

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	11
Предисловие.....	14
Список сокращений и условных обозначений.....	15
Глава 1. Дислипидотеинемии и атеросклероз (<i>А.М. Чайка, С.Н. Жергеля</i>)	19
1.1. Классификация Всемирной организации здравоохранения.....	21
1.2. Гиперлипидотеинемии	21
1.2.1. I тип: гиперхиломикронемия	21
1.2.2. II тип: гипер-β-липидотеинемия	21
1.2.3. III тип: дис-β-липидотеинемия	22
1.2.4. IV тип: гипер-пре-β- липидотеинемия	22
1.2.5. V тип: гиперхиломикронемия и гипер-пре-β-липидотеинемия	22
1.3. Другие типы гиперлипидотеинемий и дислипидотеинемий, не вошедшие в основную классификацию.....	23
1.4. Диагностическое значение определения холестерина в крови и отдельных классов липидотеинов.....	24
1.5. Программы и алгоритмы лабораторной диагностики дислипидотеинемий.....	24
1.5.1. Скрининговое исследование	24
1.5.2. Диагностическое исследование.....	29
1.6. Определение атерогенности сдвигов в липидотеиновом спектре крови	36
1.6.1. Лабораторный мониторинг	39
1.6.2. Лабораторный мониторинг лечения гиперлипидемий	41
1.6.3. Лабораторный мониторинг нелекарственной коррекции гиперлипидемий	52
Список литературы.....	52
Глава 2. Инфаркт миокарда (<i>А.М. Чайка, А.И. Карпищенко</i>).....	53
Список литературы.....	75
Глава 3. Сахарный диабет (<i>В.С. Берестовская, А.И. Карпищенко</i>).....	76
3.1. Осложнения сахарного диабета	81
3.1.1. Острые осложнения сахарного диабета	82
3.1.2. Показатели углеводного обмена при сахарном диабете	83
3.2. Сахарный диабет у детей и подростков.....	86
3.2.1. Сахарный диабет 1-го типа в детском возрасте	86
3.2.2. Сахарный диабет 2-го типа в детском возрасте	86
3.3. Моногенные формы сахарного диабета.....	88
3.4. Проблемы сахарного диабета при беременности.....	88
3.5. Современные методы лабораторной диагностики сахарного диабета и характера формирующихся метаболических нарушений	89
Список литературы.....	100
Глава 4. Лабораторная диагностика заболеваний почек (<i>В.Л. Эмануэль</i>).....	101
4.1. Показания к исследованию мочи.....	101
4.2. Подготовка пациента перед сбором мочи.....	102
4.3. Преаналитический этап исследования мочи	102
4.4. Интерпретация результатов общего анализа мочи, выполненного традиционными технологиями и тест-системами «сухой химии».....	103
4.4.1. Физические свойства мочи.....	103
4.4.2. Химический состав мочи	105
4.4.3. Мочевой осадок	114
4.5. Лабораторные методы диагностики повреждения почек	124
4.5.1. Лабораторные методы диагностики мочекаменной болезни	124
4.5.2. Биохимические методы исследования мочи	127
4.5.3. Иммунологические методы исследования.....	133
Список литературы.....	133
Глава 5. Иммунофенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика опухолевых клеток при острых и хронических лейкозах (<i>В.Ю. Никитин, А.М. Иванов, И.А. Сухина, Ю.В. Никитин</i>).....	134
5.1. Диагностика острых лейкозов.....	134
5.1.1. Основные алгоритмы иммунофенотипической диагностики острых лейкозов.....	134
5.2. Острый миелоидный лейкоз и родственные новообразования	139
5.2.1. Классификация острых миелоидных лейкозов.....	139
5.2.2. Острый миелоидный лейкоз с повторяющимися генетическими аномалиями.....	142

5.2.3. Острые миелоидные лейкозы с изменениями, связанными с миелодисплазией	158	Глава 7. Закрытая черепно-мозговая травма (В.В. Смирнов, У.Б. Лопух, В.И. Скорняков).....	289
5.2.4. Миелоидные новообразования, ассоциированные с предшествующей терапией	160	Список литературы.....	293
5.2.5. Острые миелоидные лейкозы, не классифицируемые иным образом	163	Глава 8. Отравления металлами (В.А. Каширо, В.Д. Великова).....	294
5.2.6. Миелоидная саркома.....	176	8.1. Лабораторная диагностика отравлений свинцом	294
5.2.7. Миелоидные пролиферативные заболевания, связанные с синдромом Дауна	178	8.1.1. Природные и антропогенные источники свинца	295
5.2.8. Новообразование из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток.....	178	8.1.2. Токсикокинетика свинца	295
5.3. Острые лейкозы неясной линейности.....	178	8.1.3. Токсикодинамика свинца	296
5.4. Новообразования из лимфоидных клеток-предшественников	181	8.1.4. Клиническая картина отравления свинцом.....	297
5.4.1. В-лимфобластный лейкоз/лимфома.....	183	8.1.5. Лабораторная диагностика.....	298
5.4.2. Т-лимфобластный лейкоз/лимфома.....	198	8.2. Лабораторная диагностика отравлений ртутью	300
5.4.3. Условная форма: лимфобластный лейкоз/лимфома из натуральных киллерных клеток.....	205	8.2.1. Природные и антропогенные источники ртути	300
5.5. Диагностика опухолей из зрелых В-, N- и NK-клеток.....	205	8.2.2. Токсикокинетика ртути и ее соединений.....	301
5.5.1. Основные алгоритмы иммунофенотипической диагностики опухолей из зрелых лимфоидных клеток	205	8.2.3. Токсикодинамика ртути и ее соединений.....	302
5.5.2. Классификация опухолей лимфоидной ткани	209	8.2.4. Клиническая картина отравлений ртутью и ее соединениями.....	303
5.5.3. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.....	221	8.2.5. Лабораторная диагностика отравлений ртутью и ее соединениями	305
5.5.4. В-клеточные неходжкинские лимфомы в фазе лейкемизации	227	8.3. Лабораторная диагностика отравлений таллием.....	306
5.5.5. Новообразования из зрелых Т- и NK-клеток.....	243	8.3.1. Природные и антропогенные источники таллия	306
5.6. Заключение.....	252	8.3.2. Токсикокинетика таллия	307
Список литературы.....	262	8.3.3. Токсикодинамика таллия	307
Глава 6. Острый и хронический панкреатиты (В.В. Кузнецов, Г.И. Элькин).....	263	8.3.4. Клиническая картина отравления таллием	308
6.1. Острый панкреатит	263	8.3.5. Лабораторная диагностика отравлений таллием	309
6.1.1. Этиология.....	263	8.4. Лабораторная диагностика отравлений марганцем	310
6.1.2. Патогенез.....	265	8.4.1. Природные и антропогенные источники марганца	310
6.1.3. Клинические варианты течения и диагностика острого панкреатита	266	8.4.2. Токсикокинетика марганца.....	311
6.2. Хронический панкреатит	276	8.4.3. Токсикодинамика марганца	311
6.2.1. Этиология.....	276	8.4.4. Клиническая картина отравлений марганцем	312
6.2.2. Патогенез.....	276	8.4.5. Лабораторная диагностика отравлений марганцем.....	313
6.2.3. Клинические варианты течения и диагностика хронического панкреатита	278	Список литературы.....	314
Список литературы.....	288	Глава 9. Острый эндотоксикоз (А.А. Соколов, С.П. Казаков, А.Л. Костюченко)	315
		9.1. Понятие и классификация эндотоксикоза, эндогенной интоксикации и эндогенных токсических субстанций.....	315
		9.2. Диагностика начальной токсемии	319
		9.3. Диагностика вторичной аутоагрессии.....	322

9.4. Лабораторная оценка функций органов и систем	337
Список литературы.....	351
Глава 10. Лабораторная диагностика лучевых поражений (Ю.Ш. Халимов, А.Б. Селезнев, В.Г. Кузьмич, О.В. Ветряков)	352
10.1. Классификация радиационных поражений.....	352
10.2. Основные формы радиационных поражений.....	355
10.2.1. Острая лучевая болезнь	355
10.2.2. Хроническая лучевая болезнь.....	358
10.2.3. Местные лучевые поражения. Определение, клинические проявления и методы определения дозы облучения.....	360
10.2.4. Комбинированные радиационные поражения	362
10.3. Физическая дозиметрия.....	364
10.4. Биологические маркеры ионизирующих излучений.....	365
10.4.1. Состояние проблемы.....	365
10.4.2. Биологические маркеры радиационного поражения	366
10.4.3. Дозиметрическое значение биомаркеров.....	367
10.4.4. Цитогенетические методы в биодозиметрии.....	367
10.5. Дозиметрия на основе спектроскопии электронного парамагнитного резонанса ...	373
10.6. Другие методы оценки радиационно-индуцированного повреждения	374
10.6.1. Мутации в соматических клетках (гликофоринный тест, мутации в локусе Т-клеточного рецептора)	374
10.6.2. Иммунохимический метод (тест «щелочной кометы»)	375
10.6.3. Профиль экспрессии генов.....	375
10.6.4. Обратная транскрипционная полимеразная цепная реакция	375
10.6.5. Кластогенные факторы.....	376
10.6.6. Нейрофизиологические маркеры.....	376
10.6.7. Биохимические маркеры	376
10.7. Биодозиметрия внутреннего облучения	377
10.8. Нейтронный активационный анализ	377
10.9. Оценка индивидуальной радиочувствительности человека	377
10.10. Основные цели биологической дозиметрии	378
Список литературы.....	378
Глава 11. Пренатальная диагностика (В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.Э. Иващенко, Т.К. Кашеева, Е.А. Серебрякова)	379
11.1. Методы оценки состояния плода.....	380
11.1.1. Непрямые методы	380
11.1.2. Ранний пренатальный скрининг (комбинированный скрининг I триместра)	386
11.1.3. Неинвазивный пренатальный тест....	389
11.1.4. Прямые методы пренатальной диагностики.....	393
11.1.5. Методы инвазивной пренатальной диагностики.....	395
11.2. Пренатальная диагностика хромосомных болезней.....	397
11.2.1. Общие положения пренатальной диагностики хромосомных болезней.....	397
11.2.2. Цитогенетические методы (кариотипирование).....	398
11.2.3. Принципы цитогенетического анализа в пренатальной диагностике	399
11.2.4. Молекулярно-цитогенетические и молекулярные методы пренатальной диагностики хромосомных болезней.....	400
11.2.5. Диагностические проблемы кариотипирования плода.....	404
11.3. Пренатальная диагностика генных болезней.....	410
11.3.1. Общие представления	410
11.3.2. Основные принципы пренатальной диагностики генных болезней	411
11.3.3. Основные виды пренатальной диагностики генных болезней	412
11.3.4. Точность молекулярной диагностики, возможные источники ошибок.....	413
11.4. Новые направления пренатальной диагностики	414
11.4.1. Преимплантационное генетическое тестирование.....	414
11.4.2. Генетическая карта репродуктивного здоровья.....	416
Список литературы.....	417
Глава 12. Диагностика наследственных болезней (В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Т.В. Кузнецова, А.С. Глотов, Е.А. Серебрякова, Е.С. Шабанова)	418
12.1. Хромосомные болезни	418
12.1.1. Хромосомные болезни, обусловленные нарушениями ploидности	418
12.1.2. Хромосомные болезни, обусловленные нарушением числа хромосом	419
12.1.3. Хромосомный мозаицизм	420
12.1.4. Однородительская дисомия	420
12.1.5. Хромосомные болезни, обусловленные нарушением структуры хромосом	421

12.1.6. Синдромы, обусловленные микроструктурными аномалиями хромосом	421	13.8. Заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами	460
12.1.7. Синдромы хромосомной нестабильности	422	13.8.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления	460
12.1.8. Основные принципы анализа хромосом	422	13.8.2. Лабораторная диагностика.....	460
12.1.9. Показания к проведению цитогенетического исследования и исследования методом FISH	424	13.9. Генитальный герпес.....	462
12.1.10. Молекулярно-цитогенетические и молекулярные методы анализа хромосомных аномалий	424	13.9.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления, классификация	462
12.2. Генные болезни	425	13.9.2. Лабораторная диагностика.....	463
12.2.1. Типы наследования генных болезней.....	426	13.10. Папилломавирусная инфекция	465
12.2.2. Генетическая гетерогенность моногенных заболеваний	428	13.10.1. Классификация вирусов папилломы человека	465
12.2.3. Принципы классификации генов наследственных болезней.....	432	13.10.2. Рак шейки матки.....	465
12.2.4. Моногенные болезни с преимущественно точечными мутациями	433	13.10.3. Аногенитальные бородавки	467
12.2.5. ДНК-диагностика моногенных болезней в России.....	443	13.11. Взятие, транспортировка и хранение образцов клинического материала для микробиологических исследований.....	468
12.2.6. Методы молекулярной диагностики генных болезней	444	Список литературы.....	469
12.2.7. Часто применяемые методы детекции мутаций	444	Глава 14. ВИЧ-инфекция (П.В. Начаров)	470
Список литературы.....	446	14.1. Этиология	470
Глава 13. Урогенитальные инфекции (А.М. Савичева, Е.В. Шипицина)	447	14.1.1. История открытия вируса иммунодефицита человека	471
13.1. Нормальная микрофлора урогенитального тракта	447	14.1.2. Строение вируса иммунодефицита человека	471
13.2. Бактериальный вагиноз	449	14.1.3. Геном вируса иммунодефицита человека	472
13.2.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления.....	449	14.1.4. Изменчивость вируса иммунодефицита человека.....	474
13.2.2. Диагностика	449	14.2. Патогенез	475
13.3. Аэробный (неспецифический) вагинит	450	14.3. Клинико-лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции.....	478
13.3.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления.....	450	14.3.1. Установление инфицированности ВИЧ, диагноза ВИЧ-инфекции.....	478
13.3.2. Диагностика	451	14.3.2. Схемы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции	480
13.4. Урогенитальный кандидоз.....	452	14.3.3. Показания к обследованию на ВИЧ-инфекцию.....	485
13.4.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления.....	452	14.3.4. Диагностика ВИЧ-инфекции у серонегативных больных.....	486
13.4.2. Диагностика	452	14.3.5. Клинико-лабораторная диагностика стадий клинического течения ВИЧ-инфекции.....	487
13.5. Урогенитальный трихомониаз.....	453	14.3.6. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций и инвазий	490
13.5.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления.....	453	14.3.7. Изменения неспецифических показателей при ВИЧ-инфекции.....	491
13.5.2. Лабораторная диагностика.....	453	14.3.8. Прогнозирование прогрессии клинического течения ВИЧ-инфекции	492
13.6. Урогенитальная хламидийная инфекция ...	454	14.3.9. Лабораторный контроль эффективности терапии и побочных действий	495
13.6.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления.....	454	14.3.10. Исследование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам	497
13.6.2. Лабораторная диагностика.....	455		
13.7. Гонорея.....	457		
13.7.1. Этиология, эпидемиология, клинические проявления.....	457		
13.7.2. Лабораторная диагностика.....	458		

14.3.11. Лекарственный мониторинг препаратов антиретровирусной терапии	498	16.5. Алгоритмы лабораторной диагностики туберкулеза легких	546
Список литературы.....	499	16.5.1. Диагностика туберкулеза легких у взрослых	546
Глава 15. Пневмонии (М.А. Харитонов, В.А. Андреев, А.В. Москалев).....	500	16.5.2. Диагностика туберкулеза органов дыхания у детей	547
15.1. Факторы риска развития пневмоний	502	16.6. Алгоритмы лабораторной диагностики внелегочного туберкулеза.....	547
15.2. Определение	503	16.6.1. Туберкулезный лимфаденит	548
15.3. Классификация пневмоний	503	16.6.2. Туберкулезный плеврит.....	548
15.4. Патогенез	507	16.6.3. Туберкулезный менингит	549
15.5. Этиология	509	16.6.4. Другие формы внелегочного туберкулеза.....	549
15.6. Внебольничные пневмонии.....	510	16.7. Влияние препаратов, применяемых в терапии туберкулеза, на лабораторные показатели	550
15.7. Госпитальные пневмонии.....	511	16.8. Контроль эффективности антимикобактериальной терапии.....	551
15.8. Клинические симптомы и синдромы, варианты течения и диагностика пневмоний.....	511	Список литературы.....	551
15.8.1. Клиническая диагностика	511	Глава 17. Острые и хронические вирусные гепатиты (А.В. Москалев)	552
15.8.2. Инструментальная диагностика	514	17.1. Вирусный гепатит А.....	552
15.8.3. Лабораторная диагностика и дополнительные методы исследования.....	516	17.1.1. Маркеры инфекции	556
15.8.4. Микробиологическая диагностика пневмоний	518	17.2. Вирусный гепатит Е	557
15.9. Подготовка больного к исследованию. Получение и предварительная обработка клинического материала	521	17.2.1. Маркеры инфекции	557
15.9.1. Мокрота	521	17.3. Вирусный гепатит В.....	557
15.9.2. Биологические свойства ведущих этиологических агентов.....	523	17.3.1. Лабораторная диагностика вирусного гепатита В.....	573
15.10. Методы ускоренной диагностики	524	17.3.2. Серологическая диагностика вирусного гепатита В.....	574
15.11. Оценка степени тяжести воспалительного процесса в легких.....	528	17.3.3. Другие методы диагностики.....	576
15.12. Особенности клинической картины и диагностика пневмоний в зависимости от этиологии	529	17.4. Вирусный гепатит С.....	576
15.13. Специфическая профилактика внебольничных пневмоний	531	17.4.1. Иммунопатогенез вирусного гепатита С	580
Список литературы.....	533	17.4.2. Лабораторная диагностика вирусного гепатита С.....	583
Глава 16. Туберкулез (П.В. Начаров).....	534	17.4.3. Эпидемиологические и лабораторные особенности латентных форм вирусных гепатитов В и С	585
16.1. Этиология	534	17.5. Вирусный гепатит дельта	586
16.2. Отдельные патогенетические особенности туберкулеза	535	17.5.1. Маркеры инфекции	586
16.3. Методы лабораторной диагностики туберкулеза	536	17.6. Неверифицированные вирусные гепатиты	587
16.3.1. Специфические методы лабораторной диагностики туберкулеза.....	536	Список литературы.....	587
16.3.2. Неспецифические методы лабораторной диагностики туберкулеза.....	541	Глава 18. Болезни печени и желчевыводящих путей (А.В. Москалев, В.В. Кузнецов, С.Н. Жерегеля, А.И. Карпищенко)	588
16.4. Лабораторная диагностика туберкулеза	544	18.1. Иммунология печени и билиарной системы. Основные положения и проблемы гепатоиммунологии	588
16.4.1. Диагностика латентной туберкулезной инфекции.....	544	18.1.1. Структурные элементы лимфоидной ткани печени	588
16.4.2. Диагностика туберкулеза у детей	544	18.1.2. Состав лимфоцитов и дисфункции печени	590
16.4.3. Диагностика туберкулеза при ВИЧ-инфекции.....	546	18.1.3. Местный иммунитет.....	590

18.1.4. Популяции лимфоцитов печени.....	591	19.4.4. Система гемостаза и ее лабораторная оценка при COVID-19.....	694
18.1.5. Роль и функции синусоидальных эндотелиальных клеток печени.....	606	Список литературы.....	699
18.1.6. Внутривеночные NKT-клетки.....	613	Глава 20. Кислотно-основное состояние (<i>В.Г. Антонов, А.И. Карпищенко</i>).....	700
18.1.7. NKT-клетки человека.....	614	20.1. Механизмы регуляции кислотно-основного состояния.....	700
18.1.8. Дендритные клетки и другие антигенпредставляющие клетки печени при ее заболеваниях.....	617	20.1.1. Физико-химические механизмы регуляции кислотно-основного состояния.....	700
18.1.9. Иммунная толерантность и печень ...	628	20.1.2. Физиологические механизмы регуляции кислотно-основного состояния.....	704
18.2. Аутоиммунные заболевания.....	629	20.2. Метаболический ацидоз.....	711
18.2.1. Аутоиммунный гепатит	629	20.3. Метаболический алкалоз.....	722
18.2.2. Первичный билиарный цирроз печени	637	20.4. Респираторный ацидоз.....	725
18.3. Первичный склерозирующий холангит	639	20.5. Респираторный алкалоз	727
18.4. Болезнь Вильсона–Коновалова	639	20.6. Лабораторная диагностика нарушений кислотно-основного состояния.....	728
18.5. Наследственный гемохроматоз.....	639	20.7. Алгоритмы для определения варианта нарушений кислотно-основного состояния	731
18.6. Болезнь печени, вызванная α_1 -антитрипсиновой недостаточностью	640	Список литературы.....	734
18.7. Лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени	641	Глава 21. Водно-электролитный обмен (<i>В.Г. Антонов, С.Н. Жерегеля, А.И. Карпищенко</i>)	735
18.8. Методы оценки морфологических изменений в печени	643	21.1. Введение.....	736
18.9. Неинвазивные диагностические тесты при хронических диффузных заболеваниях печени	644	21.2. Гомеостаз воды.....	739
18.10. Дополнительные (современные) показатели оценки функций печени.....	646	21.2.1. Осмос, тоничность, осмолярность.....	740
Список литературы.....	647	21.2.2. Баланс воды в организме	744
Глава 19. Программы и алгоритмы диагностики наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза (<i>Т.В. Вавилова, Р.А. Грашин</i>).....	648	21.2.3. Регуляция водного баланса в организме.....	748
19.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	648	21.2.4. Нарушения гомеостаза воды	750
19.1.1. Краткая характеристика основных тромбоцитарных факторов свертывания крови и фибринолиза	655	21.2.5. Нарушения регуляции обмена воды.....	750
19.2. Плазменно-коагуляционный гемостаз.....	658	21.3. Обмен электролитов.....	760
19.2.1. Процесс свертывания крови.....	658	21.3.1. Гомеостаз натрия.....	761
19.2.2. Краткая характеристика плазменных факторов свертывания	661	21.3.2. Гомеостаз калия.....	769
19.3. Противосвертывающая (антитромботическая) система крови.....	663	21.3.3. Гомеостаз кальция.....	777
19.3.1. Система антикоагулянтов.....	664	21.3.4. Гомеостаз магния.....	790
19.3.2. Система фибринолиза.....	666	21.3.5. Гомеостаз лития.....	798
19.4. Алгоритмы диагностики патологии гемостаза	671	21.3.6. Гомеостаз фосфатов	799
19.4.1. Алгоритм диагностики при наличии клинических проявлений патологии гемостаза	674	21.3.7. Гомеостаз хлора.....	804
19.4.2. Алгоритм диагностики при случайных находках изменений в скрининговых лабораторных исследованиях системы гемостаза.....	693	21.4. Гомеостаз гидрокарбоната.....	805
19.4.3. Лабораторные исследования при наличии семейной истории патологии гемостаза.....	694	21.5. Гомеостаз сульфата.....	805
		21.6. Гомеостаз органических кислот.....	805
		21.7. Гомеостаз белков	807
		21.8. Лабораторно-диагностические исследования водно-электролитного обмена	807
		Список литературы.....	807
		Глава 22. Газы крови (<i>В.Г. Антонов</i>).....	808
		22.1. Введение.....	808
		22.1.1. Внешнее дыхание.....	810
		22.1.2. Тканевое (клеточное) дыхание.....	811
		22.2. Закономерности оксигенации крови	811

22.3. Транспорт кровью дыхательных газов	817	23.5.19. Сывороточная	
22.4. Закономерности оксигенации тканей.....	821	дезокситимидинкиназа	887
22.4.1. Лактат и оксигенация тканей.....	823	23.5.20. Трофобластический	
22.5. Анализ газов крови.....	825	β_1 -гликопротеин	888
22.5.1. Показатели, применяемые		23.5.21. Плацентарный белок.....	888
в лабораторной диагностике	827	23.5.22. Кальцитонин	888
22.5.2. Анализ газов крови: алгоритм		23.5.23. Тиреоглобулин.....	888
оценки результатов	847	23.5.24. Раковый антиген 242.....	888
Список литературы.....	849	23.5.25. Глутатион-S-трансфераза	888
Глава 23. Онкомаркеры (В.Г. Антонов,		23.5.26. Остеопонтин.....	889
С.Н. Жерегеля, А.И. Карпищенко).....	850	23.5.27. Гастрин-рилизинг-пептид,	
23.1. Онкогенез, свойства опухолевой клетки.....	850	проформа	889
23.2. Молекулярно-генетические аспекты		23.5.28. Тканевой ингибитор	
злокачественного перерождения клетки ...	852	металлопротеиназы 1-го типа.....	889
23.2.1. Продукты протоонкогенов,		23.5.29. Человеческий эпидидимальный	
их функции	855	протеин 4	890
23.2.2. Группы комплементации		23.5.30. Белок S-100	891
онкогенов, антионкогены.....	859	23.5.31. Мезотелин	891
23.3. Онкомаркеры в лабораторной		23.5.32. Неоптерин.....	892
диагностике раковых заболеваний.....	864	23.5.33. 5-гидроксииндолилуксусная	
23.3.1. Молекулярно-генетические		кислота в моче.....	893
онкомаркеры, направления		23.5.34. Ингибиторы активации	
ДНК-диагностики.....	864	плазминогена 1-го типа	
23.3.2. Лабораторная ДНК-диагностика		и активатор плазминогена	
микрометастазов.....	871	урокиназного типа.....	893
23.3.3. Лабораторная ДНК-диагностика		23.6. Использование опухолевых маркеров	
предрасположенности		при некоторых солидных опухолях	894
к возникновению рака	871	23.6.1. Колоректальная карцинома	894
23.3.4. Лабораторная диагностика		23.6.2. Карцинома поджелудочной	
функциональной активности		железы.....	894
генов	874	23.6.3. Карцинома желудка.....	894
23.4. Биохимические маркеры	874	23.6.4. Карцинома пищевода	
23.5. Основные опухолевые маркеры.....	879	и анального отдела	894
23.5.1. Раковый эмбриональный антиген.....	879	23.6.5. Гепатоцеллюлярная карцинома.....	894
23.5.2. Альфа-фетопроtein	880	23.6.6. Карцинома яичника	895
23.5.3. Раковый антиген 19-9	881	23.6.7. Карцинома шейки матки	895
23.5.4. Раковый антиген 50.....	882	23.6.8. Герминомы	895
23.5.5. Раковый антиген 195.....	882	23.6.9. Аденокарцинома предстательной	
23.5.6. Раковый антиген 72-4	882	железы.....	895
23.5.7. Раковый антиген 15-3	882	23.6.10. Рак молочной железы	896
23.5.8. Раковый антиген 125	883	23.6.11. Карцинома мочевого пузыря	896
23.5.9. Муциноподобный карцинома-		23.6.12. Карцинома бронхов	896
ассоциированный антиген.....	884	23.6.13. Опухоли носоглотки и уха.....	897
23.5.10. Раково-ассоциированный		23.6.14. Менингеальная карцинома	897
антиген 549.....	884	23.6.15. Множественная миелома.	
23.5.11. Антиген плоскоклеточной		Неходжкинские лимфомы.....	897
карциномы.....	884	Список литературы.....	903
23.5.12. Нейронспецифическая енолаза.....	884	Глава 24. Особенности иммунопатогенеза	
23.5.13. Фрагмент цитокератина 19.....	885	и диагностики новой коронавирусной	
23.5.14. Хорионический гонадотропин		инфекции (COVID-19) (А.В. Москалев,	
человека	885	Б.Ю. Гумилевский)	904
23.5.15. Простатические специфические		Список литературы.....	914
маркеры	886	Глава 25. Острые отравления современными	
23.5.16. Тканевой полипептидный антиген....	887	синтетическими наркотическими средствами	
23.5.17. Тканевой полипептид-		(О.Л. Балабанова, С.И. Глушков, А.М. Григорьев)	915
специфический антиген	887	25.1. Введение.....	915
23.5.18. β_2 -Микроглобулин.....	887	25.2. Синтетические каннабимиметики	
		и методы их определения.....	916

25.3. Катиноны и методы их определения.....	917	26.4.4. Изменения лейкоцитарных параметров гемограммы.....	946
25.4. Производные фентанила и методы их определения.....	923	26.4.5. Оценка тромбоцитов в клиническом анализе крови.....	953
Список литературы.....	930	Список литературы.....	955
Глава 26. Общий анализ крови: значение в клинической практике (<i>Н.Ю. Черныш, М.Н. Зенина, Ю.И. Жиленкова</i>).....	931	Глава 27. Менингиты и энцефалиты (<i>А.М. Савичева, С.В. Воробьев</i>).....	956
26.1. Введение.....	931	27.1. Классификация.....	956
26.2. Преаналитический этап исследования.....	931	27.2. Этиология.....	957
26.3. Аналитический этап.....	933	27.3. Патогенез и патологическая анатомия.....	957
26.3.1. Гематологические анализаторы.....	933	27.4. Диагностика.....	958
26.3.2. Подсчет и оценка лейкоцитарной формулы, эритроидных и тромбоцитарных изменений с помощью светового микроскопа.....	938	27.5. Строение и функции гематоэнцефалического барьера.....	961
26.3.3. Оценка морфологических параметров клеток крови.....	939	27.6. Методы микробиологической диагностики.....	962
26.4. Трактовка результатов общего анализа крови.....	943	27.7. Другие серологические реакции для обнаружения специфических антигенов и антител.....	963
26.4.1. Изменения эритроидных показателей гемограммы.....	943	27.8. Молекулярно-биологическая диагностика.....	964
26.4.2. Изменения гемограмм при анемиях различного генеза.....	944	27.9. Методы определения чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам различных групп.....	964
26.4.3. Изменения гемограмм при эритроцитозах различного генеза.....	946	Список литературы.....	965
		Предметный указатель.....	966

Глава 1

Дислиппротеинемии и атеросклероз

Атеросклероз — хроническое заболевание, характеризующееся специфическим поражением артерий эластического и мышечно-эластического типов в виде очагового разрастания в их стенках соединительной ткани в сочетании с липидной инфильтрацией внутренней оболочки, что приводит к органным и/или общим расстройствам кровообращения.

С развитием иммунной теории патогенеза атеросклероз рассматривается как хронический иммунновоспалительный процесс, который протекает по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. В данном случае антигенные стимулы исходят от перекисномодифицированных липопротеинов (ЛП). В роли медиаторов выступают цитокины, координирующие межклеточные взаимодействия при непосредственном участии факторов роста и модулирующие их функции [9, 11, 20].

Иммунновоспалительные процессы также могут способствовать индукции аутоиммунных реакций, которые развиваются при атеросклерозе. Основными антигенами при атеросклерозе, в ответ на которые продуцируются соответствующие антитела, являются модифицированные (окисленные) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), а также белки теплового шока — HSP60 (Heat shock proteins). Окисленные ЛПНП становятся аутоантигенами. В ответ на их появление продуцируются антитела, в последующем формируются иммунные комплексы [20]. Эти процессы усугубляют течение атеросклероза, способствуют накоплению в макрофагах липидов и превращению их в «пенистые клетки».

В развитии воспалительного процесса участвуют и собственно клетки иммунной системы: лимфоциты, моноциты и клетки эндотелия. В иммуннопатогенезе атеросклероза особая роль принадлежит межклеточным мессенджерам — хемокинам. При современной оценке атерогенеза с позиций

иммунного воспаления кинетика клеток рассматривается с учетом экспрессии цитокинов и межклеточной кооперации: макрофаг — Т-лимфоцит — гладкомышечная клетка (ГМК). Активированные нейтрофилы и моноциты участвуют в «метаболическом взрыве», высвобождая активные радикалы, участвующие в реакциях перекисного окисления липидов. При этом происходит повреждение эндотелиоцитов с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток [21].

В иммуннопатогенезе атеросклероза принимают участие клетки эндотелия и ГМК, фибробласты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, тромбоциты. Адгезию нейтрофилов и моноцитов на поверхности клеток эндотелия обеспечивают молекулы клеточного взаимодействия: интегрины — на мембране нейтрофилов и моноцитов, Е-селектин — на мембране эндотелия и Р-селектин — на поверхности тромбоцитов.

В ходе этих процессов происходит активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами. При этом активированные нейтрофилы участвуют в образовании активных форм кислорода, супероксид-радикалов, усиливающих перекисное окисление липидов и белков. Гибель фагоцитов приводит к активации синтеза клетками различных факторов клеточного взаимодействия — хемоаттрактантов и интерлейкинов (ИЛ). Для атеросклероза характерны специфические нарушения липидного обмена: блокада рецепторного поглощения клетками модифицированных ЛПНП и, как следствие, увеличение поглощения этих атерогенных частиц фагоцитами (скавенджер-захват). Блокирование рецепторного поглощения ЛПНП может быть связано с гиперхолестеринемией (ГХС), дислипидемией или

недостаточным количеством специфических рецепторов [3]. В результате блокады рецепторного поглощения клетками атерогенных ЛП увеличивается продолжительность их циркуляции в сосудистом русле, а следовательно, модификация частиц и активный нерцепторный захват их функциональными фагоцитами (скавенджер-захват). В интима артерий пролиферируют ГМК и наблюдается отложение липидов.

В процессе атеросклеротического воспаления ключевая роль принадлежит клеткам крови — моноцитам/макрофагам [45]. Роль макрофагов в иммунитете исключительно важна. Они обеспечивают фагоцитоз, переработку и представление антигена Т-клеткам, секретируют лизоцим, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, аргиназу, многие компоненты комплемента, ингибиторы ферментов (анти-активатор плазминогена, α_2 -макрोगлобулин), транспортные белки (трансферрин, фибронектин, транскобаламин II), нуклеозиды и цитокины: фактор некроза опухолей- α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ-1, -8, -12). Доказано, что только модифицированные частицы ЛП дают провоспалительный эффект. Модифицированные ЛПНП вовлечены во многие этапы процесса воспаления, они активируют эндотелиальные клетки, продуцирующие макрофагальный хемотаксический протеин (MCP-1), который привлекает моноциты из просвета сосуда в субэндотелиальное пространство, способствуют ускорению дифференцировке моноцитов в макрофаги, вызывают выделение макрофагами цитокинов (ИЛ-1, ФНО α), делающих возможным проникновение моноцитов в субэндотелиальное пространство под влиянием MCP-1. На активированных макрофагах экспрессируются различные скавенджер-рецепторы. Некоторые из них могут распознавать различные формы модифицированных ЛПНП. Макрофаги, захватывая модифицированные ЛПНП посредством скавенджер-рецепторов, накапливают в своей цитоплазме липиды и превращаются в богатые липидами «пенистые клетки», которые являются характерным и отличительным признаком атеросклеротического процесса.

В целом иммунопатогенез атеросклероза имеет многогранный характер. Выделить ведущее звено в настоящее время вряд ли возможно. Однако экспериментальным путем уже установлены рецепторы, блокирование которых может привести к снижению интенсивности процесса, а также к дестабилизации атеросклеротической бляшки [21].

Таким образом, особенности метаболизма липидов, модификация ЛПНП нейтрофилами, фагоцитоз атерогенных липопротеинов моноцитами/макрофагами и образование «пенистых клеток» с последующим их некрозом и необратимым отложением липидов в стенку сосуда являются специфическими для атеросклероза и одновременно наименее изученными процессами.

Согласно меморандуму ВОЗ [66], ведущим фактором патогенеза атеросклероза являются нарушения (генетически детерминированные и приобретенные) метаболизма липопротеинов (ЛП). При этом наиболее ярким интегральным индикатором этих нарушений служат дислипидопроteinемии (ДЛП). Те или иные варианты дисбаланса липопротеинового спектра крови свидетельствуют о различной степени риска формирования атеросклероза у конкретного больного. Однако в любом случае выявление и детальный анализ (фенотипирование) ДЛП, наряду с изучением других параметров метаболизма ЛП, составляют основу лабораторной диагностики ранних стадий атеросклеротического поражения. Более того, как показывает опыт ведущих стран Европы и США, профилактика атеросклероза и обусловленной им сердечно-сосудистой патологии должна быть направлена именно на коррекцию нарушений обмена ЛП.

Первый вариант классификации типов гиперлипидопроteinемий (ГЛП), разработанный американскими специалистами [66], был одобрен и расширен экспертами ВОЗ. В дальнейшем обнаружение атерогенной роли ЛПНП привело к формированию нового понятия о дислипидопроteinемиях. ДЛП — это отклонения от нормы в спектре липопротеинов, связанные с повышением, понижением содержания или отсутствием одного или двух классов ЛП в крови. В настоящее время ВОЗ принята классификация ГЛП, предложенная D. Fredrickson в 1965 г. [51], согласно которой выделяют несколько ее фенотипов. Следует подчеркнуть, что классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип ГЛП вне зависимости от того, является она приобретенной или наследственной. Классификация ДЛП представлена на рис. 1.1.

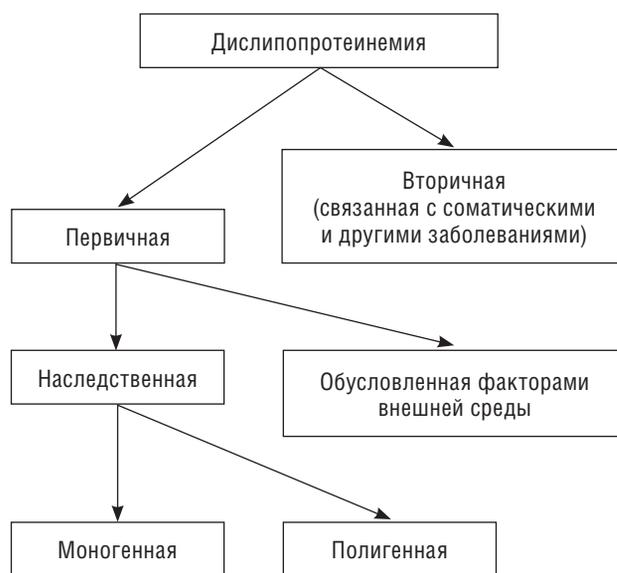


Рис. 1.1. Классификация дислипидопроteinемий

ДЛП может быть специфическим первичным проявлением нарушений в обмене липидов и ЛП, имеющих генетическую природу. Это первичные заболевания семейного характера (5–7% лиц, имеющих ДЛП). Значительную часть составляют первичные нарушения обмена ЛП, связанные с воздействием факторов внешней среды. ДЛП может встречаться как сопутствующий синдром при некоторых заболеваниях внутренних органов (вторичные ДЛП). Его выраженность во многом зависит от характера основного заболевания. При успешном лечении показатели обмена липидов и ЛП нормализуются без применения гиполипидемических препаратов [47]. Следует различать варианты ДЛП, связанные с нарушением метаболизма хиломикрон (ХМ), ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП, а также ЛП высокой плотности (ЛПВП).

1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Согласно классификации ВОЗ, принято выделять пять типов ГЛП: I, IIa, IIb, III, IV, V, отличающихся нарушением обмена тех или иных ЛП. На практике врачу чаще приходится встречаться с типами IIa, IIb, IV. Эта классификация удобна тем, что описывает спектр ЛП при наиболее распространенных вариантах ГЛП. Однако здесь не принимаются во внимание первичные (генетически предопределенные) и вторичные (обусловленные как ответ на факторы окружающей среды или основное заболевание) причины нарушений. В этой классификации не учитывается концентрация холестерина (ХС) ЛПВП, хотя эта величина существенно влияет на вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с гиперлипидемией. Необходимо помнить, что тип ГЛП у пациента может измениться под влиянием диеты, изменения массы тела и лечения. Система фенотипирования, несмотря на недостатки, привлекла внимание к природе метаболических нарушений гиперлипидемий и позволила искать рациональные подходы в их диагностике и лечении.

1.2. ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

1.2.1. I тип: гиперхиломикронемия

Гиперхиломикронемия (семейная гиперхиломикронемия, индуцированная жирами липемия) — результат нарушения лизиса хиломикрон (ХМ), связанного с аутомно-рецессивным дефицитом липопротеинлипазы в капиллярах жировой ткани, а следовательно, и в плазме крови. Встречается крайне редко, проявляется в детском возрасте коликами в верхнем отделе живота, панкреатитом, гепатоспленомегалией. Последняя обусловлена усиленным захватом ХМ из кровотока клетками

ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) в печени и селезенке. Причиной абдоминальных болей у пациентов со спленомегалией является инфаркт селезенки. Диагностируется на основании высокого уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, снижения активности липопротеинлипазы, наличия мутной сыворотки. При увеличении содержания ТГ в плазме крови до 17,0 ммоль/л и выше отмечается появление эруптивных ксантом, которые не имеют определенной локализации и легко рассасываются при нормализации уровня ТГ. У больных с I типом ГЛП не развивается атеросклероз и не встречается ИБС. В качестве вторичного этот тип ГЛП может наблюдаться при гипотиреозе, алкоголизме, диабетическом ацидозе.

1.2.2. II тип: гипер-β-липопротеинемия

Гипер-β-липопротеинемия (синонимы: семейная ГХС, множественная бугорчатая ксантома) делится на два подтипа — IIa и IIb.

Гиперлипидемия IIa характеризуется повышенным содержанием ЛПНП (β-ЛП) при нормальном содержании ЛПОНП (пре-β-ЛП), обусловлена замедлением метаболизма ЛПНП и элиминации ХС. Это наиболее серьезная патология обмена ЛП: степень риска развития ИБС у таких пациентов возрастает в 20 раз по сравнению со здоровыми людьми. Проявляется ранним атеросклерозом (коронаросклероз, инфаркт миокарда — ИМ), ксантоматозом, коагулопатией. Встречается сравнительно часто. Содержание ХС в плазме крови у гомозиготных больных часто превышает 18 ммоль/л (700 мг/дл), а в наиболее тяжелых случаях может достигать 25 ммоль/л (1000 мг/дл). У гетерозиготных больных оно колеблется в пределах 7,75–13 ммоль/л. При спорадических формах содержание ХС ниже, в диапазоне 6,7–9 ммоль/л [9]. Болезнь передается по аутомно-доминантному типу наследования. Диагноз ставят на основании анализа липидного спектра крови пациентов и их близких родственников. Наиболее частой причиной изолированной ГХС (IIa тип гиперлипидемии) является полигенная ГХС. Семейная ГХС, обусловленная структурным дефектом белка апоВ-100, выявлена методом ДНК-зондов. Дефект в структуре апоВ-100 вызван заменой глутамин в положении 3500 на аргинин. Мутантная форма апоВ-100 вызывает ослабление взаимодействия ЛПНП со специфическими рецепторами. Последнее приводит к увеличению времени циркуляции частиц ЛПНП в крови при нормальном функционировании апоВ-, Е-рецепторов. Полигенная ГХС обусловлена сочетанным действием ряда генов, дефектные белковые продукты которых способствуют увеличению уровня ХС в крови. Она встречается у пациентов с невыявленной патологией в функционировании рецепторной системы элиминации из крови частиц ЛПНП. Концентрация ОХС и ХС ЛПНП при

полигенной семейной ГХС меньше, чем при гетерозиготной семейной ГХС. Преждевременное возникновение ИБС — характерное явление. Для этой формы не характерен ксантомадоз, встречается липоидная дуга роговицы.

Вторичная форма ГЛП IIa может быть вызвана избытком жиров (ХС) в питании, гипотиреозом, заболеваниями печени, нефротическим синдромом, гиперкальциемией, порфирией.

Гиперлипопротеинемия IIb характеризуется повышенным содержанием ЛПНП и ЛПОНП. Встречается в популяции с частотой 1 на 100. У больных отсутствуют ксантомы сухожилий, а ИБС возникает в зрелом возрасте.

Ключевым в патогенезе заболевания является увеличение синтеза апопротеина В-100 печенью, что, в свою очередь, сопровождается повышенным содержанием богатых триглицеридами липопротеинов в плазме. Содержание ОХС может составлять 5,0–10,0 ммоль/л (250–350 мг/дл). Диагноз ставится при обнаружении повышенного уровня холестерина, триглицеридов, β - и пре- β -ЛП, сниженной толерантности к глюкозе.

В качестве вторичной формы может сопровождать сахарный диабет (СД), заболевания печени.

1.2.3. III тип: дис- β -липопротеинемия

Дис- β -липопротеинемия (синонимы: ремнантная гиперлипидемия, семейная ГХС с гиперлипидемией, «флотирующая» ГЛП, индуцированная углеводами гиперлипидемия), вызывается замедленным метаболизмом ЛПОНП.

Она характеризуется увеличением количества липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), проявляющимся высоким содержанием ХС и ТГ. Проявляется ранним атеросклерозом многих артерий, в том числе сосудов нижних конечностей, и высокой вероятностью раннего развития ИБС. Встречается с частотой 1 на 5000. В основе дисбеталипопротеинемии лежит полиморфизм гена апопротеина Е. Нормальный фенотип апопротеина Е (апоЕ) обозначается как Е-3, а III тип гиперлипидемии вызван наличием изоформы апоЕ-2, который эффективно не связывается с апоВ/Е-рецепторами клеток и рецепторами к ремнантным ЛП. Это приводит к нарушению удаления липопротеинов промежуточной плотности и их накоплению. При дис- β -липопротеинемии ЛППП обладают β -подвижностью при электрофорезе, они обогащены эфирами ХС, захватываются макрофагами. Поскольку этот путь катаболизма уровнем внутриклеточного ХС по механизму обратной связи не регулируется, то в результате макрофаги могут превращаться в пенистые клетки, что способствует развитию и ускорению атеросклероза.

Дис- β -липопротеинемия чаще проявляется по апоЕ-2 у гомозигот. Диагностируют дис- β -липо-

протеинемии по выявлению изоформ апоЕ. Диагноз подтверждает отношение ХС ЛПОНП/триглицерида плазмы более 0,3.

1.2.4. IV тип: гипер-пре- β -липопротеинемия

Гипер-пре- β -липопротеинемия является семейной эндогенной гипертриглицеридемией — ГТГ (семейная эссенциальная гиперлипидемия). Встречается с частотой 1 на 300. Она характеризуется повышенным уровнем ЛПОНП (пре- β -ЛП) и ТГ. Уровень ТГ находится в пределах 2,3–5,7 ммоль/л (200–500 мг/дл), концентрация ХС ЛПВП снижена, ОХС — в норме или умеренно повышена.

Причиной развития ГТГ предположительно считают повышенное образование ЛПОНП в печени, замедленный их катаболизм или то и другое вместе взятые. Эруптивные ксантомы образуются при содержании ТГ в крови более 17,0 ммоль/л, они легко рассасываются при нормализации уровня ТГ. ГТГ более 22,6 ммоль/л (2000 мг/дл) придает артериям и венам сетчатки кремово-белый цвет (липемия сетчатки). При повышении уровня ТГ в крови более 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл) могут появляться признаки возникновения панкреатита.

Гипер-пре- β -липопротеинемия может быть проявлением вторичных нарушений липидного обмена. Нередко она сочетается с СД. Как вторичная форма сопровождает гликогенозы, подагру, алкоголизм, синдром Кушинга, гипофункцию гипофиза, нарушения переваривания липидов. Диагностируется лабораторно при повышенном содержании пре- β -липопротеинов и триглицеридов.

1.2.5. V тип: гиперхиломикронемия и гипер-пре- β -липопротеинемия

Гиперхиломикронемия и гипер-пре- β -липопротеинемия (комбинированная липидемия) характеризуется увеличенным содержанием хиломикронов и пре- β -липопротеинов, а также триглицеридов. Уровень холестерина нормален или слегка повышен, активность липопротеинлипазы часто снижена. В отличие от I типа ГЛП, V тип редко выявляют в детском возрасте. Наблюдаются эруптивные ксантомы. Плазма крови, как правило, мутная; при ее стоянии всплывает сливкообразный слой ХМ, инфранатант при этом остается мутным. Содержание ТГ нередко превышает 5,65 ммоль/л, а ХС — 7,75 ммоль/л. Молярное отношение ХС/ТГ в плазме крови колеблется в пределах 0,35–1,4. Проявляется ожирением, острыми и хроническими панкреатитами, ангиопатиями, увеличением печени и селезенки, имеется склонность к внезапным приступам абдоминальной колики (обычно вследствие панкреатита), часто сочетается с СД. Обычно нет четкой связи между V фенотипом и развитием

атеросклероза. Выраженная гипертриглицеридемия, характерная для этого фенотипа, опасна развитием острого панкреатита.

1.3. ДРУГИЕ ТИПЫ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ И ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ, НЕ ВОШЕДШИЕ В ОСНОВНУЮ КЛАССИФИКАЦИЮ

Гипер- α -липопротеинемия (синоним: гипер- α -холестеринемия) характеризуется повышенным содержанием ЛПВП (α -ЛП) при нормальном уровне остальных фракций ЛП, обнаруживается среди лиц с нормальным содержанием липидов в крови. Это вариант благоприятного соотношения липопротеиновых фракций крови в плане развития атеросклероза и продолжительности жизни.

Гипо- α -липопротеинемия (синоним: гипо- α -холестеринемия) характеризуется понижен-

ным содержанием ЛПВП (α -ЛП) при нормальной концентрации остальных фракций ЛП. Неблагоприятное снижение уровня ЛПВП является фактором повышенного риска развития атеросклероза и ИБС вне зависимости от других липидных показателей.

Ан- α -липопротеинемия (известна также под названием «тенжерская болезнь») характеризуется отсутствием фракции ЛПВП и низким уровнем ЛПНП в крови при резком возрастании (в 25–150 раз) содержания эфиров ХС в миндалинах, селезенке, лимфатических узлах вследствие элиминации их клетками РЭС. Развитие атеросклероза и ИБС не характерно.

Гипо- β -липопротеинемия характеризуется пониженным содержанием ЛПНП, низким содержанием ХС и ТГ в плазме крови. Концентрация ЛПНП в крови составляет 1/8–1/16 от нормального уровня. Плазма крови у лиц с этим типом ДЛП прозрачная, содержание α -ЛП нормальное, концентрация пре- β -ЛП может быть снижена, ХМ

Таблица 1.1. Генетические варианты первичных гиперлипопротеинемий

Тривиальное название	Тип ДЛП	Причины	Связь с атеросклерозом	Частота встречаемости в популяции
Семейная гиперхиломикронемия	I или V	Дефицит ЛППЛ или апоС-II	–	1:10 ⁶
Семейная гиперхолестеринемия: • гомозиготная • гетерозиготная	IIa	Дефицит ЛПНП-рецепторов (апоВ-рецепторов)	++++ ++	1:10 ⁶ 1:500
Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная структурным дефектом апоВ-100	IIa	Нарушение катаболизма ЛПНП. Дефект апоВ (мутация 3500)	+++	1:500–1:600
Семейная комбинированная гиперлипидемия	IIa, IIb или IV	Повышенный синтез апоВ-100	++	1:100–1:300
Полигенная гиперхолестеринемия	IIa	Нет данных	+	Нет данных
Семейная дис- β -липопротеинемия (ремнантная гиперлипидемия)	III	Гомозиготный тип E ₂ /E ₃ . Усиленное образование ЛПОНП. Нарушение катаболизма ремнантных частиц	++	1:5000
Семейная гипертриглицеридемия	IV	Усиленное образование и замедленный клиренс триглицеридов ЛПОНП	+	1:500
Семейная гипер- α -липопротеинемия	–	Усиленное образование ЛП(a)	+++	Нет данных
Семейная гипер- α -липопротеинемия	–	Повышенный уровень ЛПВП. Усиленное образование апоА-I. Дефицит белка, переносящего эфиры холестерина. Замедленный катаболизм ЛПВП	–	Нет данных

Примечание: ДЛП — дислипопротеинемия; ЛП — липопротеины; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВНП — липопротеины низкой плотности; ЛППЛ — липопротеинлипаза.

отсутствуют. Клиническая симптоматика специфична и вариабельна, ИБС встречается редко.

В медицинской литературе предлагаются и другие варианты классификации дислиппротеинемий, в которых основное внимание концентрируется на генетических факторах, обуславливающих распространение тех или иных типов ДЛП среди родственников. В табл. 1.1 приводится одна из таких классификаций [15, 55, 61].

1.4. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ И ОТДЕЛЬНЫХ КЛАССОВ ЛИПОПРОТЕИНОВ

В крови ХС находится в основном в форме эфиров ХС с полиеновыми жирными кислотами в составе ЛПНП, то есть с каждой молекулой ХС в крови связана эссенциальная полиеновая жирная кислота. Это означает, что ХС методически отражает содержание в крови эссенциальных поли-ЖК, которые клетки не могут поглотить, во-первых, и чем выше в крови уровень ХС, точнее связанного ХС в виде эфиров с полиеновыми ЖК, тем более выражен в клетках дефицит полиеновых ЖК, во-вторых. Ряд авторов считает, что именно поэтому с ХС крови коррелируют клинические, функциональные и биохимические проявления атеросклероза [5, 33].

В норме после поглощения клетками ЛПНП и гидролиза кислой холестеролэстеразой лизосом эфиров ХС, содержащих полиеновые ЖК, ХС покидает клетки и поступает в ЛПВП, то есть все молекулы ХС, которые переносят ЛПВП-2, ранее содержались в ЛПНП. В том случае, когда ЛПНП поглощаются фагоцитами, гидролиз эфиров ХС с полиеновыми ЖК не происходит, а количество ХС, который выходит из клеток, значительно меньше. Таким образом, повышение в крови содержания ХС ЛПНП отражает количество эссенциальных полиеновых ЖК, которые не могут поглотить высокодифференцированные и специализированные клетки: нейтроциты, базофилы аденогипофиза, сетчатки глаза, гломерулярной мембраны почек, β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, сперматоциты — путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза в составе ЛПНП. Снижение содержания ХС ЛПВП отражает количество полиеновых ЖК, которые поглощают фагоциты.

Оба теста (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП) синхронно отражают атеросклеротическое поражение рыхлой соединительной ткани и интимы артерий.

В триглицеридах содержатся насыщенные ЖК, поэтому гипертриглицеридемия является тестом нарушенного поглощения клетками насыщенных ЖК.

Гиперхолестеринемия является тестом нарушенного поглощения клетками эссенциальных по-

лиеновых ЖК, а гипертриглицеридемия — тестом нарушенного поглощения насыщенных ЖК. По мнению ряда авторов, эти тесты отражают два разных вида патологии — патологию насыщенных ЖК и патологию полиеновых ЖК [32, 33, 68].

1.5. ПРОГРАММЫ И АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ

Современный алгоритм обследования пациентов состоит из следующих основных этапов:

- выявления клинических проявлений атеросклероза;
- определение липидного профиля и других биохимических маркеров атеросклероза;
- оценка уровня сердечно-сосудистого риска (ССР);
- применение неинвазивных, инструментальных методов обследования для уточнения степени ССР.

Лабораторная диагностика ДЛП включает скрининговые и диагностические исследования, а также мониторинг проводимой терапии [16, 19].

1.5.1. Скрининговое исследование

Скрининг с целью выявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет [12].

Уже на этапе скрининга нужно выявить основные факторы риска развития атеросклероза и его осложнений (табл. 1.2).

На первом этапе обследования собирается анамнез, во время которого выясняется наличие у пациента ИБС, АГ, СД [46], атеросклероза периферических артерий, семейной ГХС, МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза, особое внимание следует уделять раннему проявлению ССЗ у родственников пациента первой линии родства (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет).

Лабораторное обследование включает общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (ОХС, глюкоза, креатинин). На этом этапе врач проводит предварительную оценку уровня ССР по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) и определяет, к какой категории риска относится пациент (рис. 1.2). Настоящая шкала применяется в странах с высоким уровнем смертности от ССЗ (куда относится и Россия) и включает в себя оценку следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического АД и ОХС. Показатели, определяемые с помощью системы SCORE, могут отличаться в разных популяциях в зависимости от распространенности факторов

Таблица 1.2. Факторы риска развития атеросклероза

Факторы риска	Параметры
Возраст	Мужчины >45 лет, женщины >55 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
Артериальная гипертензия	Артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак $>6,0$ ммоль/л и $7,0$ ммоль/л (капиллярная и венозная кровь, соответственно)
Раннее начало ишемической болезни сердца у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III тип
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см или индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²
Хроническое заболевание почек	Хроническая почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек
Ожирение	Повышение индекса массы тела >25 кг/м ²

риска и смертности от ССЗ. Откалиброванные версии для конкретной страны доступны для многих европейских стран и могут быть найдены на <http://www.heartscore.org>.

10-летний риск оценки смертельных исходов от ССЗ в популяциях с высоким риском основан на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, систолическое АД и общий ХС.

Для оценки риска смерти пациента от сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет следует выбрать колонку в соответствии с полом, возрастом и статусом курения пациента. В найденной колонке следует отыскать ячейку, максимально соответствующую уровню систолического АД и уровню ОХС данного пациента. В зависимости от полученного значения пациента относят к определенной категории риска. Шкала SCORE позволяет определить не только вероятность смертельного события, но и оценить общий риск развития ИБС, исходя из того, что для мужчин риск развития ИБС примерно в три раза выше, чем риск развития смертельного исхода от ССЗ. Например, риск, оцениваемый в 5% смертельного исхода по шкале SCORE, трансформируется в риск развития ИБС путем умножения на 3, то есть составит 15%; этот коэффициент у женщин равен 4.

1.5.1.1. Категории риска

Оценка категории риска важна для выработки оптимальной тактики ведения и наблюдения пациента, для использования эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов в профилактике и лечении. В соответствии с последними рекомендациями выделяют четыре катего-

рии риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск.

Категории риска ИБС определяют, используя базу данных Фремингемского исследования. Риск ИБС $>20\%$ означает, что более чем у 20 из 100 пациентов этой категории в ближайшие 10 лет возможна смерть от ИБС или развитие нефатального ИМ.

Категория очень высокого риска:

- больные ИБС и/или симптомным атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами (коронарная ангиография, радионуклидные методы исследования, стресс-эхокардиография, дуплексное сканирование артерий);
- больные с СД 2-го типа с поражением органов-мишеней (микроальбуминурия), либо больные с СД 1-го типа с длительностью течения более 20 лет;
- больные с ХПН и явлениями почечной недостаточности от умеренной до тяжелой степени [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²];
- 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 10\%$.

На основании ряда клинических исследований, выполненных в последние годы, внутри категории очень высокого риска предполагается выделить категорию лиц с экстремальным риском. К экстремальному риску следует отнести:

- сочетание клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с СД 2-го типа и/или с семейной СГХС;
- сердечно-сосудистое осложнение у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную

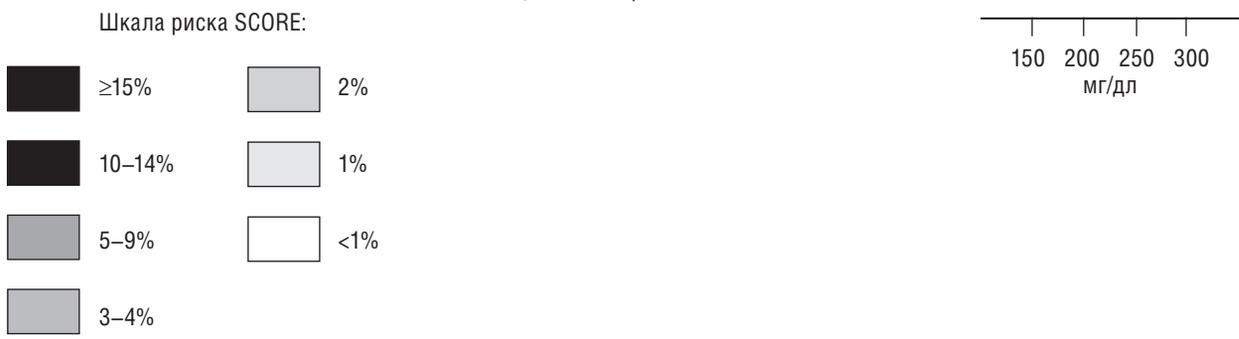
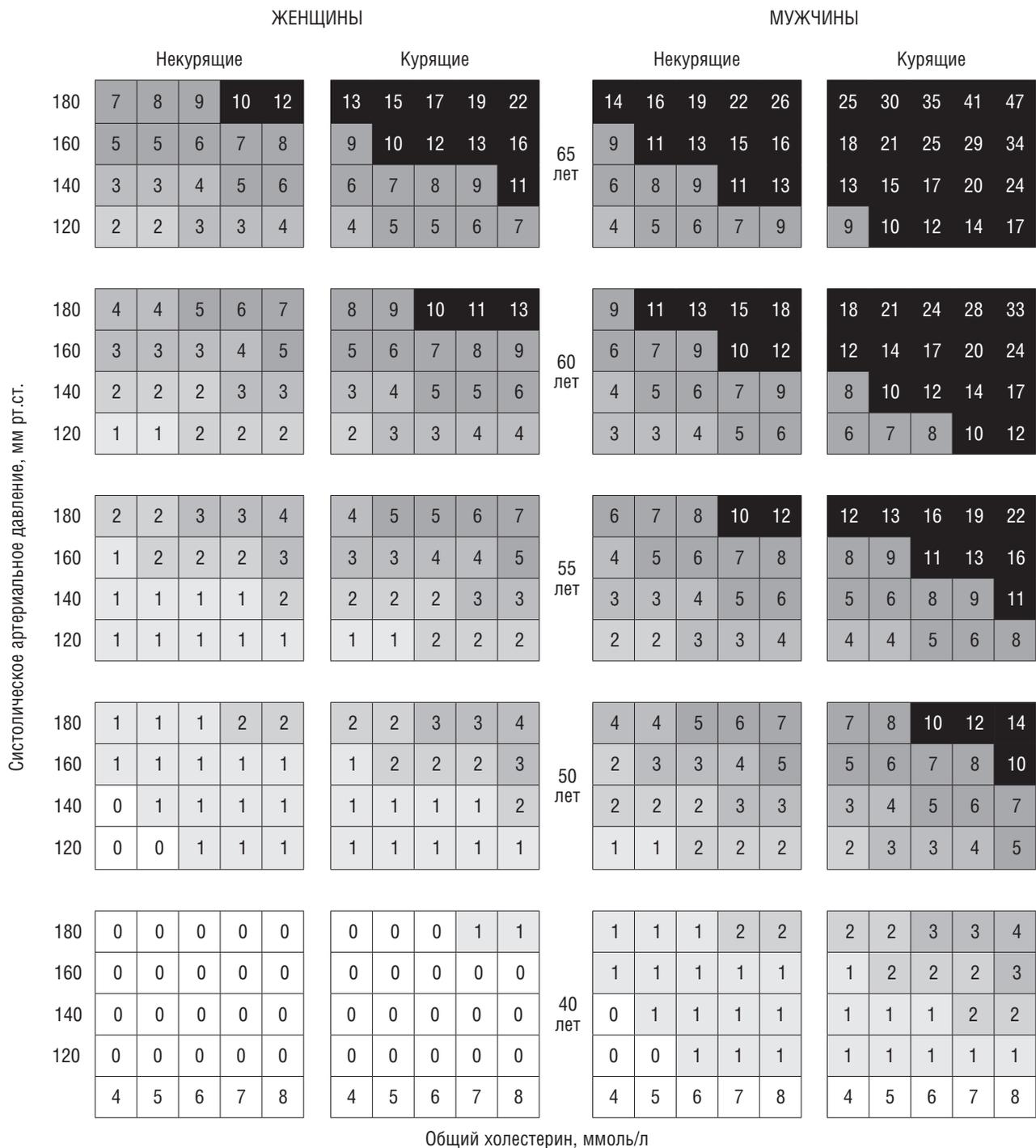


Рис. 1.2. Шкала SCORE. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет

гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л;

- два и более сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л (желательно $\leq 1,0$ ммоль/л).

Категория высокого риска:

- хотя бы один выраженный фактор риска, например, уровень ОХС $> 8,0$ ммоль/л, либо тяжелая артериальная гипертензия – АГ (артериальное давление – АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.);
- умеренная хроническая болезнь почек (ХБП) с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²;
- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$.

В рекомендациях по ведению больных с дислипидемиями 2019 г. [26] представлена обновленная версия широко применяемой шкалы SCORE, позволяющей оценить риск развития фатального ССЗ в течение ближайших 10 лет. Новая шкала позволяет определять риск у людей в возрасте до 70 лет, а не 65, как это было ранее. В новом варианте SCORE пересмотрено сочетанное влияние факторов и возраста на ССР, в результате уменьшена завышенная оценка риска у пожилых людей в исходной диаграмме SCORE. Кроме того, в новую версию SCORE не включен уровень общего холестерина (ОХС) 8 ммоль/л, так как лица с таким уровнем ОХС автоматически должны быть отнесены как минимум к категории высокого ССР. Доказано, что лиц с выраженным повышением уровня ХС

следует относить к категории высокого риска, но и в шкале SCORE, и в предыдущей версии рекомендаций по дислипидемиям в оценке риска учитывалась только концентрация ОХС. Согласно этим же Рекомендациям, все пациенты с уровнем ХС ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л (> 190 мг/дл) вне зависимости от наличия ССЗ атеросклеротического генеза относятся к категории высокого риска, а следовательно, требуют назначения гиполипидемической терапии. В post-hoc анализе исследования WOSCOPS было показано преимущество такого подхода в первичной профилактике: снижение риска ИБС на 28%, сердечно-сосудистой смертности на 25% и общей смертности на 18% в результате лечения правастатином 40 мг/сут в течение 20 лет [65].

Повышенный уровень ЛП(а) ассоциирован с увеличением риска развития ССЗ атеросклеротического генеза. Показано, что уровень ЛП(а) > 180 мг/дл по риску развития ССЗ атеросклеротического генеза является эквивалентом семейной ГХС [67], в связи с чем вне зависимости от риска, определенного по шкале SCORE, у пациента с повышенным уровнем ЛП(а), согласно новым рекомендациям, как минимум высокий ССР.

Категория умеренного риска:

- 10-летний риск по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$;
- молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35 лет, СД 2-го типа моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и факторов риска.

Большинство людей среднего возраста в популяции относятся к этой группе. Именно у них чаще

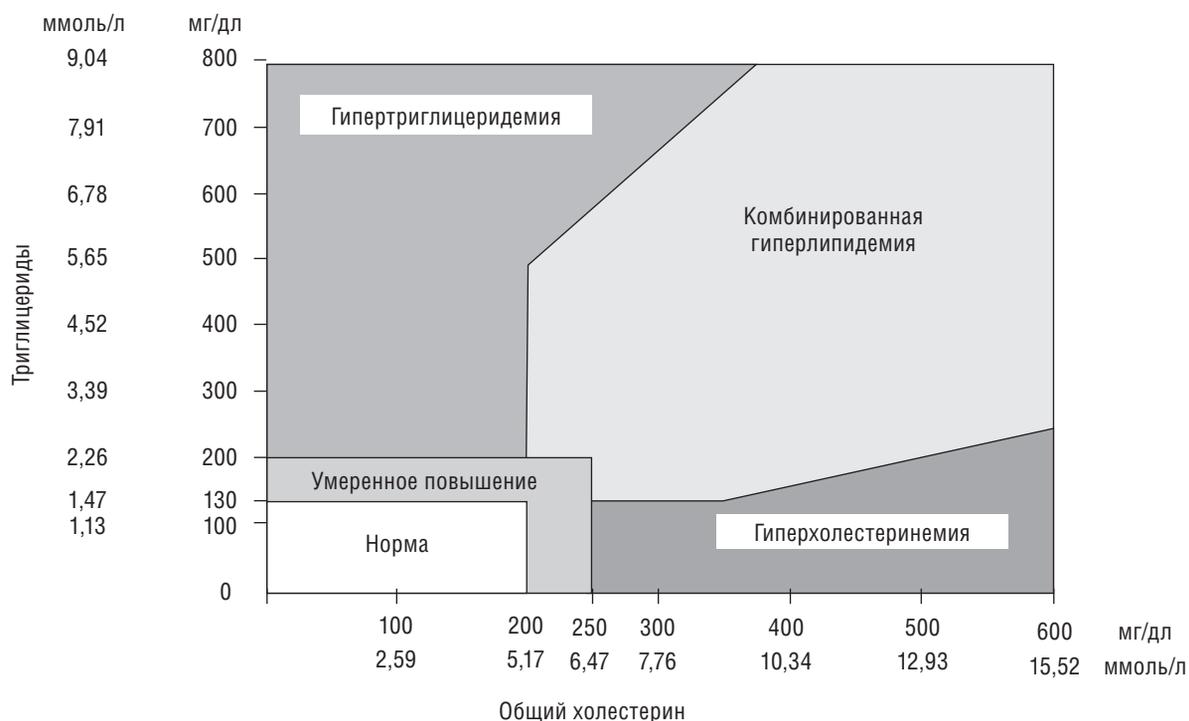


Рис. 1.3. Уровни холестерина и триглицеридов в плазме крови у взрослых лиц в норме и при гиперлипидемиях [24]