекацією. Можливе погіршення загального стану пацієнта з лихоманкою, втратою маси тіла, анемією, розвитком внекишкових проявів: артриту, гепатиту, увеїту та інших. Ускладненнями захворювання є токсичний мегаколон з високим ризиком перфорації кишки, інфекційні запалення, сепсис.

Ендоскопічне обстеження з гістологічним дослідженням біоптатів товстої кишки – «золотий стандарт» діагностики виразкового коліту.

Особливості оцінки лабораторних показників при хворобах кишечника

➤ **Клінічний аналіз крові** – при загостренні можливий лейкоцитоз з зсувом ядерної формули нейтрофілів вліво, підвищення ШОЕ, анемія поєднаної етіології (залізодефіцит внаслідок епізодичних крововтрат, а також перерасподіл заліза внаслідок запалення; дефіцит вітамінів та мікроелементів на тлі мальабсорбції). За наявності функціональних порушень змін у загальному аналізі крові не знаходять.

➤ **Протеїнограма** – можливе зменшення рівня загального білку, зниження співвідношення альбумін/глобулін, зростання концентрації гамма-глобулінів, а також альфа-2-глобулінів за рахунок білків гострої фази запалення. Характерне підвищення С-реактивного білку як неспецифічного запального маркера. Для СПК зміни білкового складу сироватки крові не характерні.

➤ **Коагулограма** з оцінкою можливих порушень системи згортання крові.

➤ **Скринінг на кишкові інфекції** – повинен проводитися всім хворим з кровавою діареєю при первинній діагностиці.

➤ **Дослідження токсинів А та В *Cl. difficile*** після проведеного курсу антибіотикотерапії, перебування у стаціонарі, а також при тяжкому загостренні. Для виявлення інфекції у 90% випадків потрібно дослідити мінімум 4 зразка калу.

Cl. difficile – виключно анаеробна грампозитивна спороутворююча бактерія, яка входить до складу нормальної залишкової мікрофлори кишечника (0,01-0,001% всієї мікрофлори). Частота висівання *Cl.difficile* у здорових становить 0-3%. Виникнення псевдомембранозного коліту – тяжкого стану з високою летальністю – результат розвитку своєрідного «клостридіального» дисбактеріозу у хворих під впливом різних сприятливих чинників (найчастіше – лікування антибіотиками). Тяжкість ураження товстої кишки при псев-

домембранозному коліті пояснюється продукцією збудником екзотоксину, який впливає на слизову кишечника, викликаючи в ній глибокі зміни, аж до перфорації.

➤ **Копрограма, кал на приховану кров та кал на дисбіоз** – зміни відповідають тяжкості процесу з розвитком синдромів мальабсорбції, бродильної диспепсії тощо. Ймовірна стеаторея, позитивна проба Трибуле.

➤ Дослідження рівня **фекального кальпротектину** при первинній диференційній діагностиці з функціональними захворюваннями кишечника, а також для неінвазивної оцінки активності запального процесу на тлі лікування. За наявності СПК рівень фекального кальпротектину знаходиться в межах референтних значень. За наявності *органічного процесу* (виразковий коліт, хвороба Крона, пухлини кишечника) концентрація означеного маркеру підвищується.

Кальпротектин – кальцій-зв'язувальний білок, який вивільнюється переважно з нейтрофілів є надійним високочутливим та специфічним маркером запалення кишечника. Підвищення його рівня дозволяє диференціювати органічні та функціональні порушення.

β -дефензини є учасниками системи вродженого імунітету і антимікробної активності проти бактерій, грибків і деяких вірусів. Зниження β -дефензинів-2 спостерігається у пацієнтів з хворобою Крона, що відображає неповноцінність системи захисту у цих хворих. Тест використовується для диференціальної діагностики хвороби Крона і виразкового коліту.

Рентгенологічне дослідження шлунково-кишкового тракту (ірієографія), ендоскопічне обстеження (колоноскопія), морфологічне дослідження біоптатів кишечника, шлунку, 12-типалої кишки.

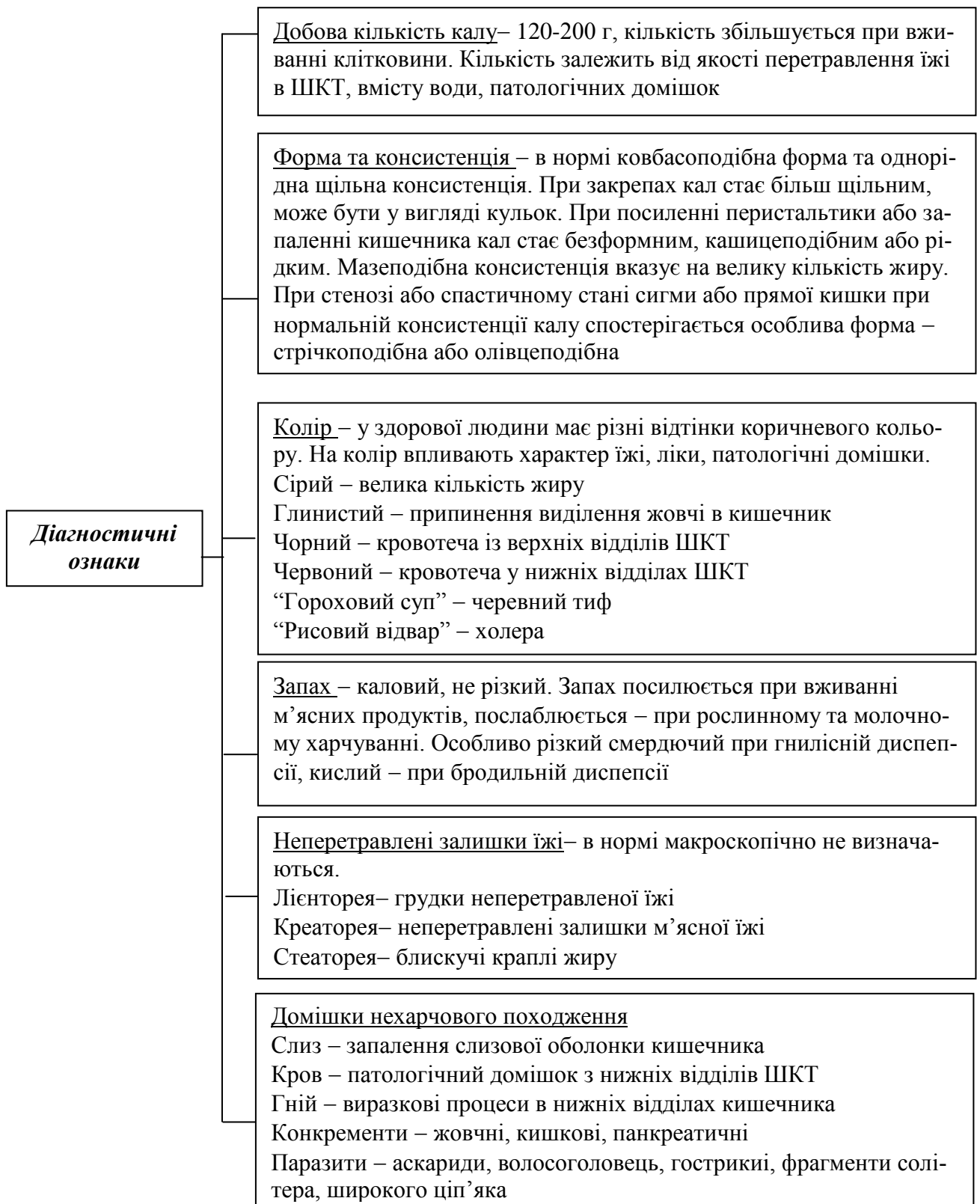
У диференційній діагностиці кишкових розладів особливе значення має копрологічне дослідження.

Порушення травлення за даними копрограми при *функціональних* захворювань має епізодичний та невиразний характер, проте зовнішній вигляд калових мас може змінюватися в залежності від порушень моторики та секреції (діарея або закріп).

Бристольська шкала форми калових мас

<i>Тип</i>	<i>Опис</i>
1	Окремі грудочки твердого калу на зразок горіхів
2	Сформована «ковбаска», що складається з окремих шматочків
3	Кал у вигляді «ковбаски», але з ребристою поверхнею
4	Кал у вигляді «ковбаски» або «змії», м'який гладенький
5	М'які маленькі грудки калу з чіткими краями (свідчить про легке проходження хімусу у кишечнику)
6	Нещільні частки калу з нерівними краями, кашкоподібні калові маси
7	Водянистий, без твердих часток, зовсім рідкий кал

Проведення зовнішнього огляду та оцінки випорожнень



Клінічна оцінка копрограми

Копрологічний синдром	Норма – реакція слабо-лужна М'язові волокна – ± змінені Нейтральний жир – - Жирні кислоти – ± Крохмаль – ±	Перетравлена клітковина – ± Сполучна тканина – - Слиз – - Стеркобілін– + Білірубін – -
	Гастрогенна диспепсія – реакція лужна М'язові волокна – ++ незмінені Нейтральний жир – - Жирні кислоти – ±	Крохмаль внутрішньоклітинний – + Перетравлена клітковина – ++ Сполучна тканина – ++ Слиз – -, Стеркобілін– + Білірубін – -
	Панкреатогенна диспепсія – реакція лужна М'язові волокна – +++ незмінені Нейтральний жир – +++ Жирні кислоти – ±	Крохмаль внутрішньо-, зовнішньоклітинний– ++ Перетравлена клітковина – ++ Сполучна тканина – - Слиз – -, Стеркобілін– + Білірубін – ±
	Гепатогенна диспепсія – реакція кисла М'язові волокна – ± Нейтральний жир – + Жирні кислоти – ++ Крохмаль – ±	Перетравлена клітковина – ± Сполучна тканина – - Слиз – - Стеркобілін– - Білірубін – -
	Порушення всмоктування – реакція кисла М'язові волокна – ++ змінені Нейтральний жир – ± Жирні кислоти – +++ Крохмаль позаклітинний – ++	Перетравлена клітковина – ++ Сполучна тканина – - Слиз – ++ (при ентеритах) Стеркобілін– + Білірубін – ±
	Кишкова диспепсія гнилісна – реакція різко лужна М'язові волокна – +++ незмін. Нейтральний жир – - Жирні кислоти – -	Крохмаль позаклітинний – + Перетравлена клітковина – + Сполучна тканина – - Слиз – -, Стеркобілін– + Білірубін – ±
	Кишкова диспепсія бродильна – реакція різко кисла М'язові волокна – ± Нейтральний жир – — Жирні кислоти – — Крохмаль позаклітинний – +++	Перетравлена клітковина – +++ Сполучна тканина – ± Слиз – — Стеркобілін– + Білірубін – +

Тестові завдання

1. Який з маркерів хронічного вірусного гепатиту В не визначається в крові?
 - A. HBsAg
 - B. HBeAg
 - C. HBcorAg
 - D. ДНК HB
 - E. анти-HBcor Ig.

2. У дитячій дошкільній установі спалах інфекційного гепатиту. Який біохімічний показник буде найінформативнішим у переджовтяничний період цієї патології?
 - A. Аналіз фракцій білірубіну в сироватці крові
 - B. Активність ЛФ у крові
 - C. Активність АлАТ у крові
 - D. Активність ЛДГ у крові
 - E. Аналіз білкових фракцій.

3. Хвора поступила в стаціонар з діагнозом: «паренхіматозний гепатит». Воцінціважкостіцьогозахворюванняінформативні усі перелічені дослідження, окрім:
 - A. Рівеньзагального білірубіну в сироватці
 - B. АктивністьГГТПу крові
 - C. Активністьамінотрансферазу крові
 - D. Кількість холестерину в крові
 - E. Рівень глюкози крові.

4. У пацієнта з жовтяницею спостерігається підвищення активності ферментів ГГТП >АлАТ>АсАТ у сироватці крові. Для якого патологічного стану найбільш характерні такі зміни?
 - A. Гемолітичної жовтяниці
 - B. СиндромаЖильбера
 - C. Алкогольного ураженняпечінки
 - D. Гострого вірусного гепатиту
 - E. Механічної жовтяниці.

5. У пацієнта діагноз «гострий вірусний гепатит». Як змінюється коефіцієнт АсАТ/АлАТ при даній патології?
 - A. Не змінюється
 - B. Знижується
 - C. Підвищується
 - D. Різко підвищується в десятки разів
 - E. Не визначається.

6. Хвора 35 років поступила в клініку з жовтушністю шкіри та склер. При лабораторному обстеженні в крові знайдено: загальний білірубін – 99,5 мкмоль/л, вільний білірубін – 60,4 мкмоль/л, АлАТ – 3,6 ммоль/(год·л), тимолова проба – 20 од. У сечі знайдений білірубін. Який діагноз можна припустити?

- A. Гемолітична жовтяниця
- B. Механічна жовтяниця
- C. Інфекційний гепатит, ускладнений обтураційною жовтяницею
- D. Цироз печінки
- E. Сепсис.

7. У хворого з жовтяницею спостерігається підвищення загальної кількості білірубіну сироватки крові за рахунок прямої його форми і жовчних кислот, у сечі визначається значна кількість білірубіну, уробілін і стеркобілін відсутні. Який вид жовтяниці у хворого?

- A. Обтураційна
- B. Гемолітична
- C. Надпечінкова
- D. Печінкова
- E. Печінкова з холестаазом.

8. Для синдрому запалення печінки характерні всі перелічені біохімічні тести, окрім:

- A. Підвищення значень тимолової проби
- B. Зростання концентрації імуноглобулінів
- C. Збільшення вмісту білків гострої фази
- D. Підвищення α -глобулінів
- E. Підвищення активності креатинфосфокінази.

9. Підвищення якого біохімічного показника спостерігається при цирозі печінки?

- A. Альбумін у крові.
- B. АсАТ.
- C. АлАТ.
- D. γ -глобуліни у крові.
- E. Протромбін.

10. Зазначте специфічний тест для гепатиту В:

- A. Визначення активності трансаміназ.
- B. Визначення активності кіслої фосфатази.
- C. Визначення активності ЛДГ.
- D. Імунохімічне визначення HBS-антигену.
- E. Визначення фракцій білірубіну.

11. Про наявність якого захворювання з перерахованих можуть свідчити наступні показники загального аналізу крові: Hb86 г/л, Ер. 2,8 Т/л, ЦП 1,02, Лейкоцити 4,1 Г/л, Е 1, П 3, С 51, Л 38, М 7, ШОЕ 22 мм/час?

- A. Пептична виразка, ускладнена кровотечею
- B. Аутоімунний гастрит
- C. Хімічний гастрит
- D. Хронічний панкреатит
- E. Хронічний коліт

12. З наявністю якого захворювання з перерахованих можуть асоціюватися наступні показники загального аналізу крові: Hb96 г/л, Ер. 3,1 Т/л, ЦП 0,9, Лейкоцити 10 Г/л, Е 1, П 5, С 55, Л 34, М 7, Тромбоцити 500 Г/л, ШОЕ 22 мм/час?

- A. Пептична виразка, ускладнена кровотечею
- B. Аутоімунний гастрит
- C. Хімічний гастрит
- D. Хронічний панкреатит
- E. Хронічний коліт.

13. З наявністю якого захворювання з перерахованих можуть асоціюватися наступні показники загального аналізу крові: Hb 96 г/л, Ер. 3,1 Т/л, ЦП 0,9, Лейкоцити 10 Г/л, Е 1, П 5, С 55, Л 34, М 7, Тромбоцити 500 Г/л, ШОЕ 22 мм/час?

- A. Пептична виразка, ускладнена кровотечею
- B. Аутоімунний гастрит
- C. Хімічний гастрит
- D. Хронічний панкреатит
- E. Хронічний коліт.

14. Який з перелічених лабораторний тестів можна використати для верифікації діагнозу аутоімунного гастриту?

- A. Антитіла до смугастих м'язів
- B. Антитіла до глютену
- C. Антитіла до транскобаламіну
- D. Антитіла до паріетальних клітин
- E. Антитіла до цианокобаламіну.

15. Який з перелічених лабораторний тестів можна використати для оцінки ефективності ерадикаційного лікування гастриту, асоційованого з *H.pylori*?

- A. Антигени *H. pylori* в калі
- B. Антитіла до *H. pylori* (IgG)
- C. Антитіла до *H. pylori* (IgM)
- D. Антитіла до *H. pylori* (IgA)

Е. Антигени Н. рyлогі в слині.

16. Який з перелічених лабораторний тестів можна використати для оцінки прогнозу при панкреонекрозі?

- А. Ліпаза сироватки
- В. Амілаза сироватки
- С. Еластаза-1 сироватки
- Д. Пепсин сироватки
- Е. Лужна фосфатаза сироватки

17. Вкажіть найбільш ранній маркер ураження підшлункової залози.

- А. Ліпаза сироватки
- В. Амілаза сироватки
- С. Еластаза-1 сироватки
- Д. Пепсин сироватки
- Е. Лужна фосфатаза сироватки

18. Вкажіть «золотий стандарт» верифікації синдрому зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності.

- А. Ліпаза калу
- В. Амілаза калу
- С. Еластаза-1 калу
- Д. Пепсин калу
- Е. Лейцинамінопептидаза калу.

19. Виберіть показник гнілосної диспепсії.

- А. Реакція кисла, м'язові волокна +++ незмін.
- В. Реакція лужна, крохмаль +++, клітковина +++
- С. Реакція лужна, м'язові волокна +++ незмін.
- Д. Реакція кисла, крохмаль +++, клітковина +++
- Е. Реакція лужна, крохмаль +++, клітковина +++, жирні кислоти +

20. Вкажіть ймовірні причини підвищення альфа-амілази крові

- А. Гострий панкреатит, сіалоаденіт
- В. Гострий панкреатит, гепатит
- С. Гострий панкреатит, холецистит
- Д. Гострий панкреатит, гломерулонефрит
- Е. Гострий панкреатит, серозний менінгіт.

Стандарти лабораторних досліджень та клінічна оцінка показників при онкологічних захворюваннях

Кожного року в Україні реєструються понад 150 тис. злоякісних захворювань. Найвищі показники поширеності за останні 5 років спостерігаються у південних, а також Кіровоградській і Полтавській областях. Майже 90 тисяч жителів України щорічно помирають від раку, при чому 35 відсотків померлих від раку - особи працездатного віку. Онкопатологія є причиною понад 15% усіх випадків смерті і поступається лише серцево-судинним захворюванням.

Метою профілактичного напрямку вітчизняної медицини є раннє виявлення злоякісних новоутворень. Розрізняють первинну профілактику - проведення широких оздоровчих заходів серед населення, вторинну - виявлення та лікування передракових захворювань, та третій вид профілактики - запобігання прогресуванню злоякісного новоутворення (розвитку рецидивів та метастазів). Успіх лікування раку можливий на ранніх стадіях захворювання.

Найбільшою проблемою в Україні продовжує залишатись незадовільна і несвоєчасна діагностика онкологічних захворювань.

У травні 2005 р. ВООЗ прийняла резолюцію «WHO Global Action Plan Against Cancer» з профілактики та контролю за онкологічними захворюваннями. У додатку до цієї резолюції «Національні програми боротьби проти раку: рекомендації щодо цілей, орієнтованих на кінцевий результат» наведено комплексну стратегію боротьби з онкологічними захворюваннями, яка містить 4 основні компоненти:

- профілактика (prevention);
- діагностика, скринінг та лікування (cure);
- догляд та надання паліативної допомоги (care);
- організаційні заходи (manage).

Пухлиною називають надлишкові патологічні розростання тканин, що складаються з якісно змінених, таких що втратили диференціацію клітин організму. З прийнятих у медицині термінів, що позначають пухлинний процес, найбільше часто вживаються наступні: тумор - tumores, новоутвір - neoplasma, бластома - blastomata, - остання найбільш повно відображає сутність процесу. Бластома походить від грецького дієслова бластонеїн - рости. По характеру й темпах росту пухлини поділяються на *доброякісні* й *злоякісні*.

Доброякісні пухлини ростуть повільно, можуть існувати роками, не збільшуючись. Вони оточені власною оболонкою. Під час росту, збільшуючись, пухлина відсуває навколишні тканини, не руйнуючи їх. Гістологічна будова пухлини незначно відрізняється від тканини, у якій вона розвивалася. Тому доброякісні пухлини носять назви власних тканин, із яких вони розвинулися, з додаванням суфікса "ома" від грецького терміна "онкома" (пухлина). Наприклад, пухлина з жирової тканини - ліпома, із сполучної - фіброма,

із м'язової - міома, із кісткової тканини - остеома і т.д. *Видалення доброякісної пухлини з її оболонкою веде до повного виліковування хворого.*

Злоякісні пухлини ростуть значно швидше. Оболонки не мають. Пухлинні клітини і їхні тяжі проникають у навколишні тканини (інфільтративний ріст), ушкоджуючи їх. Проростаючи лімфатичну або кровоносну судину, вони струменем крові чи лімфи можуть переноситися в лімфатичні вузли або віддалений орган і утворювати там вторинне вогнище пухлинного росту - метастаз. Гістологічна картина злоякісної пухлини значно відрізняється від тканини, із якої вона розвилася. Клітини її атипові, поліморфні, із великою кількістю мітозів. Характерною ознакою пухлинної тканини є анаплазія - повернення до більш примітивного типу. Морфологічно це проявляється втратою диференціації, функціонально - втратою специфічної функції.

Розрізняють злоякісні пухлини епітеліальної природи - **раки**, і такі що виникли з похідних мезенхіми - **саркоми**.

До 90% всіх злоякісних пухлин складають раки. Тому всі злоякісні утвори прийнято називати раковими, а заходи щодо боротьби зі злоякісними пухлинами - протираковими заходами.

Класифікація онкологічних захворювань

Недосконалість класифікацій, відсутність належної систематизації якісних і кількісних характеристик злоякісного росту спричиняють різночитання клінічних даних, пов'язані з відсутністю уніфікованих критеріїв.

Для того, щоб класифікація була доступною для розуміння усіма фахівцями, що беруть участь у діагностичному процесі, у ній повинна бути використані об'єктивна інформативна база морфологічних даних про анатомічне поширення ураження і загальноприйняті, лаконічні, інформативні термінологія і номенклатура. Цим вимогам відповідає класифікація злоякісних пухлин **TNM**, у появі якої велика роль належить Міжнародному протираковому союзу. Вона ґрунтується на детальному клінічному і, коли це можливо, гістологічному визначенні анатомічного поширення злоякісних пухлин. Те, що клінічна класифікація згодом може бути доповнена зведеннями, отриманими при патогістологічному дослідженні, і/чи даними хірургічного втручання, є найбільш важливою її особливістю, оскільки саме це є основою прогнозування хвороби.

Система TNM базується на трьох компонентах:

- **T** (tumor) - поширення первинної пухлини (T0, Tis, T1, T2, T3, T4)
- **N** (nodulus) - відсутність чи наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і ступінь ураження останніх (N0, N1, N2, N3, N4)
- **M** (metastasis) - відсутність чи наявність віддалених метастазів (M0, M1).

Остаточними, арбітражними критеріями агресивності пухлини є результати патоморфологічного дослідження гістологічного матеріалу, проведеного після хірургічного втручання, що оцінюють на підставі самостійної

патогістологічної класифікації **pTNM** (pT, pN, pM), передбаченої в рамках системи TNM. Символ pT відбиває глибину інвазії пухлини в шари органа чи тканини (шлунок, кишечник, стравохід, шкіра і т.д.), що встановлюють після хірургічного видалення препарату.

Уяву про ступінь диференціювання пухлини дає символ **G** (G1 - висока, G2 - середня, G3 - низька, G4 - недиференційована пухлина).

У 1997 р. вийшло у світ п'яте видання класифікації TNM, що одержало широке визнання в усьому світі і з успіхом використовується як у клінічній практиці, так і при проведенні наукових досліджень, у тому числі й в Україні, а в 2002 р. з'явилася TNM-6. У ній є ряд істотних особливостей і змін у порівнянні з попереднім виданням, що більше всього стосуються класифікації раку печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози, пухлин кісток, мезотеліоми плеври, злоякісної меланоми, метастазів у лімфатичні вузли при раку молочної залози. Для раку перерахованих нижче локалізацій структура і зміст усіх категорій TNM-6 відповідають наведеним у TNM-5: стравохід, тонка кишка, анальний канал, легеня, шкіра (крім віка, вульви, пенису), піхва, шийка матки, тіло матки, яєчник, фаллопієві труби, статевий член, яєчко, ниркова балія, сечоводи, сечовий міхур, уретра.

Великим прогресом є подальше впровадження в класифікацію TNM сучасних *маркерів пухлинного росту*. Так, якщо в TNM-5 при стадіюванні рака яєчника стали враховувати такі пухлинні маркери, як альфа-фетопротеїн, хоріонічний гонадотропін і лактатдегідрогеназа, то в TNM-6 при класифікації раку молочної залози передбачається враховувати показник, який називається «окремі клітини пухлини». Це утворення, що не перевищують 0,2 мм, менших розмірів, ніж мікрометастази, що важко визначити традиційними методами гістологічного дослідження. Для їхньої ідентифікації необхідно імуногістохімічне чи молекулярно-біологічне дослідження.

Поряд з розглянутими вище клініко-анатомічними класифікаціями, які потрібно обов'язково використовувати для правильного, однакового формулювання діагнозу, визначення стадії пухлинного процесу, в Україні застосовується клініко-статистична класифікація, що передбачає розподіл хворих зі злоякісними новоутвореннями по клінічних групах. По мірі розвитку пухлинного процесу й у залежності від результатів лікування клінічна група для конкретного хворого змінюється.

Виділяють наступні клінічні групи:

1a - хворі, у яких підозрюють рак; діагноз підлягає верифікації;

1b - хворі з різними передраковими станами, що потребують спостереження і відповідного лікування;

II - хворі з установленим діагнозом «рак», що потребують застосування спеціальних методів лікування; серед них виділяють групу осіб, що підлягають радикальному лікуванню (**IIa**);

III - практично здорові особи, що пройшли радикальне лікування і не мають ознак, що свідчать про наявність у них пухлини;

IV - хворі з первинно-занедбаним процесом і ті, для яких лікування виявилось неефективним.

В основу ранньої діагностики раку має бути закладений принцип *онкологічної настороженості*, а в підґрунтях останнього повинно стати детальне обстеження кожного хворого. В складних випадках важливою є установка на підозру онкологічного захворювання, а для зняття діагнозу - застосування стандартів діагностики. Лікар-лаборант повинен знати методи раннього виявлення онкопатології, стандарти та алгоритми лабораторних досліджень.

Онкологічна настороженість передбачає:

1. Уважне обстеження кожного хворого, який звернувся до лікаря для виявлення *можливого злоякісного захворювання*.
2. Виявлення *передпухлинних захворювань*, їх лікування, диспансеризація пацієнтів.
3. Знання симптомів злоякісних пухлин на ранніх стадіях.
4. Дотримання вимог організації онкологічної допомоги.
5. Відкидання всякого необґрунтованого оптимізму і в складних випадках діагностики урахування *можливості нетипового перебігу* злоякісного процесу.
6. Систематичне обстеження хворого, що дозволяє отримати всі дані про захворювання. *Систематичність та послідовність* повинні бути основними принципами збору анамнезу, об'єктивного обстеження та додаткових досліджень.
7. Глибоке вивчення лікарями симптомів захворювання, що забезпечує правильну діагностику при достатній обізнаності про перебіг хвороби.
Якщо просто формально перерахувати симптоми, мало ймовірно можна запідозрити рак, тому що на ранніх стадіях картина може бути дуже розмита. Детальне вивчення окремих симптомів в динаміці завжди інформативне.
8. Активний збір анамнезу. Це зобов'язує лікаря допомогти хворому розібратися у своїх відчуттях. Особливо це важливо для внутрішніх локалізацій раку, за наявності яких об'єктивний огляд на ранніх стадіях відіграє меншу роль.
9. Скарги і анамнез мають характерні риси в за давнених випадках, але що стосується ранньої діагностики слід звертати увагу на наступні особливості:
 - Найбільш загальним і постійним проявом раку є синдром малих ознак за О.І. Савицьким.
 - Анамнез може вказувати на можливість злоякісного процесу при наявності шкідливих виробничих факторів.
 - Злоякісні пухлини не виникають в здоровому організмі. Тому потрібний аналіз перенесених захворювань, особливо передракових.
 - Спосіб життя та спадковість також необхідно враховувати під час збору анамнезу.

- Домішок крові в людських виділеннях - не рідко ознака злоякісної пухлини.
- Біль рідко виникає на ранніх стадіях. Частіше він незначної інтенсивності і його розцінюють, як «неприємні відчуття».
- Безперервне зростання симптомів характерне для онкологічних хворих, але зменшення і навіть тимчасове зникнення не виключають наявності раку.

Необхідно зазначити, що у нашій державі основні показники ранньої діагностики та якості лікування раку в 2–2,5 рази нижчі, ніж у розвинених країнах. Зокрема, упродовж першого року після встановлення діагнозу в нас помирають удвічі більше пацієнтів, ніж у країнах Західної Європи.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, зниження смертності від онкологічних захворювань можна досягти за рахунок впровадження на загальнодержавному рівні системи організаційних заходів, однією зі складових якої є *скринінг*.

Скринінг - це засіб виявлення захворювання в ранній стадії за відсутності клінічних проявів.

Уперше скринінговий підхід було застосовано при проведенні заходів щодо боротьби з туберкульозом на початку минулого століття. З того часу скринінг широко застосовують в медицині під час масового обстеження населення з метою ідентифікації осіб, що з високою долею вірогідності мають певне захворювання або знаходяться у *групі ризику*.

Мета впровадження скринінгу - намагання охопити профілактичними оглядами якомога більшу кількість населення із застосуванням обмеженої кількості ресурсів.

Потреба у проведенні таких заходів постійно зростає, їх впровадження потребує значних матеріальних витрат, віддача ж від впровадження спостерігається лише через декілька років. Критеріями оцінки ефективності скринінгових програм є зниження показників захворюваності та смертності, зміна структури захворюваності внаслідок збільшення питомої ваги ранніх стадій та зменшення за давнених форм. Успіх скринінгових програм залежить, в першу чергу, не від наявності високих технологій, а від чіткої організації та можливостей систематичного масового застосування адекватної програми по всій країні.

Скринінгові тести мають відповідати певним вимогам, визначеним ВООЗ ще у 1968 р. Скринінг доцільно застосовувати для патології, що вносить вагомий внесок у структуру захворюваності та смертності, для якої існують достатньо чутливі методи діагностики, що дозволяють виявити захворювання в ранній стадії. При цьому існують можливості подальшої верифікації діагнозу та спостереження за особами з позитивним результатом скринінгового тесту. Для патології, що підлягає скринінгу, повинні існувати ефективні методи лікування, які сприяють зниженню захворюваності та смертності.

Для ефективного скринінгу участь населення у програмі має бути не менше ніж 70% цільового контингенту. *Скринінговий тест повинен мати високу чутливість та специфічність - не менше 75%.*

Нагадаємо, що чутливість - це вірогідність того, що пацієнт з онкологічною патологією матиме позитивний результат тесту, а специфічність - вірогідність того, що пацієнт без онкологічної патології матиме негативний результат. Ідеальний скринінговий тест також має бути *неінвазивним* та не створювати дискомфорту для пацієнтів, що є запорукою участі широких мас населення у скринінгових програмах. Враховуючи масовий характер обстеження, при запровадженні загальнодержавних програм витрати на проведення скринінгового тесту не повинні перевищувати витрати на лікування захворювання в тій стадії, в якій можна буде встановити діагноз без проведення таких тестів.

Ефективність скринінгу вища, якщо захворювання має латентний період, так зване вікно. Велика кількість пухлин характеризується повільним ростом, деякі нозологічні форми мають преінвазивну стадію. Лікування, розпочате в цій стадії, дозволяє зупинити прогресування хвороби. Характерний приклад - рак товстої кишки та рак шийки матки. На жаль, більшість ракових пухлин не піддається візуалізації, а потенційні скринінгові тести для них є або занадто складними, або ж недостатньо чутливими.

Для проведення скринінгу використовують загальноприйняті методики діагностики за умови дотримання алгоритму обстежень. Важливими етапами формування програми скринінгу є визначення цільового контингенту - тобто осіб, яким потрібно брати участь у скринінговій програмі, інтервалів проведення скринінгових обстежень та розробка і дотримання плану подальшого медичного супроводу пацієнта у разі позитивного результату скринінгового тесту. Запідозрити так звані візуальні форми раку (шкіри, ротової порожнини, губи, глотки, райдужної оболонки, шийки матки, зовнішніх статевих органів) можна під час огляду пацієнта. Для діагностики онкологічної патології внутрішніх органів (грудної, черевної порожнини, органів малого таза, кісток та м'язів, головного мозку тощо) використовують інструментальні методи візуалізації: ендоскопію, рентгенографію, комп'ютерну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) та ультразвукове дослідження (УЗД). За допомогою пальпації виявляють новоутворення у молочній залозі, ротовій порожнині, слинних залозах, щитоподібній залозі, підшкірній клітковині, анусі, прямій кишці, передміхуровій залозі, яєчках, яєчниках, матці, шийних, аксиллярних, пахових лімфатичних вузлах. Для деяких видів раку існують спеціальні методи діагностики – бронхоскопія з подальшим цитологічним дослідженням при центральному раці легень, цитологічне дослідження плевральної рідини при пухлинах плеври, визначення рівня простатспецифічного антигену (рак передміхурової залози), тест Папаніколау (рак шийки матки), тест на приховану кров у випорожненнях (рак товстої кишки).

Далеко не для всіх видів раку можна створити програму скринінгу, впровадження якої матиме позитивний вплив на показники смертності. Для

деяких онкологічних захворювань скринінг проводити недоцільно - за відсутності методів виявлення в ранній стадії та ефективних засобів лікування у разі діагностики в ранній стадії, а також для тих, які не мають локалізованої стадії (наприклад, лейкоз).

Експерти ВООЗ (2008 р.) вважають доцільним проведення скринінгу раку:

- молочної залози (РМЗ);
- шийки матки (РШМ);
- товстого кишечника (КРР);
- ротової порожнини та шкіри.

Останні два захворювання виявляють під час візуального огляду пацієнта. В Європейській Програмі боротьби з онкологічними захворюваннями рекомендовано здійснювати скринінг трьох видів раку:

- Рак молочної залози - проведення мамографії (ММГ) усім жінкам старшим 50 років;
- Колоректальний рак - виконання *тесту на приховану кров* у випорожненнях усім особам старшим 50 років;
- Цитологічний скринінг раку шийки матки - усім жінкам, старшим 25 років.

У більшості національних скринінгових програм, запроваджених у країнах ЄС, США, Канаді та Австралії, проводять скринінг раку молочної залози, меланоми шкіри, коло ректального раку та раку шийки матки. Деякі національні програми, зокрема у Великій Британії, пропонують заходи зі скринінгу раку передміхурової залози, які проводять за бажанням пацієнта за допомогою визначення рівня *простатспецифічного антигену*. В Україні не існує затвердженої на державному рівні програми скринінгу онкологічної патології.

Особливості лабораторної діагностики онкопатології

Варто відзначити, що на тепер не знайдено жодного специфічного тесту для виявлення раку. Як правило, всі тести, запропоновані для ранньої діагностики досить неспецифічні. Але, є ряд тестів, що дозволяють *запідозрити*, а в деяких випадках згодом і *виявити* рак. Ці методи можна поділити на 2 великі групи:

- Методи, що виявляють вплив пухлини на організм і, як наслідок - фіксація змін у крові. В останньому випадку ми маємо справу з типовими *паранеопластичними симптомами* або *синдромами*.
- Методи, що виявляють продукти життєдіяльності пухлинних клітин або специфічні білки, пов'язані з пухлиною - маркери.

Паранеопластичні синдроми - це клінічні симптомокомплекси, які включають неметастатичні системні прояви злоякісного захворювання. Вони зумовлені речовинами, які синтезує пухлина, і бувають ендокринними, нейромусклярними або м'язово-скелетними, серцево-судинними, дерматологі-

чними, гематологічними, гастроентерологічними, нефрологічними або змішаними.

Ниркові синдроми

○ У пацієнтів з пухлинами, які синтезують адренкортикотропний гормон або АКТГ-подібні речовини, буває *гіпокаліємічна нефропатія*, яка проявляється втратою з сечею калію у кількості більш як 20 ммоль/добу. Таке ускладнення трапляється в 50% хворих з АКТГ-секретуючими пухлинами легенів (дрібноклітинним раком легенів).

○ Інші пухлини, які можуть синтезувати АКТГ, антидіуретичний гормон та гормони кишківника, можуть викликати гіпокаліємію, гіпонатріємію або гіпернатріємію, гіперфосфатемію, алкалоз або ацидоз.

○ *Нефротичний синдром* буває, хоч і рідко, у хворих з ходжкінською або неходжкінською лімфомою, лейкозами, меланомами або злоякісними пухлинами легенів, щитоподібної залози, товстої кишки, молочної залози, яєчників або головки підшлункової залози.

○ У пацієнтів з мієломою, раком нирки або лімфомами іноді виникає *вторинний амیلордоз* нирок, серця або ЦНС, клінічна картина в такому випадку залежить від ушкодження нирок та серця.

Гематологічні синдроми

○ Різні види раку можуть викликати симптоматику, пов'язану з *еритроцитозом* або *анемією*, *тромбоцитозом*, ДВЗ та *лейкомоїдними реакціями*.

Еритроцитоз виникає внаслідок підвищення рівня еритропоетину, зумовленого гіпоксією, ектопічного синтезу еритропоетину або порушення його катаболізму. Еритроцитоз характерний для раку печінки, нирок, наднирників, легень, тимуса, ЦНС, гінекологічних пухлин та міосарком. Після видалення пухлини вміст еритроцитів завжди нормалізується.

Анемія - один з частих перших симптомів пухлин, який виникає внаслідок хронічних крововиливів виразкованих пухлин, порушення внутрішньокішкового всмоктування V_6 та V_{12} , прискореного руйнування або недостатнього синтезу еритроцитів. Описано три види паранеопластичних анемії: анемія внаслідок дії антиеритропоетичного фактору, зниження середньої тривалості життя еритроцитів та поганого засвоєння заліза. Мікроангіопатична гемолітична анемія розвивається внаслідок ДВЗ-синдрому з відкладенням фібрину в капілярах та відповідним механічним гемолізом; в основі аутоімунної гемолітичної анемії є синтез антитіл проти еритроцитів клонами лімфомних клітин.

Тромбоцитоз (>500 Г/л) буває в пацієнтів з раком легенів, молочних залоз, органів шлунково-кишкового тракту або статевої системи.

Лейкомоїдні реакції, які характеризуються наявністю незрілих лейкоцитів у периферичній крові, зазвичай супроводжуються гіпереозинофілією та свербежем. Лейкомоїдні реакції, очевидно, зумовлені механічною стимуляцією кісткового мозку местатазами в кістки або гуморальною стимуляцією бластними факторами чи факторами, які виділяються з вогнищ некрозу пухлини.

Такі реакції часто трапляються в пацієнтів з лімфомами або раком легенів, молочних залоз або шлунка.

○ У пацієнтів з раком легенів або плевральною мезотеліомою буває *криоглобулінемія*.

Біохімічні методи дослідження дають корисну інформацію при обстеженні онкологічних хворих. Хоча специфічних біохімічних змін в організмі онкологічних хворих не встановлено, при деяких пухлинах виявляються деякі характерні зміни. При дисемінованому раку передміхурової залози високий рівень кислої фосфатази встановлений у 75% хворих (однак при локалізованому раку - нижче 20%); при раку підшлункової залози - збільшення амілази (25%), при раку печінки - збільшення печінкової фракції лужної фосфатази. У пацієнтів зі злоякісними пухлинами ШКТ, ураженням кісток або м'язів звичайно підвищений рівень АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази. За допомогою електрофорезу білків сироватки крові можна виявити зміну вмісту альбуміну і підвищений рівень β - та γ -глобулінів. Вміст γ -глобулінів завжди підвищений у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями (незалежно від того, злоякісні вони чи доброякісні).

Цитологічний метод дослідження отримав заслужене визнання й поширення. Простота й доступність його використання в поліклінічних закладах, а головне - достовірність, дозволяють у багатьох випадках розпізнавати ранні форми злоякісного процесу. Уперше він був застосований для діагностики рака шийки матки. У мазках із стінок піхви були виявлені ракові клітини. В даний час цитологічний метод широко застосовується при дослідженні хворих із підозрою на рак бронхів, легень, виділень із соска молочної залози і пунктату з пухлини, що дає можливість більш рано поставити діагноз рака молочної залози. Дослідження промивних вод шлунка, бронхів допомагає встановленню більш точного діагнозу. При підозрі на рак язика, нижньої губи, шкіри діагноз може бути поставлений у найраннішій стадії при використанні цитологічного дослідження відбитків з виразкового місця.

Основним напрямком досліджень є пошук **пухлинних маркерів (ПМ)**, які б з високою достовірністю дозволяли діагностувати виникнення пухлинного процесу задовго до появи клінічних симптомів, особливо у пацієнтів із груп ризику.

Онкомаркери – це речовини, наявність яких в організмі людини пов'язана з присутністю чи прогресуванням пухлини. Вони продукуються самою пухлиною, або вивільнюються у кров клітинами здорових тканин, внаслідок системної дії пухлини на організм. Онкомаркери можуть бути представлені різними речовинами: ферментами, гормонами, іншими білками та невеликими пептидами, а також антигенами, які є на поверхні пухлинних клітин.

NB! Онкомаркери використовують як один із методів комплексної діагностики онкологічних захворювань.

Останнім часом все частіше онкомаркери визначають для оцінки ефективності лікування, раннього виявлення рецидивів та метастазів пухлин, для прогнозу перебігу захворювання.

ПМ відомі з 1928 р., коли було виділено хоріонічний гонадотропін людини, а потім доведено його зв'язок з хоріонкарциномою. З того часу визначення рівнів ХГЛ використовують для діагностики і контролю за лікуванням цієї пухлини. Пізніше було встановлено, що рівень ХГЛ змінюється і при наявності інших трофобластних пухлин, що дає можливість контролювати динаміку пухлинного процесу.

Інформативність визначення рівнів ПМ важко переоцінити. Дослідження концентрації маркерних речовин розглядають як важливу складову діагностики в комплексному обстеженні пацієнта з використанням клінічних, ендоскопічних, променевих, лабораторних методів.

Ідеальний ПМ повинен задовольняти наступним критеріям: продукуватися тільки злоякісними клітинами; бути органоспецифічним; з'являтися у високих концентраціях у біологічних рідинах організму; його концентрація повинна корелювати із розміром пухлини, зі стадією захворювання, з прогнозом та ефективністю лікування. *Маркер, що відповідає всім вищеперерахованим вимогам, дотепер не виявлений*, а маркери, які використовуються в діагностиці, відповідають лише деяким із цих критеріїв. На даний час відомо більше 200 речовин, що належать до ПМ, і їх кількість постійно зростає.

Комбінації пухлинних маркерів, які асоційовані з певним онкологічним захворюванням

Злоякісні новоутворення	ПМ		
	Головний	Другорядний	Додатковий
Рак шлунка	СА72-4, РЕА	ТК або ТПА	
Рак товстої кишки	РЕА, СА19-9	ТПА	ТК
Рак підшлункової залози	СА19-9, СА50	РЕА	АФП
Рак жовчного міхура	СА19-9	АФП	ТК або ТПА
Метастази в печінці	СА19-9, РЕА, АФП	ТК	
Дрібноклітинний рак легені	НСЕ	ТК або ТПА	
Рак легень	ЦИФРА 21-1, СКА, РЕА	ТК або ТПА	
Рак молочної залози	СА15-3, ТПА, ТПСА	РЕА	МСА
Хоріонепітеліома	Бета-ХГЛ	ТК	
Пухирцевий замет	Бета-ХГЛ		
Тератома	АФП, бета-ХГЛ		
Рак яєчника	СА125, СА72-4		
Рак тіла матки	СА125, ЦИФРА 21-1		
Рак шийки матки	СКА, ЦИФРА 21-1		
Рак простати	ПСА, вільний ПСА	ТК	
Рак яєчка	АФП, бета-ХГЛ		
Рак сечового міхура	ТПА, РЕА, ЦИФРА 21-1	ТК	
Нейробластома	НСЕ		
Злоякісна меланома	НСЕ, ТК		
Феохромоцитома	НСЕ		
Карциноід	НСЕ		
Лейкоз	Б2М, ТК		
Злоякісна лімфома	Б2М, ТК		

За значенням для діагностики розрізняють ПМ головні, другорядні і додаткові. **Головний** маркер характеризується високою чутливістю і специ-

фічністю до певного виду пухлини. **Другорядний маркер**, який має нижчу чутливість і специфічність для даної пухлини, у комбінації із головним маркером підвищує імовірність її виявлення. Визначення другорядного маркера проводиться, як правило, паралельно з визначенням головного маркера. **Додатковий маркер** має зазвичай ще нижчу чутливість і специфічність при діагностиці онкологічного захворювання, але може мати високу специфічність для конкретного органа (тобто бути органоспецифічним). Крім того, зростання його рівня, як правило, пов'язане із рецидивом пухлини.

Показання для визначення рівнів ПМ: *скринінг* онкологічних захворювань; *диференційна діагностика* раку і доброякісних процесів; *оцінка поширеності процесу* (в поєднанні з методами променевої діагностики); *прогноз*; *оцінка ефективності терапії*; *моніторинг хворих з метою раннього виявлення рецидивів* і генералізації захворювання.

NB! З урахуванням специфічності та чутливості пухлинні онкомаркери можуть використовуватися для первинної діагностики тільки у хворих високого ризику за наявності симптомів, які виявлені іншими методами!

Більш обґрунтованим є використання пухлинних маркерів для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин, визначення стадії захворювання, моніторингу, контролю ефективності лікування.

Так, високий рівень *альфа-фетопротеїну* у сироватці крові у комбінації з «холодним» вогнищем у печінці (за даними променевих методів діагностики) свідчить про первинну пухлину чи наявність метастазу. Визначення рівня *простатспецифічного антигену* при сумнівних даних пальцевого ректального дослідження та трансректального ультразвукового обстеження допомагає в *диференційній діагностиці* раку та доброякісних процесів у передміхуровій залозі (доброякісна гіперплазія простати, хронічний простатит та ін.), що дозволяє зменшити кількість негативних біопсій у пацієнтів із доброякісними процесами. Проте для кожного ПМ існують певні межі значень концентрації (їх ще називають деякі автори «сірою» зоною), що характерні як для злоякісного, так і доброякісного процесу. Цей фактор зменшує цінність ПМ щодо використання для диференційної діагностики онкологічної патології.

Оцінка поширеності процесу основана на тому, що, як вказувалося вище, рівень ПМ корелює із масою пухлинної тканини. При наявності метастазів (регіонарних і, особливо, віддалених) різко підвищується рівень ПМ. Тому в разі визначення у первинних хворих високих рівнів ПМ необхідно виключити наявність метастазів. Для цього з успіхом використовують методи променевої діагностики у відповідності з вимогами адекватного вибору діагностичних зображень при пухлинах відповідних локалізацій. Так, при високих рівнях раково-ембріонального антигену та альфа-фетопротеїну у сироватці крові хворих на колоректальний рак необхідно в першу чергу обстежити печінку на наявність метастазів, використовуючи для цього ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію. У хворих на рак передміхурової залози концентрація ПСА, що перевищує 100 нг/мл, з високою достовірністю

вказує на наявність метастазів у скелеті. Чим вищі передопераційні рівні ПМ, тим, як правило, більш поширений пухлинний процес, більш пізня стадія захворювання і гірший *прогноз*. У даний час інтенсивно вивчається зв'язок цілої низки ПМ із можливістю прогнозування перебігу пухлинних захворювань.

Для ряду онкологічних захворювань визначені маркери, придатні для *оцінки ефективності лікування*. При цьому потрібно брати до уваги кількість позитивних і негативних випадків динаміки рівня кожного маркера. У хворих на рак товстої кишки показовою є концентрація раково-ембріонального антигену (РЕА), яка підвищена у 85% пацієнтів і зменшується при проведенні радикального лікування. Регулярні визначення рівнів цього маркера можна використовувати для контролю ефективності лікування, тривалості безрецидивного періоду або стабілізації процесу. Повторне наростання рівня РЕА (мінімум у 2 рази) свідчить про неефективність лікування, прогресування захворювання. *Моніторинг хворих*: при динамічному спостереженні за рівнями ПМ у онкологічних хворих можна виявити метастази за кілька місяців до їхнього клінічного прояву. ВООЗ рекомендує наступні інтервали взяття проб для аналізу: 1 раз на місяць протягом першого року після лікування, 1 раз у 2 міс протягом другого року й 1 раз у 3 міс протягом третього року спостереження. Спорадичні дослідження рівнів ПМ недоцільні. Необхідно відзначити, що найбільш важливим показником є динаміка змін, а не абсолютні показники концентрації. Так, при моніторингу хворих на рак щитовидної залози визначають у сироватці крові рівні тиреоглобуліну - глікопротеїду, що продукується не тільки нормальними, але і неопластичними клітинами щитовидної залози. Його не виявляють у крові пацієнтів, у яких проведено тиреоїдектомію і відсутні метастази раку щитовидної залози. Його поява в сироватці крові у таких пацієнтів свідчить про наявність рецидиву або метастазів.

Вибір ПМ, клінічна оцінка

Перш за все необхідно зробити адекватний вибір ПМ, найбільш інформативного щодо локалізації онкологічного захворювання. Неправильний вибір ПМ стосовно даного захворювання означає, що при даній патології не відбувається підвищення рівня досліджуваних маркерів (наприклад СА 15-3 при злоякісних новоутвореннях простати). Гістологічний тип пухлини є орієнтиром для вибору групи ПМ, які варто використовувати в даному випадку для контролю за ефективністю лікування, при моніторингу хворих. При високодиференційованих пухлинах не слід визначати ПМ, характерні для менш диференційованих пухлин тієї ж локалізації. У ранніх стадіях захворювання при невеликій масі пухлини не можна очікувати значної концентрації продуктів її життєдіяльності в крові й інших біологічних рідинах організму. Можливі хибнонегативні результати досліджень. Лікування (операція, хіміотерапія, радіотерапія), що призводить до повного видалення пухлини та девіталізації пухлинних клітин, обов'язково повинне супроводжуватися зниженням рівнів ПМ до норми. Але якщо не враховувати біологічний період напівжит-

тя ПМ, то проведення досліджень через відносно короткий проміжок часу після операції та після закінчення променевої або хіміо- чи гормонотерапії може дати результат, що не корелює з клінічними даними та результатами променевих методів досліджень. Необхідно приймати до уваги фактори, що можуть вплинути на рівень досліджуваного маркера. Наприклад, підвищення рівня ПСА може спостерігатися у хворих при урологічних маніпуляціях на передміхуровій залозі. Рівень РЕА підвищений у курців. Деякі неонкологічні захворювання можуть супроводжуватися значним підвищенням рівнів ПМ, наприклад 10-кратним зростанням рівня тимідинкінази при ряді вірусних захворювань. Захворювання печінки і нирок впливають на метаболізм онкомаркерів і таким чином можуть змінювати результати аналізу. Концентрація багатьох ПМ підвищується при хронічному гепатиті, цирозі печінки, хронічній нирковій недостатності. ПМ у своїй більшості не мають абсолютної органоспецифічності, можна лише говорити про специфіку у відношенні визначеного типу тканин. Так, підвищені рівні СА 19-9 можуть свідчити про рак підшлункової залози, проте цей же маркер можуть продукувати злоякісні пухлини кишечника, шлунка та інших органів.

Взагалі, у клінічній інтерпретації результатів дослідження необхідно враховувати наступне:

- Деякі неонкологічні захворювання можуть супроводжуватись значним підвищенням рівнів ПМ (наприклад, тимідинкіназа при вірусних захворюваннях);
- Пухлинні маркери не мають абсолютної органоспецифічності. Існує лише тканинна специфічність.
- Захворювання печінки та нирок можуть змінювати результати аналізів.
- При тривалому спостереженні вирішальне значення має не абсолютний показник, а динаміка концентрації ПМ.

Особливості лабораторної діагностики при пухлинах певної локалізації

Основним методом діагностики раку легень є рентгенологічне дослідження, а саме пряма і бокова рентгенографія грудної клітки. При підозрінні на центральний рак легень необхідно є томографія трахеобронхіального дерева поряд з проведенням бронхоскопії з подальшим гістологічним дослідженням. Морфологічне дослідження при раку легень включає цитологічне дослідження харкотиння та матеріалу, отриманого при бронхоскопії. Ефективним може бути лише серійне (на протязі 3-5 днів) дослідження «свіжого» харкотиння. Крім того, діагностичну цінність має цитологічне дослідження промивних вод бронхів. У деяких випадках діагностичну результативним видається загальний аналіз мокротиння з виявленням атипичних клітин та ознак кровохаркання. У цьому випадку за умови виразної атипії прогностична цінність позитивних результатів висока, а негативних, на жаль, низка, що обумовлено недостатньою чутливістю методу.

З онкомаркерів доцільно мати на увазі нейронспецифічну енолазу та раково-ембріональний антиген. NSE - цитоплазматичний гликолитический фермент, присутній у клітинах нейроектодермального походження, нейронах головного мозку та периферичної нервової тканини. NSE-тест найбільш показаний для діагностики та моніторингу ефективності терапії при дрібноклітинному раку легені. Рівень NSE вище 25 нг/мл відзначається у 60% хворих і вище 70 нг/мл - у 40% хворих з дрібноклітинний рак легені. Одночасне визначення NSE і CYFRA-21-1 збільшує чутливість діагностики карциноми легені до 62%, в той час як при комбінації NSE і PEA досягається чутливість 57%.

Рак шлунку. Понад 30% хворих на рак шлунка вже через 3-4 місяці від початку клінічних ознак захворювання не підлягають радикальному лікуванню через поширеність процесу. За статистикою обстеження хворих відбувається на 2-6 місяці перебігу захворювання.

Для ранньої діагностики мають значення:

1. Детальний збір анамнезу.
2. Огляд хворого, дослідження черевної порожнини і лімфатичної системи, пальцеве обстеження прямої кишки. Пальпація пухлини не завжди є пізнім симптомом. В 80% випадків можливе радикальне оперативне втручання.
3. **Аналіз загальноклінічних та лабораторних досліджень (анемія, лейкоцитоз, ШОЕ).**

4. Ендоскопічне обстеження шлунка. Фіброгастроскопія дозволяє діагностувати рак на ранніх стадіях в 98% випадків. Цінне можливістю взяття біопсії, та при наявності вмонтованого ехографічного датчика визначити глибину інвазії пухлини в стінку шлунка.

5. Рентгенологічне обстеження (рентгеноконтрасне із сульфатом барію). Інформативне у 82% і дозволяє визначити поширеність пухлини, евакуацію барію (компенсований, субкомпенсований, декомпенсований стеноз). Крім того – незамінний метод при діагностиці інфільтративних, дифузних форм раку шлунка, коли пухлина поширюється в підслизовому шарі. Ендоскопіст в цьому випадку патології не виявляє. Рентгеносеміотика раку включає запальні та місцеві ознаки, передусім визначається локалізацією, формою росту, її розмірами та вихідним станом стінки шлунка.

Онкомаркери мають другорядне значення у первинній діагностиці, але можуть використовуватися для оцінки ефективності лікування. Чутливість раково-ембріонального (PEA) для діагностики раку шлунка складає 27% при концентрації більше 7,0 нг/мл. В даний час СА-19-9 (карбогідратний антиген) є другим за значимістю маркером (після PEA) для діагностики карциноми шлунка. Його підвищення спостерігається у 42-62% хворих.

Рак кишечника. Слід підкреслити, що в більшості випадків під час загального огляду не вдається виявити будь-яких значних змін, а встановити правильний діагноз вдається за допомогою застосування спеціальних методів дослідження: ректороманоскопії, фіброколоноскопії, іригоскопії, ультразвуку-

кового дослідження, комп'ютерної томографії, магнітно-ядерного резонансу та лабораторних методів дослідження.

При підозрі на рак кишечника досліджують **кал на приховану кров**. Бажано використання сучасних тестів виявлення гемоглобіну у калі – імунохімічного методу. Цей тест на приховану кров у калі має чутливість та специфічність >99% в порівнянні з гваяковим аналізом. Досліджують три послідовних випорожнення. Одноразове дослідження не рекомендується. На певних стадіях розвитку пухлини чутливість методу достатньо висока, а специфічність низка, що обумовлює врахування результатів інших методів дослідження, зокрема, онкомаркерів - раково-ембріонального антигену (має низьку специфічність, підвищення може спостерігатись у курців, хворих на неспецифічний виразковий коліт, при цирозі печінки та інших запальних захворюваннях), для якісної диференціальної діагностики з виключенням таких станів як виразковий коліт, хвороба Крона, дивертикульоз, паразитарні інвазії, псевдомембранозний коліт, внутрішній геморої. При цьому онконастороженість вимагає виключення більш серйозної патології. Тобто, в першу чергу, виключають рак. Основне застосування РЕА - моніторинг розвитку захворювання і ефективності терапії у хворих з колоректальною карциною.

Діагностика пухлин щитовидної залози ґрунтується на результатах пальпаторного та ультразвукового дослідження з подальшою пункційною біопсією. Додатковими вважаються пухлинний маркер медулярного раку – *кальцитонін*, а також *тиреоглобулін* – маркер рецидиву та метастазування після радикального лікування раку щитовидної залози. Можливо підвищення рівнів серотоніну, вазоінтестинального пептиду, простагландинів, але у щоденній практичній роботі визначення цих речовин не проводять.

Діагностика та диференціальна діагностика пухлин простати на сьогодні неможлива без використання *простат-специфічного антигену*. Проте, дискусійним залишається його використання у програмах скринінгу. Це продукт життєдіяльності клітин парауретральних залоз, який у нормі відповідає за підтримання в'язкості сперми. При підвищенні рівня до 4-10 нг/мл бажано визначити концентрацію вільного ПСА та розрахувати співвідношення концентрацій вПСА / зПСА в процентах. Значення 0-15 % відповідає злоякісній пухлині, вище 20 % свідчать про доброякісне новоутворення. Проміжні значення визнаються «сірою зоною».

При наявності вогнищевих уражень печінки, при підозрі на первинну пухлину печінки визначають рівень альфа-фетопротеїну (АФП). При гепатоцелюлярному раці печінки цей маркер визначається в 70% хворих. Означений білок виявляється також у хворих на рак яєчка, яєчників, у поодиноких випадках при цирозі печінки та у вагітних. Близько 85% усіх печінково-клітинних раків виробляють альфа-фетопротеїн. Нормальним рівнем цього сироваткового маркера є 0 – 20 нг/мл, а рівень вище 400 нг/мл є діагностич-

ним для гепатоцелюлярного раку. Рівень маркера від 20 до 400 нг/мл може свідчити про загострення гепатиту або про наявність невеликої, потенційно резектабельної пухлини. Більшість клінічно виражених пухлин асоціюється з рівнем АФП вище 1000 нг/мл. Хибнопозитивні результати можуть спостерігатись при гострому або хронічному гепатиті, гермінативних пухлинах або вагітності. При нормальному рівні АФП виконують **серологічні дослідження на гельмінтози**, при його підвищеному рівні (більше 400 нг/мл) виключають гепатоцелюлярний рак. При цьому необхідно враховувати те, що при доброякісних пухлинах також може збільшуватись рівень АФП, але не до таких цифр. Концентрація альфа-фетопротеїну корелює з розміром пухлини.

При виявленні кіст виконати: серологічні дослідження за допомогою РНГА, латекс-агглютинації, ІФА - для виключення паразитарних кіст; аналіз крові на гормони (при кістах яєчників та щитовидної залози); аналіз крові на онкомаркери (для виключення злоякісного процесу при кістах яєчників, молочної та передміхурової залози).

При наявності дифузних змін печінки невідомої етіології, та не прояснення діагнозу після виконаних УЗД, КТ, МРТ досліджень виконується пункційна біопсія, або лапароскопія.

При наявності гіперваскуляризованих утворень, інколи виконується ангіографія.

Рак підшлункової залози. **Загальний аналіз крові** відображає ознаки анемії, може відзначатися підвищення кількості тромбоцитів і прискорення ШОЕ. Біохімічної дослідження можуть допомогти виявити гіпербілірубінемію, підвищення активності лужної фосфатази, печінкових ферментів як маркери синдрому холестазу (див. розділ щодо діагностики захворювань печінки) при руйнуванні жовчних шляхів або метастазуванні в печінку. Також в крові можуть відзначатися ознаки розвиненого синдрому мальабсорбції.

Визначення онкомаркерів. Маркер СА-19-9 визначається для вирішення питання про операбельності пухлини. На ранніх стадіях цей маркер при раку підшлункової залози НЕ виявляється. Раковий ембріональний антиген (РЕА) виявляють у половини хворих на рак підшлункової залози. Проте варто відзначити, що позитивним може бути аналіз на цей маркер і при хронічних панкреатиті (5% випадків), виразковому коліті. СА 125 також відзначають в половини хворих. На пізніх стадіях захворювання можуть виявлятися інші пухлинні антигени: СF-50, СА-242, СА-494 тощо.

В якості маркера раку яєчника відомий мукоглікопротеїн СА 125. Визначення цього маркера, окремо або в комбінації з іншими тестами, рекомендовано Європейською Комісією з пухлинних маркерів (ЕСТМ) для скринінгових досліджень з подальшою коректною інтерпретацією результатів в контексті інших клінічних досліджень (УЗД, КТ, МРТ).

Тестування на маркер СА 125 рекомендовано Національним Інститутом Здоров'я (НІН) США, причому в комплексі з ректо- і трансвагінальним

УЗД, для жінок зі спадковою схильністю до раку яєчника. Згідно з рекомендаціями Національної Академії Клінічної Біохімії (НАСВ) США, визначення означеного ПМ, у поєднанні з трансвагінальним УЗД, необхідно проводити кожні 6 місяців жінкам із спадковою схильністю до раку яєчника або раку грудей.

В Україні діють затверджені Міністерством охорони здоров'я Стандарти надання медичної допомоги хворим з передбачуваним або встановленим діагнозом раку яєчника, згідно з якими, пацієнткам також рекомендується визначення СА 125 в комплексі з іншими онкологічними маркерами та УЗД.

Завдяки науковим дослідженням, спрямованим на пошук більш діагностично значимих показників розвитку пухлинного процесу, порівняно недавно був відкритий новий маркер раку яєчника - *глікопротеїн HE4*.

Порівняльний аналіз показників чутливості відомих онкомаркерів яєчників дозволив зробити висновок про найбільшу чутливість маркера HE4, особливо, що вкрай важливо на ранній стадії захворювання. За даними пілотних досліджень рівень HE4 підвищений вже на доклінічній стадії раку яєчника. Отримано дані, що свідчать про те, що *поєднане визначення двох маркерів (HE4 і СА 125)* значно підвищує ефективність ранньої діагностики раку яєчника і дозволяє проводити адекватну диференціальну діагностику доброякісних і злоякісних захворювань малого таза.

Рак шийки матки. Діагностика – кольпоскопія з цитологічним дослідженням, а також визначення рівня *маркеру Ag-SCC*.

Рак тіла матки – гормонозалежна пухлина з відносно доброякісним клінічним перебігом. Основний метод лабораторної діагностики – цитологічне дослідження аспірату з порожнини матки. Чутливість цього методу – близько 90%.

Рак молочної залози (РМЗ) – одна з найчастіших візуальних форм раку, що потребує скринінгу. Незважаючи, що провідними діагностичними тестами у цих хворих є клінічний огляд, пальпація, мамографія та ультразвукове дослідження, сучасний алгоритм визначення пухлинних маркерів у пацієнток з раком молочної залози можна розглядати як наявний приклад застосування лабораторних тестів в онкології.

Описано кілька ПМ, які придатні для клінічного використання при РМЗ, а саме для динамічного спостереження за хворими з метою раннього виявлення субклінічних рецидивів і метастазів, а також для контролю за ефективністю проведеної терапії.

Схема дослідження ПМ:

1. У хворої із встановленим діагнозом РМЗ на початку лікування оцінюють рівень усіх ПМ, інформативних для цієї патології, і виявляють маркери, концентрація яких підвищена.

2. Через 2–3 тижні після операції знову оцінюють рівень маркерів, які мали підвищені показники до початку лікування. Збереження ступеню підвищення концентрації цих маркерів свідчить про нерадикальність хірургічного втручання.

3. При проведенні консервативної протипухлинної терапії у хворих на РМЗ рівень ПМ визначають до початку лікування і через 2 тижня після його закінчення (контроль за ефективністю терапії). Стійке зниження рівня маркера після проведеного лікування свідчить про ефективність останнього. Відсутність змін або підвищення рівня ПМ дає підставу запідозрити резистентність пухлини до проведеної терапії, що потребує зміни терапевтичного підходу.

Прогностичну значимість у хворих на РМЗ мають такі ПМ, як СА 15-3, РЕА, муциноподібний раковий антиген (МСА), Tag 12, ТПСА, ТПА.

СА 15-3. Верхня межа норми (дискримінаційний рівень) антигену у здорових невагітних жінок становить 30 Од/мл. Фізіологічне підвищення рівня СА 15-3 можливе в III триместрі вагітності. СА 15-3 відзначається відносно високою специфічністю щодо РМЗ. Тільки в дуже рідкісних випадках при мастопатії або доброякісних пухлинах молочної залози рівень СА 15-3 може підвищуватися до 40 Од/мл. Зростання рівня СА 15-3 спостерігається в окремих випадках при доброякісних захворюваннях і запальних процесах інших органів. Найчастіше рівень цього маркера підвищується при хронічному гепатиті, цирозі печінки, саркоїдозі, туберкульозі, системному червоному вовчаку. Крім РМЗ, підвищений рівень СА 15-3 найчастіше виявляють при раку яєчника, легені і печінки. В окремих випадках концентрація цього антигену зростає при злоякісних захворюваннях крові і саркомах, але ніколи не підвищується при меланомах і пухлинах нервової тканини.

СА 15-3 вважають маркером вибору у хворих на РМЗ. У літературі для первинних хворих на РМЗ наводиться широкий діапазон значень діагностичної чутливості СА 15-3 при специфічності 90–95%: від 19,3 до 43,8%. Такий розкид даних відносно чутливості СА 15-3, напевно, пов'язаний насамперед із неоднорідністю вибірок за стадіями процесу у хворих у різних дослідженнях. Відомо, що підвищений рівень СА 15-3 виявляється частіше при поширеному пухлинному процесі в молочній залозі, тобто цей пухлинний маркер є стадієспецифічним. За даними деяких авторів, є кореляція частоти підвищення рівня СА 15-3 не тільки зі стадією процесу (а саме з розміром пухлини і залученням у процес регіонарних лімфатичних вузлів), але і зі ступенем диференціювання і злоякісності пухлини. Достатньо низька чутливість СА 15-3 при ранніх стадіях РМЗ не дає можливості використовувати його для скринінгу з метою ранньої діагностики.

Більш широке застосування СА 15-3 знайшов насамперед при прогнозуванні перебігу захворювання, у моніторингу хворих на РМЗ і для раннього виявлення субклінічних рецидивів. Так, безрецидивний 5-річний період спостерігається менше ніж у половини хворих із високим вихідним рівнем СА 15-3 (> 30,0 Од/мл). Тому вважається, що підвищений вихідний рівень СА 15-3 може служити аргументом на користь призначення ад'ювантного лікування у радикально оперованих хворих.

Відзначається висока чутливість СА 15-3 при виявленні рецидивів РМЗ і віддалених метастазів. Підвищений рівень СА 15-3 у хворих із позитивними

даними остеосцинтиграфії підтверджує діагноз метастатичного ураження скелета. У той же час відзначається низька чутливість маркера при наявності 1–2 метастазів у скелеті. Значне підвищення рівнів СА 15-3 у таких хворих частіше усього свідчить також про наявність і вісцеральних метастазів. У цілому зміна рівня даного антигену в процесі динамічного спостереження за хворими на РМЗ, як правило, корелює із клінічним перебігом хвороби.

Таким чином, СА 15-3 у даний час використовується для визначення прогнозу і моніторингу хворих на РМЗ у процесі лікування, а також для динамічного спостереження за цими пацієнтками. Але, з одного боку, СА 15-3 дозволяє здійснювати доклінічне виявлення рецидивів, а з іншого - має низьку чутливість при виявленні поодиноких кісткових метастазів. Відносно низька чутливість СА 15-3 обмежує можливості його використання в ранній діагностиці РМЗ. Для підвищення чутливості і специфічності діагностики у моніторингу хворих на РМЗ використовується визначення декількох пухлинних маркерів.

РЕА. Верхня межа норми РЕА для осіб, що не палять, складає 5,0 нг/мл, для курців верхня межа підвищується до 7,0–10,0 нг/мл. Помірне (до 10,0 нг/мл) підвищення рівня РЕА може спостерігатися при різноманітних непухлинних захворюваннях: цирозі печінки, гепатиті, виразковому коліті, бронхіті, пневмонії, туберкульозі, ендометріозі, аутоімунних захворюваннях. У цих випадках рівень РЕА знижується паралельно з клінічними поліпшеннями при лікуванні. Рівень РЕА підвищується у хворих із злоякісними пухлинами органів шлунково-кишкового тракту, легені, жіночої статеві сфери. За даними літератури діагностична чутливість РЕА для первинних хворих на РМЗ складає 17,4%, у хворих без метастазів рівень маркера, як правило, не перевищує норми. У групі хворих із метастазами підвищення рівня РЕА (> 5,0 нг/мл) виявляють більш ніж у половини хворих. У процесі динамічного спостереження за хворими роль РЕА для виявлення метастазів і рецидивів раку зростає, динаміка його змін у більшості випадків співпадає з клінічним перебігом хвороби. Проте, на думку більшості дослідників, РЕА як самостійний маркер для моніторингу хворих на РМЗ менш придатний, ніж СА 15-3, оскільки рівень останнього чіткіше корелює із клінічним перебігом хвороби. Але при поєднанні обох маркерів точність діагностики підвищується.

МСА. Верхня межа норми становить 11,0 Од/мл. Підйом рівня МСА може спостерігатися при вагітності, мастопатії і у 20% випадків при непухлинних захворюваннях печінки. Для раннього виявлення РМЗ цей маркер також непридатний із-за низької діагностичної чутливості (10,0–20,0% при специфічності 90,0%). МСА, так само як і СА 15-3, є стадієспецифічним маркером, і його рівень частіше (до 80% випадків) підвищується при поширеному раку.

Табл. 12. Дискримінаційний рівень цього маркера – 10 Од/мл. Цей антиген при високій специфічності має низьку чутливість. Його специфічність підвищується у тих же груп хворих, у яких підвищений рівень СА 15-3. Тому цей ПМ не дає додаткової інформації до маркера СА 15-3.

ТПСА є фрагментом цитокератину-18 і виявляється за допомогою МкАТ проти епітопу М3 на розчинних фрагментах цитокератину-18. ТПСА – маркер агресивності пухлинного процесу. Агресивні пухлини навіть малого розміру можуть давати суттєве підвищення рівня ТПСА в сироватці крові. Дискримінаційний рівень для ТПСА становить 80,0 Од/л. При прогресуванні процесу виявляють підвищений рівень цього ПМ.

ТПА є сумішшю цитокератинів із низькою молекулярною масою. ТПА відображає ступінь проліферації епітелію. При злоякісних новоутвореннях значно зростає рівень ТПА.

Рівні ТПСА, ТПА відображають активність пухлинного процесу. Тому за їх концентраціями можливо зробити висновок про стабілізацію чи прогресування захворювання. При ефективному лікуванні спостерігається зниження концентрації маркерів. Підвищення рівнів спостерігається при рецидивах та при неефективному лікуванні. Підвищення рівнів ТПСА, ТПА в процесі динамічного спостереження вказує на прогресування захворювання за кілька місяців до появи клінічної симптоматики.

Комбінація маркерів, що відображають проліферативну активність пухлинних клітин та темп росту пухлини, дає більш повну картину перебігу захворювання. Ця комбінація може використовуватися для оцінки ефективності лікування, а також як більш економічно вигідна альтернатива дорогим методам візуалізації, які використовуються з цією метою. Завдяки оцінці ефективності лікування хворих є можливість проведення його корекції і внаслідок цього зниження вартості лікування.

Переваги ТПСА, ТПА дозволяють контролювати активність пухлинного процесу; зручні як маркери метастатичної активності незалежно від місцезнаходження метастазів; дають більш ранню інформацію про стан пухлинного процесу, ніж маркери маси пухлини (раннє підтвердження ефективності лікування, раннє виявлення рецидивів); дають більш повну картину, ніж тільки маркери маси пухлини.

Таким чином, ПМ мають обмежену роль для діагностики ранніх стадій РМЗ через недостатню чутливість. Проте вищевказані маркери доцільно застосовувати для контролю ефективності лікування та при динамічному спостереженні за хворими з метою ранньої діагностики рецидивів та метастазів. Бажано використовувати комбінацію двох маркерів (оптимально – СА 15-3 та маркерів агресивності пухлинного процесу ТПСА або ТПА) для підвищення чутливості діагностики. Певну роль відіграють ПМ в оцінці поширеності процесу (в поєднанні з методами променевої діагностики), а також для прогнозу захворювання.

У підсумку слід констатувати, що ПМ у комплексі з клінічними, променевими, ендоскопічними та іншими сучасними методами діагностики допомагають у вирішенні нагальних задач клінічної онкології. Необхідно у подальшому проводити пошук нових високоспецифічних маркерів та ефектив-

но комбінувати існуючі для підвищення ефективності діагностики злоякісних пухлин та моніторингу онкологічних хворих.

Тестові завдання

1. Що належить до невідкладних тестів?
 - A. Аналіз калу на яйця глистів
 - B. Аналіз сечі за Нечипоренком
 - C. Глюкоза, кальцій, діастаза сечі
 - D. Пухлинні маркери
 - E. Ендоскопія.

2. Який метод одержання матеріалу найбільш ефективний при центральних пухлинах легенів?
 - A. Мокротиння
 - B. Бронхоскопія з наступним забором матеріалу
 - C. Трансторакальна пункція
 - D. Промивні води бронхів
 - E. Всі відповіді вірні.

- Який метод одержання матеріалу найбільш ефективний при периферичному раку легенів?
 - A. Мокротиння
 - B. Бронхоскопія з наступним забором матеріалу
 - C. Трансторакальна пункція
 - D. Промивні води бронхів
 - E. Всі відповіді вірні

4. Які елементи мокротиння подібні до пухлинних клітин плоскоклітинного раку?
 - A. Гістіоцити
 - B. Рослинні клітини
 - C. Метаплазовані епітеліальні клітини
 - D. Лімфоцити
 - E. Келихоподібні клітини.

5. Які з наведених пухлин належать до епітеліальних?
 - A. Нейробластома
 - B. Остеосаркома
 - C. Лімфома
 - D. Карцинома
 - E. Атерома.

6. Яким терміном називають будь яке новоутворення щитовидної залози?

- A. Вузол
- B. Зоб
- C. Папілома
- D. Фолікул
- E. Ацинус.

7. Яка з пухлин належать до візуальних форм раку?

- A. Рак шлунку
- B. Рак прямої кишки
- C. Рак сліпої кишки
- D. Рак бронху
- E. Рак матки.

8. Вкажіть найчастіші неспецифічні зміни в загальному аналізі крові за наявності онкопатології?

- A. Анемія, підвищення ШОЕ, лейкоцитоз
- B. Еритроцитоз, підвищення ШОЕ
- C. Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія на тлі зниження ШОЕ
- D. Лімфоцитоз, моноцитоз на тлі анемії
- E. Нейтрофільоз з паличко-ядерним зсувом вліво, лімфопенія.

9. Виберіть сполучнотканинну пухлину.

- A. Меланома
- B. Неврінома
- C. Аденома
- D. Карцинома
- E. Остеома.

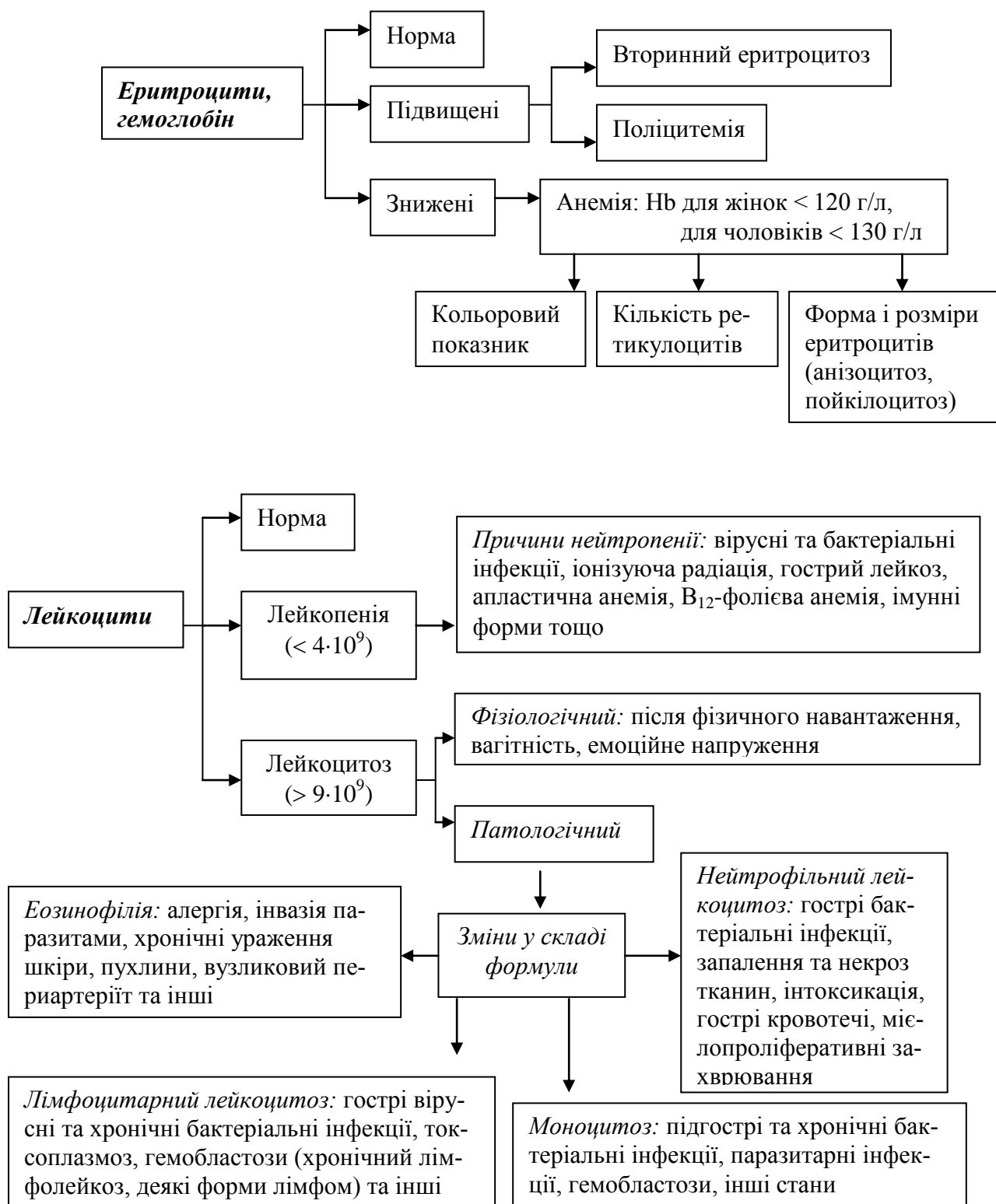
10. Виключите з наведеного списку неможливу локалізацію мезотеліоми.

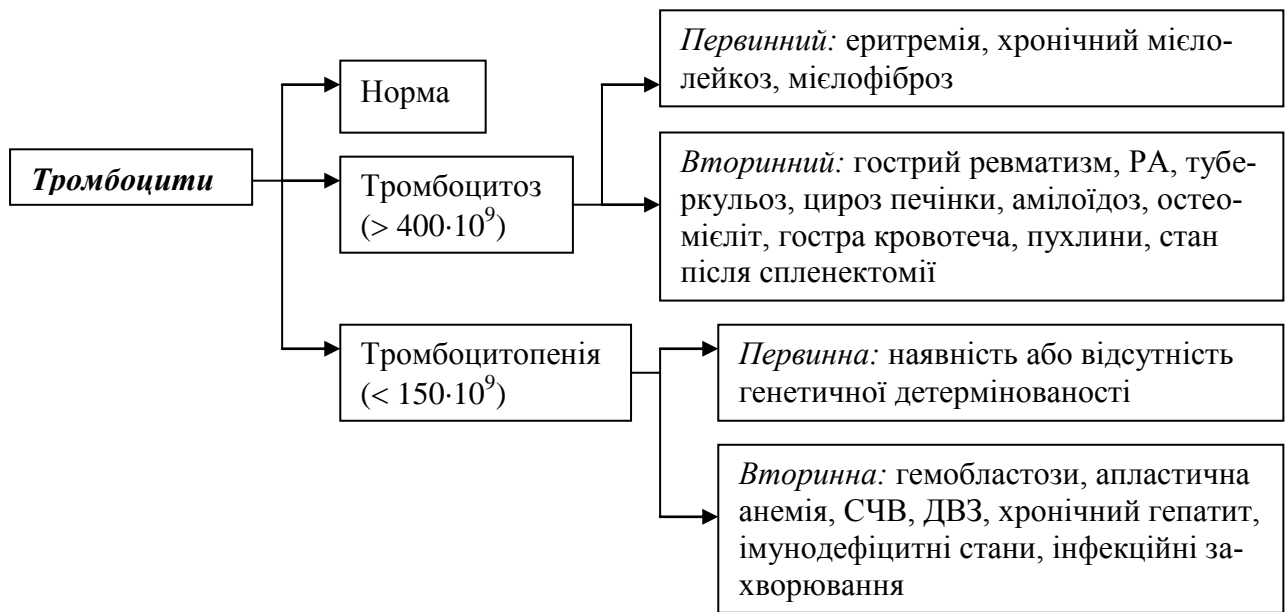
- A. Очеревина
- B. Перикард
- C. Плевра
- D. Субарохноїдальна оболонка мозку
- E. Серозна оболонка матки.

Відповіді на завдання: 1. C; 2.B; 3.E; 4.C; 5.D; 6.A; 7.B; 8.A; 9.E; 10. D.

Стандарти лабораторних досліджень та клінічна оцінка показників при гематологічних захворюваннях

Оцінка показників загального аналізу крові

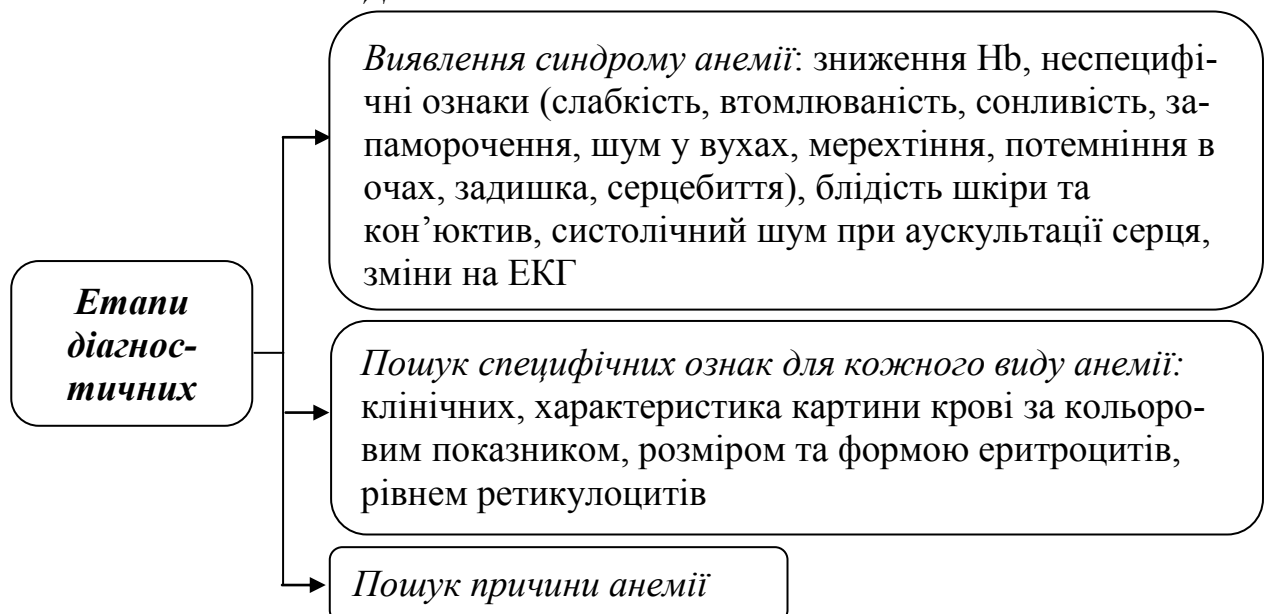




Загальний аналіз крові в нормі

Загальний аналіз крові	Чоловіки	Жінки	Лейкоцитарна формула	%	$\cdot 10^9/\text{л}$
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4-5,1	3,7-4,7	Нейтрофіли: паличкоядерні сегментоядерні	1-6 45-70	0,1-0,3 2,0-5,5
Гемоглобін, г/л	135-180	120-140			
Гематокрит, %	40-48	36-42			
Ретикулоцити, %	2-10		Еозинофіли	0-5	0-0,3
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	4-8,8		Базофіли	0,1	0-0,065
Тромбоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	200-400		Моноцити	2-9	0,09-0,6
ШЗЕ, мм/год	1-10	2-15	Лімфоцити	18-40	1,2-3
Кольоровий показник	0,85-1,05				

Діагностика основних видів анемії



Класифікація

1. Анемії як наслідок масивної крововтрати (гостра постгеморагічна анемія);
2. Анемії як наслідок порушення кровотворення і утворення еритроцитів;
3. Анемії внаслідок підвищеного руйнування крові (гемолітичні анемії).

Робоча гематологічна класифікація анемії

За ступенем важкості: Hbг/л	Легка 110-90	Середньої важкості 89-70	Важка 69-50	Надважка <50
За середнім вмістом Hb в еритроциті: КІ МСН (пг)	Нормохромна 0,85-1,05 25-24	Гіпохромна <0,85 <25	Гіпехромна >1,05 >34	
За середніми розмірами еритроцитів: MDC (мкм) MCV (фл)	Нормоцитарна 7,5 80-95	Мікроцитарна <6,5 <80	Макроцитарна 8,5-10,0 95-100	Мегалоцитарна >10,5 >110-120
За регенераторною здатністю кісткового мозку: (%ретикулоцитів)	Норморегенераторна 0,5-1,5	Гіперрегенераторна >1,5-2	Гіпорегенераторна <0,5	Арегенераторна 0
За типом еритропоезу	Нормобластна		Мегалобластна	

Клінічні прояви анемічного синдрому

- o Блідість шкірних покривів, долонних ліній, нігтьового ложа, губ і слизових оболонок (ротова порожнина, кон'юнктива);
- o Загальна слабкість, підвищена стомлюваність;
- o Шум у вухах;
- o Запаморочення, головні болі; Задишка
- o Серцебиття, тахікардія
- o Функціональний систолічний шум над верхівкою

Залізодефіцитні анемії

Залізодефіцитні анемії (ЗДА) - анемічні синдроми, основним патогенетичним чинником виникнення яких є нестача в організмі заліза (сидеропенія, гіпосидероз).

Залізодефіцитна анемія – найчастіший варіант гематологічних порушень у клінічній практиці.

Причини ЗДА:

1. Хронічні крововтрати: у жінок репродуктивного віку найчастіше маткові кровотечі (тривалі рясні місячні, дисфункціональні маткові кровотечі, міома матки, ендометріоз тощо), у чоловіків – кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, а також кровотечі іншої локалізації.
2. Порушення всмоктування заліза при патології шлунково-кишкового тракту.
3. Порушення утилізації заліза при ензиматичних дефектах.
4. Аліментарний дефіцит заліза внаслідок недостатнього або нераціонального харчування.
5. Підвищена потреба в залізі при вагітності, швидкому рості.
6. Складний генез – при інфекціях, гормональних порушеннях, пухлинах.

Діагностична програма:

- *Аналіз крові:* низький вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів зменшена в меншій мірі, у зв'язку з чим кольоровий показник $< 0,86$, знижена концентрація та вміст гемоглобіну в еритроциті.
- *Мазок крові:* гіпохромія, мікроцитоз, анізопойкілоцитоз, анулоцитоз. При тяжких формах анемії може спостерігатися лейкопенія, тромбоцитопенія або тромбоцитоз.
- *Кістковий мозок:* клітинний, переважає еритроїдний ряд, дозрівання клітин загальмоване на рівні базо- та поліхроматофільних форм.
- *Показники обміну заліза:*
 - низький вміст заліза в сироватці крові (у жінок $< 11,5$ мкмоль/л, у чоловіків $< 13,0$ мкмоль/л);
 - підвищена загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові ($> 84,6$ мкмоль/л);
 - знижений вміст феритину (< 12 нг/мл).

Ступені тяжкості ЗДА:

- легкий – Hb 110-90 г/л;
- середній – Hb 89-70 г/л;
- тяжкий – Hb < 70 г/л.

З метою з'ясування причини анемії проводяться додаткові обстеження: консультація гастроентеролога (фіброгастроскопія, колоноскопія, дуоденальне зондування, аналіз калу на приховану кров імунохроматографічним методом), для жінок – консультація гінеколога.

При наявності у хворого хронічних хвороб проводиться диференціальна діагностика між справжньою сидеропенією та гіпохромною анемією “хро-

нічних хвороб”, зумовленою розладами метаболізму заліза у зв’язку з порушеннями його використання з тканинного депо.

Лабораторні ознаки ЗДА. Основною лабораторною ознакою, що дозволяє запідозрити залізодефіцитний характер анемії, є низький колірний показник, що відображає вміст гемоглобіну в еритроциті і є розрахунковою величиною. Оскільки при ЗДА порушений синтез гемоглобіну через нестачу «будівельного матеріалу», а продукція еритроцитів у кістковому мозку знижується небагато, то розрахований **колірний показник** завжди нижчий 0,85 і часто складає 0,7 і менше (**NB!** усі ЗДА є гіпохромними!).

При використанні в лабораторній практиці сучасних аналізаторів існує можливість безпосереднього визначення **середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті** (МСН; у нормі 27-35 пг) і середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (МСНС; норма 31-36 г/дл, тобто 31-36 г на 100 мл крові).

Морфологічно при гіпохромних анеміях виявляють гіпохромні еритроцити, які переважають у мазку периферичної крові і характеризуються наявністю широкого прояснення в центрі еритроцита. Еритроцит при цьому нагадує бублик або кільце (анулоцит).

Крім того, у мазку крові хворих ЗДА часто зустрічаються мікроцити, в яких вміст гемоглобіну менший, ніж в еритроцитах звичайного розміру. У мазку периферичної крові разом з мікроцитозом визначаються анізоцитоз і пойкилоцитоз, тобто зустрічаються еритроцити неоднакової величини і різних форм, кількість сидероцитів (еритроцити з гранулами заліза, що виявляється при спеціальному забарвленні) різко понижена порівняно з нормою, аж до повної їх відсутності. Вміст ретикулоцитів у крові, як правило, в межах норми, за винятком випадків вираженої крововтрати при відповідній патології (рясні носові і маткові кровотечі) або на тлі лікування препаратами заліза. Кількість лейкоцитів і тромбоцитів зазвичай не змінена. У деяких хворих може спостерігатися тромбоцитоз, який зникає після корекції ЗДА.

Морфологічне дослідження кісткового мозку для діагностики ЗДА малоінформативне і може мати значення лише при спеціальному забарвленні на залізо і підрахунку сидеробластів (еритроїдні клітини кісткового мозку з гранулами заліза), кількість яких у хворих ЗДА значно знижена.

Вміст заліза у сироватці крові, взятої до початку терапії препаратами заліза, знижений, часто значно (у нормі вміст заліза в сироватці у чоловіків і жінок складає відповідно 13-30 і 12-25 мкмоль/л).

Разом з визначенням концентрації заліза у сироватці, діагностичне значення має оцінка загальної **залізозв’язувальної здатності сироватки** (ЗЗЗС), що відображає ступінь «голодування» сироватки і насичення трансферину залізом. Метод полягає в тому, що до сироватки обстежуваного додають явний надлишок заліза, частина якого зв’язується з білком, а інша, незв’язана, частина видалається за допомогою абсорбції на іонообмінній смолі. Після цього визначають вміст заліза, зв’язаного з білком, і розраховують кількість заліза, яке може зв’язати 1 л сироватки. Цей показник і відображає

ЗЗЗС (у нормі 30-85 мкмоль/л). Різниця між показниками ЗЗЗС і сироватковим залізом відображає латентну залізовв'язувальну здатність, а відношення заліза сироватки до ЗЗЗС, виражене у відсотках, відображає відсоток насичення трансферину залізом (норма 16-50 %). У хворих ЗДА визначаються підвищення ЗЗЗС, значне підвищення латентної залізовв'язувальної здатності і зменшення відсотка насичення трансферину.

Оскільки запаси заліза при ЗДА виснажені, визначається зниження вмісту в сироватці **феритину** - залізовмісного білка, рівень якого відображає разом з концентрацією гемосидерину величину запасів заліза в депо. Зниження рівня феритину в сироватці є найбільш чутливою і специфічною лабораторною ознакою дефіциту заліза і підтверджує залізодефіцитний характер анемічного синдрому. Вміст феритину в нормі складає в середньому 15-150 мкг/л (у менструюючих жінок показники нижчі, ніж у чоловіків).

Оцінка запасів заліза може бути проведена за допомогою визначення вмісту заліза в сечі після введення деяких комплексонів, що зв'язують залізо і виводять його із сечею. З цією метою використовується **десфералова (десфероксамінова) проба**. Після внутрішньовенного введення 500 мг десфералу в нормі виводиться від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих ЗДА або за наявності прихованого дефіциту заліза кількість заліза, що виділяється з сечею, знижується до 0,2 мг і менше. У той же час при надмірному вмісті заліза в депо при деяких анеміях, при яких залізо не використовується еритроїдними клітинами, кількість заліза, що виділяється з сечею після введення десфералу, перевищує норму. Інший спосіб оцінки запасів заліза - забарвлення мазків крові і кісткового мозку на залізо і підрахунок кількості сидероцитів і сидеробластів. Число цих клітин при ЗДА значно понижене.

Диференціальна діагностика гіпохромних анемій

Показник	ЗДА	"анемія хронічних хвороб"
Рівень сироваткового заліза	↓↓	↓
Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові	↑↑↑	↓
Вміст феритину	↓	↑↑

Мегалобластні анемії

(вітамін В12-дефіцитна анемія, фолієводефіцитна анемія).

Мегалобластні анемії - анемії, які виникають у зв'язку з мегалобластною трансформацією еритропоезу при порушеннях синтезу ДНК, обумовлених дефіцитом вітаміну В12 або нестачею фолієвої кислоти.

Клініка

Хвороба розвивається поступово. Для В₁₂-дефіцитної анемії характерна тріада синдромів:

- **анемічний синдром:** загальна кволість, задишка при фізичному навантаженні, блідість шкіри з характерним цитриновим відтінком, іктеричність склер, збільшення розмірів селезінки;

- **ураження органів травного тракту:** зниження апетиту, відраза до м'яса, гентеровський язик (у першій фазі яскраво-червоний, болючий, пізніше – гладкий, глянцевої), атрофія слизової шлунка, розлади стільця;
- **неврологічний синдром:** фунікулярний мієлоз бокових або задніх стовпів спинного мозку (наслідок демієлінізації) – порушення чутливості, парестезії, затруднення при ходьбі, спастичний спіральний параліч (бокові стовпи), псевдотабез (задні стовпи), може бути втрата пам'яті, депресія.

Найчастішою формою мегалобластної анемії, зумовленої дефіцитом вітаміну В₁₂, є хвороба Аддісон – Бірмера внаслідок аутоімунного гастриту (50% всіх випадків дефіциту вітаміну В₁₂).

Фолієводефіцитною анемією хворіють частіше особи молодого віку, вагітні жінки. **Клініка:**

- **анемічний синдром** – аналогічно як при дефіциті вітаміну В₁₂;
- ураження органів травного тракту виражено меншою мірою;
- неврологічного синдрому немає.

Діагностична програма:

- Аналіз крові: анемія гіперхромна. Кількість еритроцитів зменшена більше від рівня гемоглобіну, внаслідок чого кольоровий показник > 1,0, підвищений вміст та концентрація гемоглобіну в еритроциті. У більшості хворих знижена кількість лейкоцитів та тромбоцитів. В мазку крові виявляється макроцитоз – великі гіперхромні еритроцити, анізопойкілоцитоз еритроцитів (оваловидні, сльозовидні еритроцити), базофільна зернистість в еритроцитах, еритроцити, що вміщують кільця Кебота та тільця Жоллі, анізоцитоз тромбоцитів, гіперсегментація ядер нейтрофілів, деколи поодинокі еритрокаріоцити, мегалобласти, знижена кількість ретикулоцитів.
- Кістковий мозок: гіперплазія червоного паростка – мегалобластний тип кровотворення, промегалобласти, мегалобласти, асинхронне дозрівання ядра (цитоплазма оксифільна, ядро незріле). Мітози. В еритроцитах кільця Кебота, тільця Жоллі. Зміни в гранулоцитарному ряді – гігантські метамієлоцити та паличкоядерні.

Гематологічна характеристика обох анемії однотипна: у периферичній крові переважають еритроцити великих розмірів (макро- і мегалоцитоз), підвищена їх насиченість гемоглобіном (гіперхромні), у кістковому мозку виявляються мегалобласти - патологічні клітини червоного ряду, які характеризуються інтенсивно синьою цитоплазмою і незрілою хроматиною структурою ядра. Порушення синхронізації процесів дозрівання ядра і гемобілізації цитоплазми призводить до появи еритроцитів із залишками ядра (тільця Жоллі, кільця Кебота), базофільною пунктацією, що використовують у діагностиці.

Слід відзначити, що стернальну пункцію необхідно провести до призначення ціанокобаламіну та фолієвої кислоти (одна ін'єкція ціанокобаламіну

приводить до повної трансформації мегалобластичного типу еритропоезу в нормобластичний протягом 24 годин, тому дослідження пунктату кісткового мозку після введення ціанокобаламіну буде неінформативним).

Додаткові обстеження:

- рівень білірубіну – виявляється непряма білірубінемія;
- рівень лактатдегідрогенази – високий;
- фіброгастроскопія (з біопсією) – атрофія слизової шлунка;
- на 6-7-й день від початку лікування визначають число ретикулоцитів - "ретикулоцитарний криз" (значне зростання числа ретикулоцитів слугує підтвердженням правильності діагнозу та ефективності терапії).

Диференціальну діагностику слід проводити з хворобами, при яких можна спостерігати мегалобластоз в кістковому мозку, не зумовлений дефіцитом вітаміну В₁₂ чи фолієвої кислоти, зокрема, мієлодиспластичним синдромом, еритролейкемією, прийомом деяких медикаментів (метотрексат, антиметаболіти: пурін, цитарабін).

Гостра післягеморагічна анемія

Гостра післягеморагічна анемія - стан, що виникає внаслідок зовнішньої чи внутрішньої кровотечі і характеризується швидким зменшенням кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну в системі кровообігу.

Клінічна картина гострої постгеморагічної анемії складається із синдромів гострої судинної недостатності (шок, колапс, зомління), наростаючої гіпоксії та симптомів основного захворювання, що зумовило крововтрату. У хворих відзначаються "смертельна" блідість, загострення рис обличчя, холодний піт, запаморочення, втрата свідомості, нудота, блювання, корчі. Пульс ниткоподібний, прискорений, артеріальний тиск знижений, відзначається тахіпноє. Слід пам'ятати, що вертикальне положення хворого погіршує його стан і навіть викликає втрату свідомості.

Мінімальна кровотеча, при якій виникають клінічні прояви, складає 500-700 мл.

Діагностика гострої постгеморагічної анемії потребує врахування її фази, особливо під час прихованої кровотечі.

Протягом *першої доби* розпізнання анемії утруднюється у зв'язку з надходженням у кровообіг депонованої крові і рефлекторного звуження судин, що зменшує площу мікроциркуляторного русла. Цей період позначається як рефлекторна фаза компенсації.

Через *1-2 дні* втрачена кров заміщується тканинною рідиною, відновлюється об'єм судинного русла, відбувається гемодилуція (розведення крові). Цей період відповідає гідремічній фазі компенсації і триває дві-три доби. Для неї характерне зниження в однаковій мірі гематокриту, кількості еритроцитів і гемоглобіну. Анемія є нормохромною нормоцитарною.

Через *4-5 днів* настає кістково-мозкова фаза компенсації: істотне збільшення кількості ретикулоцитів, лейкоцитів із зсувом вліво, до метамієлоцитів. У пунктаті кісткового мозку можна виявити збільшений до 30-40%

вміст еритроїдних елементів із прискореним дозріванням нормоцитів. Співвідношення лейко/еритро стає рівним (1:1). Ці зміни є закономірним наслідком підвищення концентрації еритропоєтину в сироватці крові хворого після гострої крововтрати, що і спричиняє зростання проліферативної активності еритропоєтинчутливих клітин-попередників еритропоєзу. Слід пам'ятати, що у хворих на гостру післягеморагічну анемію показник білірубину в плазмі крові є нормальним (за винятком масивних порожнинних крововиливів, при яких можна помітити іктеричність склер і шкірних покривів).

Гіпо- і апластична анемія

Апластична анемія (АА) характеризується недостатністю кровотворення – гіпоклітинним кістковим мозком і панцитопенією у периферичній крові. Розрізняють вроджену та набуту форми АА. Етіологія набутої АА у більшості хворих невідома, таку форму характеризують як первинну або ідіопатичну АА. У 30-40 % хворих на АА недостатність кровотворення можна пов'язати з пошкоджуючою дією різних факторів:

- медикаментів – бензол, солі золота, нестероїдні протизапальні та інші медикаменти та хімічні речовини;
- іонізуючої радіації;
- вірусів (Epstein-Barr, вірус гепатиту В і С, парвовірус В19, Ніv).

Фактори, що спричиняють пошкодження кісткового мозку можуть впливати токсично на гемопоетичні клітини чи клітини строми безпосередньо або через імунологічні механізми.

Класифікація АА. Виділяють три ступені тяжкості АА:

- **тяжка форма** – кількість гранулоцитів $\leq 0,5$ Г/л, кількість тромбоцитів $\leq 20,0$ Г/л, число ретикулоцитів $\leq 1\%$, клітинність кісткового мозку $< 30\%$; деякі автори виділяють **дуже тяжку форму**, коли кількість гранулоцитів $< 0,2$ Г/л;
- **форма середньої тяжкості** – відсутні 1 або 2 критерії тяжкої форми;
- **легка форма** – характеризується гіпоплазією кісткового мозку.

Клінічні прояви .Захворювання іноді починається гостро і бурхливо прогресує, але частіше початок поступовий. У клінічній картині можна виділити три синдроми: *анемічний*, *геморагічний* та *інфекційно-токсичний* (імунодефіцитний).

Анемічний синдром виявляється задишкою, тахікардією, систолічним шумом над серцем, блідістю шкірних покривів. Інфекційно-токсичний синдром розвивається внаслідок вираженої гранулоцитопенії. При цьому розвиваються лихоманка і вторинні інфекційні ускладнення - ангіни, пневмонії, отити, інфекції сечових шляхів. Внаслідок тромбоцитопенії розвивається геморагічний синдром - на шкірі виявляються петехії, екхімози, розвиваються маткові і носові кровотечі.

Діагностична програма:

- Аналіз периферичної крові: рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкограма, кількість ретикулоцитів, тромбоцитів, ШОЕ. Характерні зміни: анемія нормохромного типу, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, зниження числа ретикулоцитів, підвищена ШОЕ.

- Стернальна пункція: клітинність кісткового мозку знижена (< 30 %), поряд з поодинокими гемопоетичними клітинами виявляються плазматичні клітини, лімфоцити, фібробласти. Клітини еритроцитарного паростка можуть проявляти характеристики дизеритропоезу.

- Трепанобіопсія: переважає жировий кістковий мозок над нормальними кровотворними клітинами, зустрічаються плазматичні клітини, лімфоцити, число мегакаріоцитів значно знижене або вони зовсім відсутні. У тяжких випадках може спостерігатися повна відсутність кровотворних клітин.

- Підвищений вміст сироваткового заліза.

- Цитогенетичне дослідження (наявність хромосомних аберацій виключає АА).

Диференціальна діагностика

- Вияснення причини аплазії: *первинна* (ідіопатична) аплазія чи *вторинна* (в результаті дії токсичного фактора).

- Диференціальна діагностика з іншими хворобами, перебіг яких супроводжується панцитопенією (мієлодиспластичний синдром, пароксизмальна нічна гемоглобінурія). Основним дослідженням для диференціальної діагностики АА з іншими хворобами, що супроводжуються панцитопенією є оцінка кісткового мозку – стернальний пунктат, трепанат. При підозрі на пароксизмальну нічну гемоглобінурію проводять тест гема.

Гемолітичні анемії

Гемолітичні анемії - патологічні стани або захворювання пов'язані / із зменшенням тривалості циркуляції еритроцитів у кров'яному руслі внаслідок їх гемолізу або імунного фагоцитозу.

Вони можуть бути гострими і хронічними, спадковими і набутими.

Клінічні прояви гемолітичної анемії. Клінічно ГА виявляються у вигляді гемолітичного синдрому, а іноді - у вигляді так званого гемолітичного кризу.

Гемолітичний криз - це масивний гемоліз еритроцитів у кров'яному руслі, що характеризується гострим погіршенням загального стану хворих, наростанням анемії, вимагає їх негайної госпіталізації і лікування.

Загальні діагностичні критерії гемолітичних анемії:

1. Жовтяниця з гіпербілірубінемією за рахунок непрямого білірубіну (не більше 75 мкмоль/л).

2. Гіперхолія калу (темне забарвлення), уробілінурія, гемоглобін – і гемосидеринурія (при внутрішньосудинному гемолізі).

3. Спленомегалія, гепатомегалія (за рахунок гемосидероза при внутрішньоклітинному геолізі).

4. Анемія нормохромна, нормо- і макроцитарна (при аутоімунних гемолітичних анеміях, ферментопатіях та ін.).

5. Гіперретикuloцитоз (більше 5%).

6. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів (при мікросфероцитозі).

7. Нормобластний тип кровотворення.

8. Позитивний результат антиглобулінового тесту (проби Кумбса): прямого (при аутоімунних гемолітичних анеміях з наявністю антитіл на поверхні еритроцитів) або непрямого (при наявності антитіл в сироватці)

9. Зниження тривалості життя еритроцитів (до 15-20 днів).

Окремі види ГА

Спадковий мікросфероцитоз (анемія Мінковського - Шоффара) - пов'язаний з підвищенням проникності мембрани еритроцитів і проникненням всередину еритроцитів іонів натрію. Характеризується тріадою ознак: пониженням осмотичної резистентності еритроцитів, мікросфероцитозом і ретикулоцитозом. Мікросфероцити не здатні змінювати свою форму в мікроциркуляторному руслі, тому мінімальна травматизація призводить до їх лізису.

Мікро- або нормоцитарна гіперрегенераторна анемія зазвичай супроводжується невеликою жовтяницею (за рахунок непрямого білірубину), сплено- і гепатомегалією. Характерні також наявність стигм дисембріогенезу (нерівний зубний ряд, «баштовий» череп, косоокість, монголоїдний тип лиця), супутньої жовчнокам'яної хвороби.

Серпоподібноклітинна анемія - найчастіша форма гемоглобінопатій, зустрічається у осіб негроїдної раси, обумовлена наявністю у хворого гемоглобіну 5, який відрізняється від гемоглобіну А здорових людей заміною однієї амінокислоти, а саме, валіну замість глутамінової кислоти. Це призводить до зменшення розчинності гемоглобіну 8 порівняно з гемоглобіном А більше ніж у 100 разів і розвитку у зв'язку з цим феномена серпоподібності. Еритроцити серпоподібної форми стають більш ригідними і «застрягають» у капілярах. Це призводить до розвитку тромбозів у різних органах.

Клінічна картина серпоподібної анемії складається з нормохромної анемії і тромботичних ускладнень. Анемія зазвичай виражена помірно, у забарвленому мазку виявляються серпоподібні еритроцити. Вміст ретикулоцитів підвищений, як і вміст вільного білірубину. У кістковому мозку збільшена кількість еритрокаріоцитів. Множинні тромбози обумовлюють такі симптоми, як хворобливість суглобів, припухлість стоп, гомілок. Бувають асептичні некрози головок стегнової і плечової кісток. Часто хворі скаржаться на болі в животі різної локалізації, розвиваються інфаркти легенів, селезінки. Іноді розвивається важкий гемолітичний криз з появою чорної сечі, падінням гемоглобіну, підвищенням температури.

Таласемії - це група спадкових хвороб, при яких порушується синтез однієї або декількох субодиниць (ланцюгів) гемоглобіну. Ознаками, які дозволяють запідозрити таласемію, є виражена гіпохромна анемія з високим вмістом заліза, значно збільшеною селезінкою, виражена мішенеподібність еритроцитів, підвищений ретикулоцитоз, гіпербілірубінемія, наявність гемоглобіну A₂ і фетального гемоглобіну, вади розвитку (заяча губа, баштовий череп, відставання у рості).

Порфірії - спадкова форма анемії, пов'язана з порушенням синтезу порфіринів. У хворих з дитинства визначається гіпохромна анемія, що збільшується з роками, поступово з'являються і ознаки надмірного відкладення заліза в організмі (гемосидерозу): темне забарвлення шкіри, ознаки цукрового діабету (при відкладенні заліза в підшлунковій залозі), збільшення печінки (при гемосидерозі печінки). Еритроцити у мазку крові різко гіпохромні, виявляється їх невелика мішенеподібність, визначаються пойкилоцитоз \ анізоцитоз. Вміст заліза у сироватці крові різко підвищений (у 2-3 рази), а насиченість трансферину у більшості хворих сягає майже 100 %, визначається підвищення показників десфералового тесту, в кістковому мозку визначається велика кількість сидеробластів, а в більшості еритрокаріоцитів гранули заліза кільцем оточують ядро.

Імунна (аутоімунна) гемолітична анемія виникає внаслідок надмірного руйнування еритроцитів аутоантитілами до антигенів їх мембрани або сенсibilізованими лімфоцитами.

Діагностика АІГА завжди повинна передбачати виявлення першопричини, яка призвела до гемолізу. З цією метою ретельно збирається анамнез, проводиться комплексне обстеження.

Обов'язковим є проведення *проби Кумбса* (прямої і непрямой).

За допомогою прямої проби Кумбса (еритроцити пацієнта з антитілами + антиглобулінова сироватка = аглютинація еритроцитів) виявляються антитіла (зазвичай Ig G) або комплемент (C3), фіксовані на поверхні еритроцитів. При непрямій пробі Кумбса (плазма пацієнта з антитілами + еритроцити барана + антиглобулінова сироватка = аглютинація еритроцитів) виявляються нефіксовані антитіла проти еритроцитів у плазмі крові.

Диференційна діагностика анемії

Різновидності патології в залежності від наявності гіпо-, нормо- і гіперхромії еритроцитів



Лейкемоїдні реакції

Лейкемоїдна реакція- це різке реактивне збільшення у периферичній крові незрілих форм лейкоцитів без злоякісної трансформації кісткового мозку.

Лейкемоїдні реакції, або лейкемоїдний синдром - значний лейкоцитоз в поєднанні із зсувом вліво, появою великої кількості молодих клітин.

Диференційна діагностика лейкемоїдних реакцій нейтрофільного типу від мієлопроліферативних захворювань системи крові, в першу чергу, проводиться на підставі таких ознак.

1. Для лейкемоїдних реакцій не характерна спленомегалія, хоча існування збільшеної селезінки не виключає вторинного характеру змін у гемограмі. Відомо, що при таких захворюваннях, як сепсис або інші інфекційні захворювання, може спостерігатися помірна спленомегалія. Однак селезінка в цих випадках має еластичну консистенцію, а стан хворого виражено тяжкий і може супроводжуватися такими симптомами, як зменшення маси тіла, осалгії, тяжка лихоманка, тромбоцитопенія.

2. Виявлення значного лейкоцитозу зі зрушенням вліво в лейкограмі за відносно непоганого загального стану хворого найчастіше зустрічається при захворюваннях системи крові. Присутність збільшеної щільної селезінки тільки підтверджує існування хронічного мієлопроліферативного захворювання.

3. При морфологічному дослідженні клітин нейтрофільного ряду виявляються токсична зернистість у цитоплазмі нейтрофільних гранулоцитів, різноманітні дегенеративні зміни: такі, наприклад, як вакуолізація ядра або цитоплазми, що підтверджує наявність лейкемоїдної реакції. При тяжких септичних станах може спостерігатися некробіоз ядра майже в усіх клітинах крові.

Переконливим диференційно-діагностичним критерієм може бути активність лужної фосфатази нейтрофілів периферичної крові. В разі існування лейкемоїдної реакції лужна фосфатаза нейтрофілів периферичної крові залишається в межах норми.

Мієлодиспластичний синдром

Мієлодиспластичний синдром (МДС) належить до захворювань клонової природи і характеризується одно-, дво- або трилінійною дисплазією клітин кісткового мозку, різною швидкістю прогресування та трансформації в гостру лейкемію.

Відповідно до ФАБ-класифікації МДС включає рефрактерну анемію, рефрактерну анемію з кільцевидними сидеробластами, рефрактерну анемію з надлишком бластів, рефрактерну анемію з надлишком бластів у трансформації, хронічну мієломоноцитарну лейкемію.

Класифікація МДС за ВООЗ

ПІДТИП	КРОВ	К.М.
Рефрактерна анемія RA	Анемія Бласти (-) або поодинокі	Еритроїдна дисплазія < 5% бластів < 15% КСБ
Рефрактерна анемія з кільцевидними сидеробластами RARS	Анемія Бласти (-)	Еритроїдна дисплазія < 5% бластів > 15% КСБ
Рефрактерна анемія з мультилінійною дисплазією RCMD	Цитопенія Бласти(-) або поодинокі Палички Ауера (-) <1 Г/л моноцитів	Дисплазія в > 10% клітин 2 і більше мієлоїдних гемопоетичних ліній <5% бластів Палички Ауера (-) <15% КСБ
Рефрактерна анемія з мультилінійною дисплазією і кільцевидними сидеробластами RCMD -RS\	Цитопенія Бласти(-) або поодинокі Палички Ауера (-) <1 Г/л моноцитів	Дисплазія > 10% клітин 2 і більше мієлоїдних гемопоетичних ліній <5% бластів Палички Ауера (-) >15% КСБ
Рефрактерна анемія з надлишком бластів-1 RAEB-1	Цитопенія Бласти<5% Палички Ауера (-) <1 Г/л моноцитів	Одно- або мультилінійна дисплазія 5-9% бластів Палички Ауера (-)
Рефрактерна анемія з надлишком бластів-2 RAEB-2	Цитопенія Бласти 5-19% Палички Ауера (+/-) <1 Г/л моноцитів	Одно- або мультилінійна дисплазія 10-19% бластів Палички Ауера (+/-)
Мієлодиспластичний синдром некласифікований MDS-U	Цитопенія Бласти (-) або поодинокі Палички Ауера (-)	Однолінійна дисплазія в гранулоцитах або мегакаріоцитах <5% бластів Палички Ауера (-)
МДС, асоційований з ізольованою 5q-	Анемія Бласти<5% Тромбоцити – норма або підвищена кількість	Нормальна або збільшена кількість МГКЦ з гіполобулярними ядрами Бласти<5% Палички Ауера (-) Ізольована 5q-

Для хворих на МДС при виборі лікувальної тактики визначальним є встановлення групи ризику, з якою корелюють частота лейкемічної трансформації та виживання пацієнтів. Найбільш поширеною прогностичною системою є Міжнародна прогностична бальна система (IPSS).

Міжнародна прогностична бальна система (IPSS)

Фактор прогнозу	0 балів	0,5 бала	1 бал	1,5 бала	2 бали
Бласти у к/мозку (%)	<5	5-10	11-20	---	21-30
Кількість цитопеній	0 – 1	2 – 3	---	---	---
Каріотип	Нормальний, - Y, del (5q), del (20q)	Усі інші аномалії*	---	≥3 аномалій або аномалії хромосоми 7	---

Група ризику	Кількість балів	Медіана виживання (в роках)*	Трансформація в ГМЛ (25% ризику в роках)*
Низького (Low)	0	5,7	9,4
Проміжного-1 (Int-1)	0,5 – 1,0	3,5	3,3
Проміжного-2 (Int-2)	1,5 – 2,0	1,1	1,1
Високого (High)	≥2,5	0,4	0,2

*показники без проведення лікування

Обов'язкові дослідження:

- о аналіз периферичної крові з визначенням рівня тромбоцитів, ретикулоцитів, лейкограми та оцінкою ступеня дисплазії;
- о мієлограма з оцінкою диспластичних змін в гемопоетичних клітинах;
- о цитохімічне дослідження кісткового мозку – визначення кільцевидних сидеробластів (реакція за Perls), визначення активності лужної фосфатази нейтрофілів, визначення мієлопероксидази, неспецифічної естерази, ліпідів у бластах;
- о цитогенетичне дослідження;
- о визначення заліза, феритин-зв'язуючої здатності сироватки, рівня трансферину;
- о визначення рівня еритропоєтину в сироватці крові;
- о біохімічне дослідження крові (визначення креатиніну, Ca⁺⁺, білірубину з фракціями, трансамінази, лактатдегідрогенази);
- о загальний аналіз сечі;
- о проби Кумбса, Хема;
- о трепанобіопсія здухвинної кістки.

Обстеження, необхідні для диференційної діагностики з іншими хворобами (виключення солідних пухлин, гемобластозів, хронічних інфекцій тощо), - комп'ютерна томографія, за потреби - МРТ.

Рекомендовані (бажані) дослідження:

- о електрофорез сироватки крові;
- о кількісне визначення імуноглобулінів сироватки крові;

- o імунофенотипування клітин кісткового мозку;
- o коагулограма;
- o визначення рівня фолатів в еритроцитах, вітаміну В12 у сироватці;
- o визначення імунорегуляторних субпопуляцій лімфоцитів;
- o визначення рівня бета-2 мікроглобуліну;
- o гістотипування за системою HLA-DR15 (для хворих – кандидатів на ало-трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин (АлоТСКГК));
- o визначення PNH-клату (прогнозування чутливості до імуно-супресивної терапії);
- o молекулярно-генетичне дослідження для визначення мутацій JAK2 (при наявності гіпертромбоцитозу);

Лейкози

Лейкоз - це системне злоякісне захворювання крові, яке характеризується порушенням процесу дозрівання кровотворних клітин на різних стадіях розвитку.

Класифікація лейкозу :

- **За характером перебігу*:**
 - Гострі (перебігають менше року)
 - Хронічні (існують тривалий час)
- **За ступенем диференціації пухлинних клітин:**
 - Недиференційовані
 - Бластні
 - Цитарні лейкози
- **Відповідно до цитогенезу (грунтується на уявленнях про кровотворення):**
 - **Гострий лейкоз:**
 - Лімфобластний
 - Мієлобластний
 - Монобластний
 - Мієломонобластний
 - Еритромієлоз
 - Мегакаріобластний
 - Недиференційований
 - **Хронічний лейкоз:**
 - Мієлоїдного походження:
 - Мієлопроліферативні:
 - Хронічний мієлоїдний лейкоз
 - Істинна поліцитемія
 - Істинна тромбоцитемія
 - Первинний мієлофіброз
 - Хронічний нейтрофільний лейкоз
 - Хронічний еозинофільний лейкоз (гіперезинофільний синдром)

- Мієлодиспластичні /мієлопроліферативні:
 - Хронічний мієломоноцитарний лейкоз
 - Атиповий хронічний мієлолейкоз
 - Ювенільний мієломоноцитарний лейкоз
- Лімфоїдного походження
 - Хронічний пімфолейкоз
 - Волосатоклітинний лейкоз
 - Хвороба Сезарі (лімфо лейкоз з ураженням шкіри)
 - Парапротеїнемічні лейкози:
 - Мієломна хвороба
 - *Первинна макроглобулінемія Вальденстрема
 - * Хвороба важких ланцюгів Франкліна

примітка: гострий лейкоз ніколи не переходить у хронічний, а хронічний ніколи не загострюється-таким чином, терміни «гострий» і «хронічний» використовуються тільки задля зручності; значення цих термінів у гематології відрізняється від значення в інших медичних дисциплінах.

Гострий лейкоз - це такі форми лейкозу, при якому морфологічний субстрат представлений недиференційованими або мало диференційованими бластними клітинами (перші 3 класи клітин - попередниць).і Зазвичай діагноз гострого лейкозу встановлюють, коли в мієлограмі виявляється більше 20 % бластів.

Хронічний лейкоз- це такі варіанти лейкозу, при якому морфологічний субстрат, представлений дозріваючими і зрілими клітинами.

Клінічні прояви лейкозу

Спектр клінічних проявів лейкозу досить широкий і представлений в основному трьома клініко-лабораторними синдромами - пухлинного росту, пухлинної інтоксикації і пригнічення кровотворення.

Клінічні прояви і їх причини у хворих лейкозом

Клінічні прояви	Причини
Синдром пухлинного росту:	Інфільтрація злоякісними клітинами:
• Лімфаденопатія	•Лімфовузлів
• Гепатоспленомегалія	•Печінки і селезінки
• Осалгії, стерналгії	•Кісткового мозку
• Артралгії	•Суглобів
• Неврологічні симптоми	•ЦНС (нейролейкоз)
• Шкірні зміни (лейкеміди)	•Шкіри
• Гінгівіт (гіпертрофічний)	•Ясен
• Тестикулярний інфільтрат	•Ячок
• Гіперлейкоцитоз, поліцитемія	•Крові
Синдром пухлинної інтоксикації:	

• Слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність, зниження апетиту, втрата маси тіла, пітливість, гіпертермія, шкірна сверблячка	• Руїнування клітин і циркуляція продуктів їх розпаду, виділення із злоякісних клітин біологічно активних речовин
	• Гіперурикемія
• Болі в суглобах, нефропатія	• Зміна балансу цитокінів, підвищення рівня прозапальних цитокінів
• Лабораторні зміни: прискорення ШОЕ, підвищення рівня фібриногену, гаптоглобіну, церулоплазміну	
Синдром пригнічення кровотворення:	• Анемія
• Анемічний синдром	
• Геморагічний синдром	
• Синдром імунодефіциту	• Тромбоцитопенія
	• лейкопенія

При цитохімічних дослідженнях, які дозволяють встановити лінійну приналежність лейкозу, в цитоплазмі клітин виявляють наявність мієлопероксидази, глікогену, ліпідів та інших речовин. При імунофенотипічних аналізах за допомогою мічених моноклональних антитіл виявляються специфічні клітинні антигени-кластери диференціації (CD), яка також дозволяє встановити тип і лінійну приналежність лейкозу. Цитогенетичні дослідження дозволяють виявити наявність хромосомних аномалій - транслокацій, інверсій, делецій та інших, також характерних для певних видів лейкозу.

Гострий мієлобластний лейкоз

Гострий мієлобластний лейкоз - новоутворення із злоякісно трансформованих ранніх клітин-попередників мієлопоезу-мієлобластів

При щонайменшій підозрі на гострий лейкоз необхідно проводити загальний аналіз крові і стернальну пункцію з вивченням мієлограми.

Характерними змінами *периферичної крові* є розвиток нормохромної анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії лейкоцитозу за рахунок бластів, наявність яких вказує на гострий лейкоз.

Діагноз ГМЛ можна з упевненістю ставити за наявності в кістковому мозку 20 % і більше мієлобластів (середніх або великих розмірів з великим ядром, наявністю в цитоплазмі додаткових ядерець, гранул і азурофільних структур -паличок Ауера). Діагноз підтверджується і уточнюється при проведенні цитохімічних досліджень. Наявність пероксидази більше ніж у 3 % бластів свідчить про ГМЛ, а активність неспецифічної естерази характерна для гострого моноцитарного лейкозу (M5).

У випадках розвитку нейролейкемії обов'язково проводиться люмбальна пункція з цитологічним дослідженням спинномозкової рідини, при появі вогнищевої симптоматики проводяться КТ або МРТ головного мозку.

Гострий лімфоїдний лейкоз

Гострий лімфоїдний лейкоз - (ГЛЛ) - пухлини переважно з ранніх (низькодиференційованих) клітин-попередників лімфопоезу - лімфобластів.

В основі сучасної класифікації ГЛЛ лежить виявлення лінійної приналежності і ступеня зрілості лімфобластів, а також виявлення їх генетичних аномалій.

Приблизно 80 % ГЛЛ є В-клітинними, 15-20 % - Т-клітинними. Дуже рідко ГЛЛ походять з НК-клітин.

Для постановки точного діагнозу необхідне комплексне обстеження з обов'язковим проведенням цитохімічних, цитогенетичних та імунофенотипічних досліджень.

Хронічний мієлоїдний лейкоз

Хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) - пухлина, що розвивається в результаті злоякісного переродження кровотворної клітини-попередниці мієлопоезу, що зберігає здатність диференціюватися до зрілих форм.

Субстрат пухлини складається в основному з гранулоцитів, переважно нейтрофілів.

ХМЛ відрізняється порівняно м'яким перебігом доти, поки не настане трансформація у відкриту лейкозну (бластну) фазу. У природному перебігу ХМЛ виділяють 4 фази: 1) початкову (приховану, компенсовану); 2) хронічну (стадія розгорнутих клінічних проявів); 3) фазу акселерації (прискорення); 4) гостру фазу (термінальну, бластну).

Частіше ХМЛ діагностується у хронічній фазі, коли наростає загальна слабкість, погіршується загальний стан, наростає лейкоцитоз (більше $25 \times 10^9/\text{л}$) та інтоксикація, з'являється дискомфорт в епігастрії і лівому підбер'ї, що зазвичай уже свідчить про мієлоїдну метаплазію печінки і селезінки та їх збільшення.

Діагноз ХМЛ встановлюють за даними аналізу крові. Спочатку у крові з'являється невеликий, але з тенденцією до наростання, нейтрофільний лейкоцитоз із зрушенням вліво до мієлоцитів і промієлоцитів. У деяких хворих рано з'являються одиничні мієлобласти. Специфічною особливістю ХМЛ є відносно невелика кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів за наявності мієлоцитів, промієлоцитів і навіть мієлобластів. Лейкемічні нетрофільні гранулоцити характеризуються пониженням активності лужної фосфатази і значним зниженням фагоцитарної активності. Характерною ознакою ХМЛ є також еозинофільно-базофільна асоціація (одночасне збільшення числа еозинофільних гранулоцитів і базофільних гранулоцитів у крові), проте ця ознака виражена далеко не у всіх хворих. Анемія в цьому періоді хвороби відсутня, ШОЕ нормальна або трохи підвищена.

У цьому періоді захворювання ХМЛ необхідно диференціювати від лейкоїдної реакції, що супроводжує, наприклад, метастази раку в кістковий мозок, від сублейкемічного мієлозу і еритремії.

Фаза прискорення фактично є провісником гострої фази, яка настає через кілька тижнів або місяців. Картина крові в цій стадії ХМЛ за відсутності

цитостатичної терапії характеризується анемією нормомакроцитарного характеру, що швидко розвивається, з колірним показником, близьким до одиниці. Анізоцитоз і пойкилоцитоз еритроцитів виражені нерізно. У більшості хворих у цій стадії кількість лейкоцитів перевищує $150-200 \times 10^9/\text{л}$, хоча іноді зустрічаються і алейкемічні форми з лейкоцитозом $5-15 \times 10^9/\text{л}$. У периферичній крові в значній кількості виявляють мієлоцити, промієлоцити (більше 20 %) і мієлобласти (більше 10 %), розвивається тромбоцитопенія. При гіперлейкоцитозі ($500 \times 10^9/\text{л}$ і вище) нерідко утворюються лейкоцитарні тромби в судинах мозку, селезінки, легенів, які можуть призводити до загибелі хворих ще до настання термінальної стадії.

У міру подальшого прогресування захворювання переходить у термінальну (бластну) фазу, яка перебігає гостро і злоякісно, нагадуючи за своєю клінікою гострий лейкоз. Для картини крові у цій стадії характерні анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія і мієлемія - вихід у периферичну кров вмісту кісткового мозку. В результаті мієлемії в периферичній крові з'являється велика кількість еритрокаріоцитів і бластних клітин (понад 20 %). Діагностика лейкемічної форми ХМЛ не представляє великої складності. Вона ґрунтується на значному підвищенні кількості лейкоцитів у крові, зниженні активності їх лужної фосфатази і різкому омолодженні складу периферичної крові (поява незрілих форм гранулоцитарного ряду - метамієлоцитів, мієлоцитів, промієлоцитів і мієлобластів), наявності філадельфійської хромосоми у поєднанні з різко збільшеною селезінкою та іншими клінічними ознаками

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) є одним із порівняно доброякісних різновидів пухлини лімфоїдної тканини, що вражає кровотворну та імунну систему, яка розвивається з клітини-попередниці лімфопоезу або з клітин-попередниць В- і Т-лімфоцитів. Характеризується збільшенням у крові числа морфологічно зрілих лімфоцитів, що складають морфологічний субстрат пухлини, а також лімфоїдною інфільтрацією кісткового мозку, селезінки і лімфатичних вузлів.

Діагноз зазвичай ставиться на підставі результатів загальноклінічного обстеження хворого і морфологічного аналізу мазків периферичної крові.

Більше ніж у 25 % випадків захворювання виявляють випадково при проведенні рутинного аналізу крові, де при незначному лейкоцитозі виявляється збільшення відносної (40-50 %) і абсолютної кількості лімфоцитів. Більшість клітин периферичної крові представлені зрілими лімфоцитами. Можна також виявити одиничні тіні Гумпрехта - напівзруйновані ядра лімфоцитів із залишками ядерця. Вони виникають при нанесенні мазка крові на предметне скло, коли легко ранимі пухлинні лімфоцити роздавлюються, втрачаючи цитоплазму.

Діагноз ХЛЛ нескладний, проте при алейкемічній формі можливі діагностичні труднощі, які легко вирішує стерильна пункція. Патогномонічним для ХЛЛ є збільшення відсотка лімфоцитів у кістковому мозку (більше 25 % «зрілих» лімфоцитів або понад 10 % гранулярних лімфоцитів). Біопсія лім-

фатичного вузла рекомендується у всіх випадках, коли наявність збільшеного, доступного для дослідження лімфатичного вузла дозволяє виконати біопсію без додаткового ризику. При біохімічному дослідженні крові часто виявляється підвищення рівня α_2 -мікроглобуліну, лактатдегідрогенази, сечової кислоти і гіпогаммаглобулінемія (у 30-50 % випадків). З метою уточнення ураження лімфовузлів і визначення стадії ХЛЛ застосовується УЗД лімфовузлів і органів черевної порожнини, рентгенографія органів грудної клітки, КТ зачеревного простору та інших частин тіла.

Справжня поліцитемія

Справжня поліцитемія (еритремія, хвороба Вакеза) - це хронічний гемобластоз, що походить із ушкодженої клітини - попередниці мієлопоєзу, здатної до необмеженого диференціювання по 4 паростках, переважно еритроїдному.

Клінічна картина, діагностичні критерії. Захворювання розвивається поступово. Хворі відмічають слабкість, головний почервоніння шкірних покривів. У 35-50% випадків виникає артеріальна гіпертензія, зв'язана із збільшенням пою викиду і підвищенням периферичного опору у відповідь на підвищення в'язкості крові. У 50-55% хворих спостерігається шкірна сверблячка, особливо після водяних процедур (умивання, плавання і т.д.). Характерні: гострі пекучі болі в кінчиках пальців ніг внаслідок порушень мікроциркуляції. При огляді - ін'єкція склер («очі кролика», різницю у забарвленні І якого (темне, повнокровне) і твердого (світле) піднебіння, що створює межу між ними (симптом Купермана).

Діагноз встановлюється на підставі даних цитологічного та гістологічного дослідження кісткового мозку з урахуванням змін у периферичній крові та клінічного обстеження. Виявлення в периферичній крові понад 170 г/л гемоглобіну та еритроцитів $6,0 \times 10^9$ /л у чоловіків і 150 г/л гемоглобіну та еритроцитів $5,5 \times 10^9$ /л у жінок має бути поштовхом для подальшого обстеження пацієнта з метою диференціювання СП та симптоматичного еритроцитозу

Критерії діагнозу:

1. Еритроцитоз понад $6,5 \times 10^{12}$ /л
2. Пейкоцитоз (більш $10,4 \times 10^9$ /л)
3. Тромбоцитоз (більш 400×10^9 /л)
4. Гематокрит (більш 0,55 л/л)
5. Уповільнення ШОЗ (0-1-2 мм мас)
6. Гіперплазія зритроцитарного (60%), гранулоцитарного і мегакаріоцитарного паростків кровотворення в кістковому мозку (цитологічно і гістологічно підтверджена)
7. Підвищена активності лужної фосфатази нейтрофілів (при відсутності гарячки або інфекції)
8. Нормальне насичення артеріальної крові киснем >92%

Відсутність захворювань, що можуть супроводжуватись вторинним еритроцитозом.

Великі і малі діагностичні критерії поліцитемії

<i>А. Великі критерії</i>	<i>В. Малі критерії</i>
1. Збільшення маси еритроцитів	1. Тромбоцитоз (більше $400 \times 10^9/\text{л}$)
2. Спленомегалія	2. лейкоцитоз (більше $12 \times 10^9/\text{л}$)
3. Середня насиченість крові киснем (92-95%)	3. Підвищення активності лужної фосфатази нейтрофілів (більше 100 у.о.)

Наявність 3 критеріїв А або А1+А2+2 критеріїв категорії В свідчать про достовірний діагноз еритремії.

Лімфогранулематоз, хвороба Ходжкіна, лімфома Ходжкіна

Лімфома Ходжкіна, лімфогранулематоз - пухлинне захворювання, первинно локалізоване в лімфоїдній тканині, субстратом якого є гігантські багатоядерні клітини Березовського-Штернберга.

Клініка. Захворювання може виникнути в будь-якому віці. До ранніх і постійних симптомів лімфогранулематозу відноситься локальне збільшення лімфатичних вузлів, частіше шийних, потім – підпахвових і пахових. Характерним є злиття лімфовузлів у масивні конгломерати через перехід пухлинного процесу на капсулу.

До симптомів захворювання, які визначаються при клінічному обстеженні відносяться:

- о - генералізований свербіж шкірних покривів;
- о - лихоманка;
- о - профузна нічна пітливість;
- о - втрата більше, ніж на 10% маси тіла за 6 місяців.

Діагностичні критерії:

1. Виявлення в біоптаті лімфовузла при гістологічному дослідженні клітин Березовського-Штернберга.

2. Характерні зміни в периферичній крові:

- о - нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом вліво;
- о - відносна або абсолютна лімфопенія (внаслідок ураження пухлинним процесом лімфоїдної тканини);
- о - еозинофілія, моноцитоз;
- о - підвищена ШОЕ.

3. В мієлограмі – мієлоїдна і мегакаріоцитарна гіперплазія. В ІV стадії при поразенні кісток можуть виявлятися поодинокі клітини Березовського-Штернберга.

Неходжкінські злоякісні лімфоми

Терміном неходжкінські злоякісні лімфоми позначають гемобластози з лімфоїдних клітин поза кістковим мозком. При цьому пухлинний клон може мати як В – (80-85%), так і Т-клітинну природу (біля 15%). Діагностика пухлин цього типу базується на детальному вивченні гістологічних зрізів, цито-

логічних досліджень аспіратів і відбитків лімфовузлів, цитохімічних, цитогенетичних та імуноцитологічних ознак .

Клінічна картина. НЗЛ може виникнути в будь-якому віці. Клінічна картина захворювання залежить від локалізації пухлинних вогнищ, характеру пухлинного росту (фолікулярний, дифузний), цитологічного варіанту. Найбільш часта первинна локалізація процесу – периферичні лімфатичні вузли (біля 60% хворих). Характерно швидке розповсюдження процесу: вогнища виникають в селезінці, кістковому мозку (лейкемізація), екстранодулярно.

Діагностичні критерії:

1. Діагноз НЗЛ може бути поставлений тільки на підставі вивчення гістологічної структури лімфовузла або біоптата екстранодулярної тканини.

2. Уточнення морфології клітин пухлини можливо шляхом вивчення цитології аспіратів і відбитків лімфовузлів.

Загальне правило при біопсії полягає в тому, що для дослідження береться найбільший лімфовузол. Крім тих випадків, коли лімфовузол дуже великий і не може бути видалений з технічних причин, всі біопсії повинні бути ексцизійними (а не інцизійними). Для імунофенотипування, цитогенетичних досліджень та одержання “відбитку” лімфовузла – тканина не повинна фіксуватися.

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз характеризується різким зменшенням або відсутністю в периферичній крові зернистих лейкоцитів.

Відповідно до класифікації ВООЗ виділяють 4 ступеня нейтропенії. Особливо небезпечною є нейтропенія IV ступеня, однак деякі дослідники особливо виділяють пацієнтів з числом нейтрофілів меншим за 100 в 1 мкл. Остання підгрупа хворих є найбільш вражаємою з погляду розвитку швидкоплинної грамнегативної інфекції.

Класифікація нейтропенії

Ступінь нейтропенії	Кількість нейтрофілів у 1 мкл крові
I	2000 - 1500
II	1500 - 1000
III	1000 - 500
IV	< 500

Клінічна картина агранулоцитозу. При блискавичному агранулоцитозі початок раптовий та може бути відмічений пропасницею та високою лихоманкою. Спостерігається крайнє виснаження. Пацієнт звичайно блідий, проте слизові можуть зберігати звичайне забарвлення або бути ціанотичними. Інколи розвивається жовтяниця. Гангренозне виразкоутворення має місце на яснах, мигдаликах, м'якому піднебінні, губах, язиці, глотці, слизовій оболонці щік, дещо рідше – шкірі, носовій порожнині, піхві, матці, прямій кишці. Дно виразки брудно-жовте, сіре або зеленувато-чорне, в оточуючих тканинах спостерігається мінімальна запальна реакція. Наявна регіональна аденопатія, генералізована при цьому не спостерігається. Спленомегалія та остеомаліяція

не характерні, печінка також збільшується рідко. Пульс швидкий та кволий. Смерть настає протягом декількох днів. За невеликим виключенням, тривалість захворювання до летального висходу складає 3-9 днів.

Ангіна виникає в перші 12-24 години після появи інших симптомів. Часто зустрічаються головний біль, пропасниця, крім того можуть проявлятися нудота, диспное, порушення свідомості та біль в різних ділянках тіла. Дерматити або висипка спостерігається приблизно у 10% хворих.

Діагностика

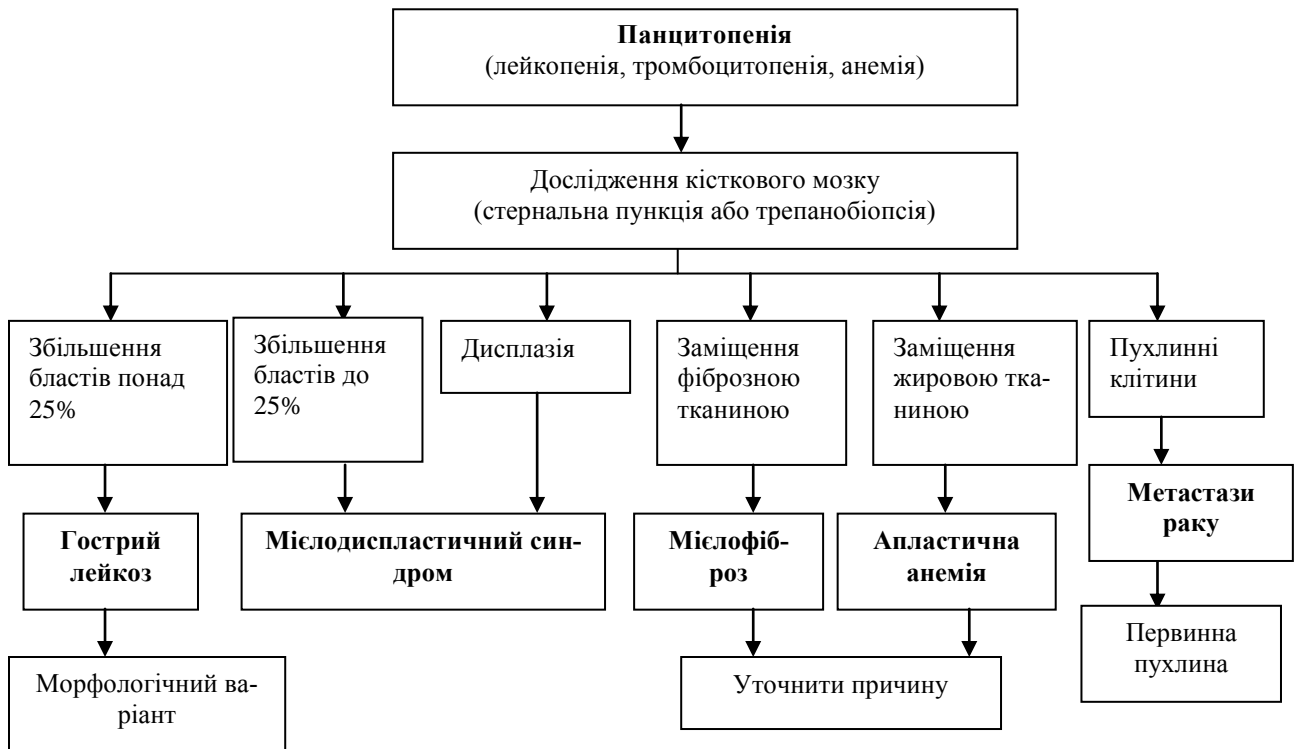
В крові при типовому агранулоцитозі найбільш явним проявом є дефіцит гранулоцитів, проте, кількість інших видів лейкоцитів зазвичай також зменшується. У пацієнтів з блискавичними формами число лейкоцитів звичайно нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$, а часто і нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Описані випадки зниження концентрації лейкоцитів до $0,05 \times 10^9/\text{л}$. Гранулоцити можуть бути зовсім відсутні або складати 1-2%.

Більшість клітин у хворого – це лімфоцити. В деяких випадках може знижуватися відносна і навіть абсолютна кількість моноцитів.

При хронічних нейтропеніях з повільним перебігом число лейкоцитів може не падати нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$, а гранулоцитопенія є менш вираженою.

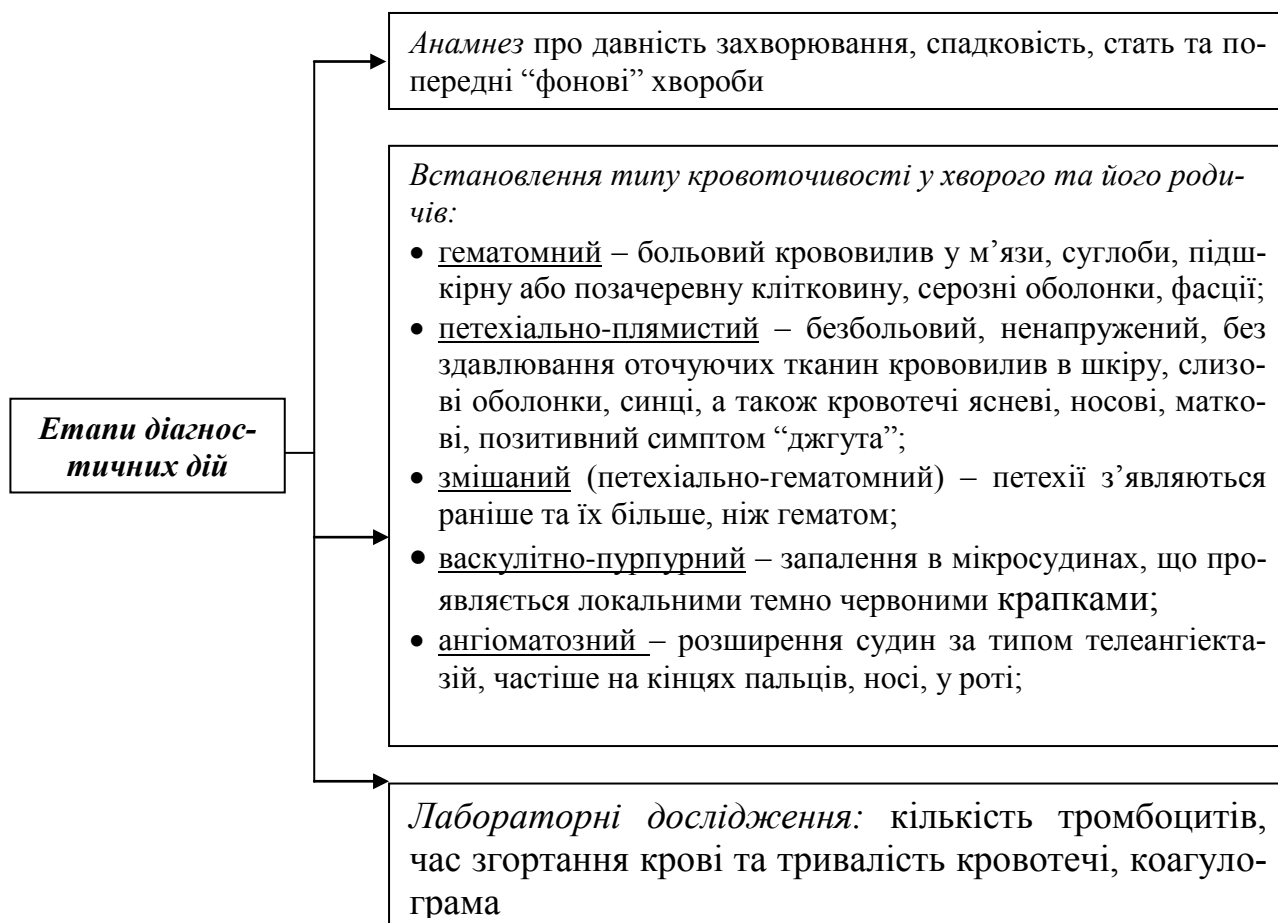
В типових випадках у пацієнтів немає анемії або тромбоцитопенії, час кровотечі та згортання нормальний. У деяких хворих спостерігається анемія легкого або помірного ступеня важкості, але не завжди можна бути впевненим у її відсутності до даного захворювання. Морфологія еритроцитів та кількість ретикулоцитів залишаються нормальними. ШЗЕ підвищується.

Діагностичний пошук у хворих панцитопенією



Геморагічні синдроми

Діагностика геморагічних діатезів



Тромбоцитопенії

Тромбоцитопенії є одними з найчастіших форм геморагічного діатезу. Цим терміном визначають стани, за яких кількість тромбоцитів нижча ніж $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Середня захворюваність складає 6 на 100 000 населення, частіше хворіють жінки (у 3-4 рази), особи у віці від 20 до 50 років.

Класифікація. З практичної точки зору виділяють: первинну тромбоцитопенічну пурпуру (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура) та вторинні, симптоматичні, тромбоцитопенії.

Виділяють також спадкові та набуті форми тромбоцитопеній. Залежно від патогенезу тромбоцитопенії поділяють на:

- о зумовлені порушенням продукції тромбоцитів;
- о зумовлені посиленням руйнування тромбоцитів (найчастіше – імунні);
- о зв’язані з порушенням розподілу тромбоцитів;
- о змішані.

Основні форми тромбоцитопеній (Г.І. Козинець, В.О. Макаров, 1997)

- о 1. У результаті зниження продукції клітин у кістковому мозку.
- о 2. Імунні.
- о 3. Унаслідок перерозподілу крові і гемодилуції:

- о – при спленомегалії і гіперспленізмі (хронічні захворювання печінки, портальна гіпертензія).
- о 4. Змішані

Ступені тромбоцитопенії та ймовірність кровотечі

Ступінь	Кількість тромбоцитів	Ймовірність кровотечі
Легкий	50-140 x 10 ⁹ /л	Низька
Середньої тяжкості	25-50 x 10 ⁹ /л	Висока при травмах і операційних втручаннях
Важкий	Менше 25 x 10 ⁹ /л	Висока
Дуже важкий	Менше 10 x 10 ⁹ /л	Дуже висока

Основними клінічними симптомами, які властиві тромбоцитопеніям, є виникнення петехій без будь-якої причини, невеликих синців та кровотеч зі слизових оболонок, дрібноточковий характер петехій. Характерне утворення крововиливів у місцях ін'єкцій. Тромбоцитопенія характеризується кровоточивістю зі слизових оболонок, ясен, носовими кровотечами, у жінок – рясними та тривалими менструаціями. При різкій тромбоцитопенії можуть виникати ниркові кровотечі, крововиливи в склеру або в сітківку ока, у мозок або мозкові оболони. Часто кровотечі спостерігаються після екстракції зубів

Діагностика. Основним лабораторним показником даного захворювання є значне зниження кількості тромбоцитів (нижче ніж 100 × 10⁹/л). Кровоточивість проявляється в основному при зменшенні кількості тромбоцитів нижче ніж 30 × 10⁹/л. Характерні морфологічні зміни тромбоцитів: пойкилоцитоз, переважання кров'яних пластинок дрібних або великих розмірів. Час кровотечі подовжується: за Дюке – до 15 хв і більше, спостерігається позитивний симптом джгута, час згортання крові в нормі, подовжується гепариновий час. Тест генерації тромбопластину Біггса –Дугласа порушений. Для диференціальної діагностики різних форм тромбоцитопеній істотне значення має дослідження кісткового мозку.

Лабораторна діагностика тромбоцитопенії:

- о Кількість тромбоцитів у циркулюючій крові
- о Час кровотечі за Дюке
- о Пункція кісткового мозку з вивченням мієлограми або трепанобіопсія (вивчають стан мегакаріоцитарного паростка)
- о Антитіла до тромбоцитів
- о Час згортання крові та інші коагулологічні тести

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Тепер під загальною назвою «ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура» об'єднують аутоімунні форми тромбоцитопенії, причину аутоагресії при яких встановити не вдається і які проявляються у вигляді геморагічного діатезу з ізольованим дефіцитом тромбоцитів та мікроциркуляторним типом кровоточивості.

Класифікація. Виділяють гостру та хронічну форми ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

Клініка. Гостра аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура Клінічна картина характеризується появою на шкірі хворих ознак кровоточивості мікроциркуляторного типу у вигляді дрібноточкових петехій, невеликих синців, геморагічних висипань на слизовій оболонці ротової порожнини. Характерна кровоточивість слизових оболонок носа, ясен. Екхімози частіше локалізуються на передній поверхні тулуба, верхніх і нижніх кінцівок. Характерне утворення крововиливів великих розмірів у місцях ін'єкцій, виникнення геморагій у місцях стиснення шкіри комірцем сорочки, гумкою тощо. Лімфатичні вузли, печінка та селезінка при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі не збільшені.

Хронічна форма аутоімунних тромбоцитопеній Клінічні прояви розвиваються поступово, характерний хронічно-рецидивний або затяжний перебіг захворювання.

У жінок ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура проявляється рясними та тривалими менструаціями. Рідко спостерігаються крововиливи в склеру або сітківку, кровотечі з травного тракту, у жінок – крововиливи в яєчники (арорехіа оварії), що клінічно симулює позаматкову вагітність. При важких формах захворювання можуть виникати ниркові кровотечі. Небезпечним ускладненням тромбоцитопенії є крововилив у мозок та субарахноїдальний простір, кровотечі після тонзилектомії.

Діагностика. У діагностиці ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури важливу роль відіграє відсутність зв'язку виникнення кровоточивості з будь-яким попереднім чи фоновим захворюванням. Основною лабораторною ознакою є зниження кількості тромбоцитів (менше ніж $100 \cdot 10^9/\text{л}$), але кровоточивість розвивається найчастіше лише при кількості тромбоцитів менше ніж $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Вихід у периферійну кров молодих форм тромбоцитів проявляється переважанням у мазку тромбоцитів великих розмірів, малозернистих «голубих» тромбоцитів, пойкилоцитозом тромбоцитів. Час життя тромбоцитів скорочений, інколи до кількох годин (замість 7 - 10 днів у нормі), подовжується час кровотечі (понад 15 хв за Дуке замість 3 - 5 хв у нормі), манжетна проба Кончаловського – Румпеля – Леєде позитивна.

У багатьох випадках визначають збільшення рівня IgG на тромбоцитах. Час згортання крові не порушений, гепариновий час плазми крові подовжений. Порушений тест генерації тромбопластину (Біггса –Дугласа). Після масивної кровотечі розвивається гостра постгеморагічна анемія з нейтрофільним лейкоцитозом, а при частих повторних кровотечах – хронічна постгеморагічна анемія з характерними змінами у гемограмі. Наслідком руйнування тромбоцитів і підвищеного у зв'язку з цим тромбоцитопоезу в кістковому мозку є гіперплазія тромбоцитарного апарату, збільшення кількості молодих форм мегакаріоцитів з переважанням мегакаріобластів та промегакаріоцитів. Під час гістологічного дослідження видаленої селезінки виявляють збільшену кількість лімфатичних вузликів та реактивних центрів у білій пульпі,

множинні плазматичні клітини на периферії дрібних судин у крайовій зоні, що свідчить про активний синтез імуноглобулінів. У макрофагах виявляють тромбоцити на різних стадіях руйнування.

Гемофілія

Гемофілія є спадковою хворобою, зумовленою дефіцитом або молекулярними аномаліями одного з прокоагулянтів, які беруть участь в активації внутрішнього шляху зсідання крові.

Гемофілія є найчастішим варіантом коагулопатій у клінічній практиці.

Виділяють:

гемофілію А – дефіцит фактора VIII зсідання крові (87-94 % хворих із загального числа хворих на гемофілію);

▪ **гемофілію В** – дефіцит фактора IX зсідання крові (6-13 %);

▪ **гемофілія С** – дефіцит фактора XI зсідання крові (1-2%)

Гемофілія А і В успадковується за рецесивним, зчепленим з Х-хромосомою, типом, тому на неї хворіють тільки чоловіки. Жінки, успадковуючи Х-хромосому від батька, хворого на гемофілію та одну Х-хромосому від здорової матері, є кондукторами гемофілії.

До гемофілій умовно відносять також генетично зумовлений дефіцит фактора XI, визначаючи його як гемофілію С або хворобу Розенталя, якою хворіють і чоловіки, і жінки.

У залежності від рівня дефіцитного фактора виділяють:

- о тяжку форму захворювання – рівень фактора < 1,0%;
- о форму середньої тяжкості – рівень фактора — 1,1- 5,0%;
- о легку форму захворювання – рівень фактора > 5,0%.

Деякі автори додатково виділяють ще “приховану” форму з рівнем фактора 15-50%.

Клініка. Гемофілія, як правило, виявляється в дитячому віці підвищеною кровоточивістю при незначних травмах. Інколи хвороба виявляється в юнацькому або дорослому віці (при легких формах гемофілії). При зборі анамнезу слід звернути увагу на наявність геморагій у родичів хворого. Для гемофілії характерний так званий, “гематомний” тип кровоточивості – рясні та тривалі кровотечі при порізах та травмах, крововиливи в суглоби, виникнення підшкірних, міжм’язевих та внутрішньом’язевих гематом.

Перебіг хвороби характеризується періодами підвищеної кровоточивості, які чергуються з проміжками відносно клінічної ремісії.

Одним з характерних проявів гемофілії є тривалі рецидивні кровотечі після травм та операцій, порізів, причому значна кровотеча може початися через декілька годин після операції чи травми.

Найчастішим проявом гемофілії є крововиливи у великі суглоби кінцівок (найчастіше в колінні, рідше - кульшові, ліктьові, плечові). Часто гемартрози пов’язані з незначною травмою, неадекватною до величини крововиливу.

У результаті рецидивних гострих гемартрозів розвивається хронічний

геморагічно-деструктивний остеоартроз: суглоб збільшується в об'ємі, деформується, рухомість його обмежена), що стає причиною інвалідизації.

Гематурія може виникати спонтанно або у зв'язку з травмами поперекової ділянки і може супроводжуватися дизуричними явищами, приступами ниркової коліки, обумовленими утворенням згустків крові у сечовидільних шляхах. При обстеженні можуть бути виявлені нефрологічні порушення, такі як нирковий капілярний некроз, гідронефроз, пієлонефрит. Макрогематурія у пацієнтів з гемофілією обумовлена наявністю конкрементів в сечовому міхурі, пієлоектазією, гідронефрозом. Причину гематурії вдається виявити не завжди.

Шлунково-кишкові кровотечі у пацієнтів з гемофілією бувають спонтанними або можуть провокуватися прийомом ацетилсаліцилової кислоти, інших нестероїдних протизапальних препаратів. Крім того, джерелом кровотечі можуть бути латентні виразки шлунку і дванадцятипалої кишки, також ерозивні гастрити, гемороїдальні вузли.

Діагностична програма:

- *Збір анамнезу і скарг:*
 - перші прояви хвороби (вік);
 - спадковий анамнез стосовно гемофілії;
 - характер скарг;
 - проведення терапії антигемофільними препаратами, її дозування, ефективність;
 - при гемартрозах та крововиливах визначається їх давність, за яких обставин вони виникли, наявність та інтенсивність больового синдрому в даний час.

Лабораторна діагностика:

Для діагностики гемофілії забір крові з периферичної вени виконується натще.

Активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ) визначається для діагностики коагулопатії. Він показує дефіцит факторів XII, XI, IX (при рівні фактора 20 % і нижче) або VIII (30 % і нижче, а також наявність в крові їх інгібіторів. В цих випадках АПТЧ здовжений.

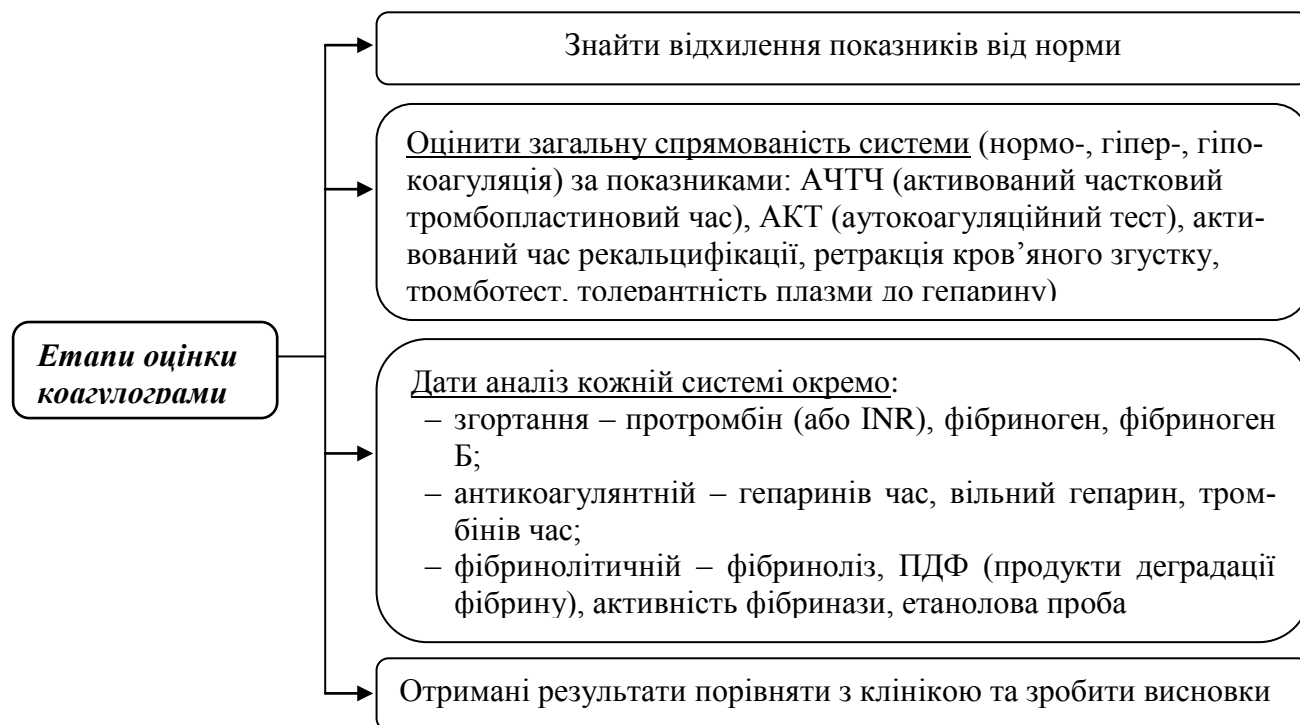
Визначення активності факторів VIII та IX проводиться у хворих, у яких виявлено здовження АЧТЧ. При рівні фактора < 1,0 % діагностується тяжка форма гемофілії; 1,1-5,0 % - помірна, > 5,1 % - легка форма гемофілії.

Визначення активності фактора Віллебранда в крові проводиться для диференційної діагностики з хворобою Віллебранда у тих хворих, у яких виявлено зниження фактора VIII.

Визначення активності інгібіторів до фактора VIII і IX виконується перед проведенням хірургічних операцій, в тому числі стоматологічних, при виникненні резистентності до введення середньо- терапевтичних доз антигемофільних препаратів

Дослідження рівня загального гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули і швидкості осідання еритроцитів.

Коагулограма – комплекс біохімічних досліджень, які дозволяють оцінити спрямованість системи коагуляції в цілому та дати аналіз коагуляційної, антикоагуляційної та фібринолітичної систем, а також виявити порушення у фазах згортання крові.



Коагулограма

Назва	Норма	Результат (приклад)
1. Активований час рекальцифікації	47-61"	40"
2. АКТ	9-11"	6"
3. АЧТЧ	27-30"	18"
4. Протромбін, INR	80-100%, до 2	105%
5. Фібриноген	2-3 г/л	4 г/л
6. Фібриноген Б	відсутній	+
7. Етанолова проба	негативна	+
8. Тромбінів час	14-17"	10"
9. Гепаринів час	50-60"	—
10. Вільний гепарин	5-10"	4"
11. ТПГ	11-16'	8'
12. Фібриноліз	(10-20)%	10%
13. Гематокрит	45/55	—
14. Власна ретракція	(30-47)%	—
15. Сумарна ретракція	(44-64)%	80%
16. Фібринази	50-100"	—
17. ПДФ	відсутні	—

Тестові завдання

1. Анізоцитоз – це зміна:
 - А. Форми еритроцитів
 - В. Кількості еритроцитів
 - С. Вмісту гемоглобіну в еритроциті
 - Д. Розміру еритроцитів
 - Е. Всіх перерахованих параметрів
2. . Вторинні лімфоїдні органи
 - А. Лімфатичні вузли, селезінка
 - В. Кістковий мозок, тимус
 - С. Лімфатичні вузли, тимус
 - Д. Кістковий мозок, селезінка
 - Е. Печінка, легені.
3. Гранулопоез – це утворення і вихід до кровообігу:
 - А. Нейтрофілів, еозинофілів, базофілів
 - В. Нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів
 - С. Нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів
 - Д. Нейтрофілів, еритроцитів
 - Е. Еритроцитів, тромбоцитів.
4. До основних ознак анемії належить:
 - А. Блідість шкірних покривів, тахікардія, еритропенія
 - В. Брадикардія
 - С. Різке збільшення маси тіла
 - Д. Задишка при навантаженні, еритроцитоз
 - Е. Жодної правильної відповіді.
5. З якою метою використовуються лабораторні методи в гематології?
 - А. Постановка діагнозу
 - В. Виявлення захворювань при масових обстеженнях
 - С. Контроль за лікуванням і розпізнаванням ускладнень
 - Д. Всі відповіді правильні
 - Е. Жодної правильної відповіді.
6. Кількість еозинофілів в норгмі у дорослих:
 - А. 0.5-5 %
 - В. 1-8 %
 - С. 0.1-0.5 %
 - Д. 2-12 %
 - Е. 1-6 %.
7. Нейтрофіли поділяються на:

- A. Метамієлоцити, паличкоядерні
 - B. Юні, сегментоядерні, моноцити
 - C. Паличкоядерні, еозинофіли
 - D. Юні, паличкоядерні, сегментоядерні
 - E. Нейтрофіли не поділяються.
8. При яких захворюваннях розвивається В12-фолієводефіцитна анемія?
- A. Цукровий діабет
 - B. Гідраденіт
 - C. Туберкульоз
 - D. Хвороба Крона
 - E. Маткова кровотеча.
9. При якій патології знижується осмотична резистентність еритроцитів:
- A. При гемолітичній анемії.
 - B. При апластичній анемії.
 - C. При агранулоцитозі.
 - D. При В12 фолієводефіцитній анемії.
 - E. При залізодефіцитній анемії.
10. При якому захворюванні виявляють відносний (реактивний) лейкоцитоз?
- A. Лейкоз.
 - B. Апластична анемія.
 - C. Грип.
 - D. Сепсис.
 - E. Агранулоцитоз.

Відповіді на завдання: 1. D; 2.A; 3.A; 4.A; 5.D; 6.A; 7.D; 8.D; 9.A; 10. D.

Література

1. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 1.- Издательство: ГЭОТАР-Медиа.- 2012.- 472 с.
2. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Том 2.- Издательство: ГЭОТАР-Медиа.- 2013.- 793 с.
3. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: Учебное пособие. Под ред. Ф.Н. Гильмияровой.- Издательство: ЭЛБИ-СПб.- 2006.- 312 с.
4. Бацинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины: Учеб. пособие для врачей и организаторов здравоохранения / С.Е. Бацинский; ЦНИИ орг. и информатизации здравоохранения М-ва здравоохранения РФ. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 135 с.
5. Беловол А.Н. Ревматическая лихорадка: диагностика, лечение профилактика / Здоров'я України. – Червень, 2011.
6. Бойко Т.І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник (для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ).- Издательство: Медицина. - 2010.- 352с.
7. Бойцов С. А., Дерюгин М. В. Неревматические миокардиты // Руководство по кардиологии: Уч. пособие в 3 т. / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – Т. 2. – С. 116–145.
8. Бур'янов О.А. Остеоартроз: питання патогенезу, діагностики та лікування. – Здоров'я України. – №23. – грудень 2009.
9. Вебер В.Р., Швецова Т.П. Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: Учебное пособие, гриф УМО.- Издательство: МИА.- 2008.- 496с.
10. Вельков В.В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности / В.В.Вельков, Резникова О.И. // Лабораторна діагностика. – 2010. - №4. – С. 59 – 65.
11. Данилова Л.А. Анализ крови и мочи (5-е изд., исправ.)- 2003.- 128 с.
12. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. – Київ. – 2011.
13. Діагностика та лікування захворювань системи крові. /Свінціцький А.С., Гусєва С.А., Скрипниченко С.В., Родіонова І.О. – Мед книга. - Київ. – 2011. -335с.
14. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Антитромботична терапія. Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. – Київ. – 2012.

15. Доказательная медицина: Ежегод. крат. справ.: Пер. с англ. / Под общ. ред. С.Е. Бащинского. – М.: Медиа Сфера, 2004. – Вып. 3. – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 687 с.
16. Доказательная медицина: справочник. / Хенеган К., Баденоч Д. – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 144 с.
17. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена и функционального состояния почек / В.В. Долгов., В.Л. Эмануэль, А.П. Ройтман – СПб.: Витап-Диагностикс, 2002. – 96 с.
18. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена и функционального состояния почек / В.В. Долгов., В.Л. Эмануэль, А.П. Ройтман – СПб.: Витап-Диагностикс, 2002. – 96 с.
19. Егорова М.О. Биохимическое обследование в клинической практике.- Издательство: «Практическая медицина». -2008.- 144 с.
20. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я (2-е изд.).- Издательство: МЕДпресс-информ.- 2009.- 320 с.
21. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие.- Издательство: ГЭОТАР-Медиа.- 2010.- 976 с.
22. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики.- Издательство: ГЭОТАР-Медиа.- 2009.- 800с.
23. Кишкун А.А. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией.- Издательство: ГЭОТАР-Медиа.- 2010.- 704 с.
24. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов вузов / под ред. И. А. Зупанца. - 3-е изд., перераб. и доп. - Х. : Изд-во НФАУ : Золотые страницы, 2005. - 200 с.
25. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов вузов / под ред. И. А. Зупанца. - 3-е изд., перераб. и доп. - Х. : Изд-во НФАУ : Золотые страницы, 2005. - 200 с.
26. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.: рис., табл. – укр.
27. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.: рис., табл. – укр.
28. Клінічна лабораторна діагностика: навч. посіб. / О.І. Залюбовська, О.М. Литвинова, М.Є. Березнякова, І.В. Кіреєв, В.В. Зленко, Л.В. Карabut. – Х.: Золоті сторінки, 2008. – 198 с. – Бібліогр.: с. 198-199. – укр.
29. Клінічна лабораторна діагностика: навч. посіб. / О.І. Залюбовська, О.М. Литвинова, М.Є. Березнякова, І.В. Кіреєв, В.В. Зленко, Л.В. Карabut. – Х.: Золоті сторінки, 2008. – 198 с. – Бібліогр.: с. 198-199. – укр.

30. Клінічна лабораторна діагностика: Навч. посіб. для мед. ВНЗ IV р.а. Рекомендовано МОЗ. За ред. Б.Д. Луцика.- Издательство: Медицина.- 2011.- 288с.
31. Клінічна лабораторна діагностика: Нормат., директ., прав. док.: 36. Ч. 2 / Голов. упр. охорони здоров'я та мед. забезп., Київ. міськ. наук. інформ.-аналіт. центр мед. статистики / Ред.: В.М. Заболотько. – К.: МВЦ "Медінформ", 2003. – 480 с. – укр.
32. Клінічна лабораторна діагностика: Нормат., директ., прав. док.: 36. Ч. 2 / Голов. упр. охорони здоров'я та мед. забезп., Київ. міськ. наук. інформ.-аналіт. центр мед. статистики / Ред.: В.М. Заболотько. – К.: МВЦ "Медінформ", 2003. – 480 с. – укр.
33. Клінічна лабораторна діагностика: практикум / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик, Л. Є. Порохнавець, О. О. Ястремська, О. Ю. Андрушевська ; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д.Галицького. – 2-ге вид. – Л.: Вид-во Тараса Со-роки, 2010. – 249 с. – укр.
34. Клінічна лабораторна діагностика: практикум / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик, Л. Є. Порохнавець, О. О. Ястремська, О. Ю. Андрушевська ; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д.Галицького. – 2-ге вид. – Л.: Вид-во Тараса Со-роки, 2010. – 249 с. – укр.
35. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів 2013 ро-ку. /науковий редактор перекладу Сіренко Ю.М. – 192с.
36. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: совре-менный взгляд на этиологию и патогенз заболевания. /Український карді-ологічний журнал. - №2. – 2012.- с.84-89.
37. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина. 1987 – 368 с.
38. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина. 1987 – 368 с.
39. Лифшиц В.М. Биохимические анализы в клинике.- Издательство: Триада-Х.-.- 216с.
40. Медицина, основанная на доказательствах. / Страус Ш.Е., Ричар-дсон В.С., Глацейо П., Хэйнс Б.Р. – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.
41. Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие. / Петров В.И., Недогода С.В. – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 144 с.
42. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгорит-мы) Справочник под ред. проф. Карпищенко А. И. – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.

43. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) Справочник под ред. проф. Карпищенко А. И. – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.
44. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) Справочник под ред. проф. Карпищенко А. И. – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.
45. Методы клинических лабораторных исследований.– 4-е изд. Под ред. В.С. Камышникова.- Издательство: МЕДпресс-информ.- 2011.- 752с.
46. Микро альбуминурия – специфический маркер высокого сердечно-сосудистого риска и её коррекция у больных артериальной гипертензией. - Методические рекомендации . – Киев. – 2011. -29с.
47. Міокардит: визначення, класифікація, стандарти діагностики та лікування. Методичні рекомендації, Київ – 2007 – 41с.
48. Назаренко Г.И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний /Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун – М.: Медицина, 2002, – 568с.
49. Наказ №128 від 19.03.2007р Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». –. – Київ – 2007. – 146с.
50. Наказ МОЗ України № 124 від 5.09.2011.Протоколи надання медичної допомоги хворим із патологією ендокринної системи.
51. Наказ МОЗ України № 384 24.05 2012. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ»
52. Наказ МОЗ України № 432 від 03.07.2006.Клінічні протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Алергологія».
53. Наказ МОЗ України № 555 27.06.2013 Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.
54. Наказ МОЗ України № 555 27.06.2013. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги хронічного обструктивного захворювання легень. Первинна і вторинна профілактика.
55. Наказ МОЗ України № 600 03.08.2012. Ведення диспепсії у дорослих. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.
56. Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012.Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної допомоги. Цукровий діабет 2 типу.
57. Наказ МОЗ України від 13.06 2005 №171 Клінічні протоколи надання медичної допомоги в гастроентерології.
58. Наказ МОЗ України від 28.12.2009 № 1051.Комплекси діагностичних обстежень та обсяг лікувально-профілактичних заходів диспансерного спостереження за хворими гастроентерологічного профілю.
59. Настанова Європейської асоціації урологів 2012/2013. Інфекція сечовивідних шляхів.
60. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований: Учебное пособие / Под ред. С.С. Вялова, Т.А. Васиной. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 160 с.

61. Основи нефрології. За ред. проф. М.О. Колесника.- Київ. – 2010. - 380 с.
62. Основні підходи до ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом згідно з останніми рекомендаціями європейської антиревматичної ліги (2010). /Коваленко М,Н, Шуба Н,М. та ін. – Український ревматологічний журнал. - №4. – 2010. – с.6-14.
63. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 288 с.
64. Ошибки в лабораторной диагностике. / Под ред. Громашевской Л.Л. – К.: Здоровье 1990. – 264 с.
65. Подагра: новое в стандартах диагностики и лечения. – Здоров'я України №6. – 2010.
66. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология: Избранные лекции.- Издательство: МИА.- 2007.- 184с.
67. Проект уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам із ревматоїдним артритом. МОЗ України 2013
68. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2009 г. По профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита. // Серце і судини – 2010 - №4 – С. 18 – 27.
69. Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2009. По профилактике, диагностике и лечению инфекцию
70. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. – Київ. – 2013.
71. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ГКС без елевації сегмента ST. – 2011
72. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ГКС з елевацією сегмента ST. – 2012
73. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хронічних форм ІХС, 2013р.
74. Рекомендації з діагностики та лікування захворювань перикарда. Eur. Y. – 2004 – Vol. 25 – P. 587 -610.
75. Рекомендації з діагностики та лікування захворювань перикарда. Eur. Y. – 2004. – Vol. 25. – С. 587-610.
76. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Київ. - 2012
77. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
78. Сидельникова В.И., Лифшиц В.М. Внелабораторная экспресс-диагностика. Справочник.- Издательство: Триада-Х.- 2004.- 80с.
79. Смолянинов А.Б. Клинико-лабораторная функциональная диагностика внутренних болезней.- Издательство: СпецЛит.- 2009.- 143с.

80. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма. – Наказ МОЗ України від 08.10.2013 №868.

81. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс; Пер. с англ.; Под ред. проф. В. Л. Эмануэля. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 376 с.

82. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс; Пер. с англ.; Под ред. проф. В. Л. Эмануэля. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 376 с.

83. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов.- Издательство: Бином.- 2010.- 456с.

84. Чоп'як В.В. Системні васкуліти: патогенез, клініка лікування.- Здоров'я України. – Тематичний номер, травень, 2010.

85. Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Основы клинической цитологической диагностики: учебное пособие. Гриф ГОУ ВПО.- Издательство: ГЭОТАР-Медиа.- 2009.- 136 с.