

Хрестоматійні матеріали
з дисципліни «Сучасні аспекти патологічних станів»
для студентів спеціальності 091 Біологія
освітньої програми «Лабораторна діагностика»
освітнього рівня «Магістр»

Лекція № 1

Тема. Патологія серцево-судинної системи, зумовлена порушенням біохімічних процесів та їх діагностика.

Мета. Вміти визначити макро- і мікроскопічні прояви атеросклерозу в кровоносних артеріях, пояснити його причини і розвиток інфаркту міокарда.

План

1. Особливості обміну речовин у серцевому м'язі при атеросклерозі кровоносних артерій.
2. Біохімічна діагностика інфаркту міокарда.
3. Біохімічні фактори розвитку патохімічних змін при гіпертензії та їх корекція.
4. Роль оксиду нітрогену у розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі.

Вступ. Серце є центральним органом серцево-судинної системи, двигуном руху крові. Для своєї роботи воно має бути забезпечене хімічною енергією у вигляді АТФ, яка утворюється в результаті багатьох біохімічних реакцій у серцевому м'язі. Порушення однієї з реакцій у цьому ланцюзі призводить до розладу роботи серця.

Зміст лекції

1. Особливості обміну речовин у серцевому м'язі при атеросклерозі кровоносних артерій.

Робота серця забезпечує перенесення крові й поживних речовин (кисень, енергетичний і пластичний матеріал) до органів і тканин та забирає кінцеві продукти обміну (CO_2 , сечовину тощо). Головним енергетичним джерелом для серцевого м'яза є вуглеводи та вільні жирні кислоти. Використання цих субстратів залежить від рівня їх у периферійній крові, що зумовлене співвідношенням вуглеводів і ліпідів у харчовому раціоні, фізичним та емоційним станом організму. Значні енергетичні затрати потребують

постійного забезпечення необхідною кількістю хімічної енергії у вигляді АТФ. Серце поглинає з крові коронарних судин близько 70 % кисню. Синтез великої кількості АТФ забезпечується добре розвиненою структурою мітохондрій. У лівому шлуночку мітохондрії займають близько 30–35% об'єму кардіоміоцитів.

Окиснення глюкози в реакціях аеробного гліколізу, ВЖК і лактату через піруват призводить до утворення ацетил-КоА, який надходить у цикл Кребса, де окиснюється до кінцевих продуктів (CO_2 і H_2O), а утворені відновлені нікотинамідні та флавінові ферменти беруть участь у синтезі АТФ, який використовується: при скороченні серцевого м'яза (60–70 %), роботі йонних pomp (10–15 %), в анаболічних процесах (5–7 %), у тому числі в синтезі білків, нуклеїнових кислот і структурних ліпідів.

Ефективність механічної роботи серця можна розглядати як відношення енергії, яку потрібно затратити для нагнітання певного об'єму крові проти опору, що виникає в аорті, до енергії, яка вивільняється під час використання кисню. У стані спокою вона становить 12 %, а при фізичному навантаженні — 18–25 %.

Атеросклероз коронарних артерій пов'язаний з порушенням метаболізму ліпідів. Він може розвиватися внаслідок різних захворювань (гіпертонія, гіперліпопротеїнемія, гіперурикемія, цукровий діабет) або внаслідок дії патогенних чинників зовнішнього середовища та певного способу життя (стрес, атерогенна дієта, паління, недостатня фізична активність). З погляду морфології атеросклеротичні зміни полягають у накопиченні ліпідів у судинній стінці та її ущільненні внаслідок фіброзу та звапнення. Ліпіди в стінках артерій перебувають як у нерозчинній (кристали холестерину, ліпопротеїни), так і в розчинній (естери холестерину, фосфоліпіди) формах. Надмірне накопичення ліпідів у цитоплазмі та лізосомах призводить до розпаду клітини. Формування атеросклеротичної бляшки є наслідком накопичення фіброзно-ліпідного матеріалу, а також утворення тромбів, які виникають у місці розриву судин. Клітинні елементи крові, що містяться в тромбі, зазнають некрозу внаслідок гіпоксії та надмірної кількості кристалізованого холестерину. Потім некротичні

ділянки звапнюються. Сформована в такий спосіб атеросклеротична бляшка зумовлює критичне звуження коронарних артерій, виникає ішемія кардіоміоцитів і створюються передумови для повного закриття просвіту судини.

Ішемічна хвороба серця виникає в разі порушення рівноваги між потребою в кисні та його реальним постачанням до міокарда. Порівняно невелика кількість кисню, який залишається в еритроцитах капілярів чи зв'язаний із гемоглобіном, швидко використовується. Зменшення вмісту кисню в тканинах зумовлює синюшність шкіри в перші 5–15 с тяжкої ішемії, яка впливає на метаболізм, функції та структуру клітин міокарда і призводить до їх загибелі.

Головна особливість ішемії полягає в тому, що потреба у високоенергетичних фосфатних сполуках (наприклад, АТФ) є значно вищою, ніж можливість продукування цих сполук. Гальмування окисних процесів призводить до зниження рівня клітинної АТФ, а також до накопичення у цитозолі деяких потенційно шкідливих метаболітів (H^+ , Ca^{2+} , вільні жирні кислоти, лактат, ацетил кофермент-А, ацетил-карнітин, вільні радикали тощо), які порушують клітинний гомеостаз і руйнують внутрішньоклітинні структури. Наслідки метаболічних та електролітних порушень виявляються нейро- й електрофізіологічними змінами та порушенням скоротливості серця.

Дуже раннім проявом ішемії міокарда є втрата клітинами K^+ , що зумовлює появу анаеробного гліколізу та порушення скоротливості серця ще перед істотним зниженням рівня АТФ у тканинах. Гіпокаліємія, внутрішньоклітинний ацидоз, накопичення лізофосфоліпідів, а також кальцію спричинює електрофізіологічні зміни на субклітинному рівні. Надмірний уміст кальцію може мати низку негативних наслідків для міоцита, зумовлюючи, зокрема, активацію протеаз, ліпаз, фосфоліпаз, АТФаз, пригнічення окисного фосфорилування в мітохондріях, кальцифікацію мітохондрій (особливо під час реперфузії міокарда).

Упродовж перших 15 хв гострої ішемії, коли порушення в міоцитах ще є зворотними, спостерігаються ультраструктурні зміни: набряк мітохондрій і

втрата ними крист, набряк цілої клітини, агрегація ядерного хроматину вздовж ядерної мембрани, зменшення запасів глікогену тощо.

Лабораторні дослідження сприяють ранньому виявленню порушень у ліпідному обміні і є вирішальними для профілактики та лікування ішемічної хвороби серця. Вони пов'язані з визначенням загального рівня холестерину, LDL-холестерину (фактор ризику) і HDL-холестерину (фактор захисту), тригліцеридів у сироватці крові.

2. Біохімічна діагностика інфаркту міокарда.

При інфаркті міокарда некроз клітин серцевого м'яза виявляють вже через 20 хв після гострого тромбозу коронарної артерії. Швидкість наростання некрозу може істотно різнитися і залежить від таких чинників, як периферійний кровообіг і потреба міокарда в кисні. Під час біохімічної діагностики інфаркту міокарда особливого значення набуває динаміка зростання в сироватці крові вмісту ферментів, які надходять із ушкоджених клітин міокарда.

Зазвичай для діагностики інфаркту міокарда використовують визначення в сироватці крові активності трьох ферментів: креатинкінази (КК), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ). Кінетика підвищення активності цих ферментів у сироватці крові та тривалість збереження їх підвищеної активності мають різні часові характеристики.

Характеризуючи ці три ферменти з огляду на їх використання в діагностиці інфаркту міокарда, слід пам'ятати про те, що:

- жоден із ферментів не є специфічним для серцевого м'яза;
- активність у сироватці окремих ферментів після виникнення інфаркту міокарда залежить від часу забору крові для дослідження;
- кінетика вивільнення ферментів після інфаркту міокарда залежить від перфузії ділянки інфаркту в його ранній фазі. Це свідчить, зокрема, про можливість визначення масштабів інфаркту на підставі ферментативних досліджень.

При інфаркті міокарда активність АсАТ у сироватці зростає через 8–12 год від початку болю; максимальної активності досягає через 24–36 год, а повертається до рівня норми на 4–6-ту добу.

У 95 % пацієнтів з інфарктом міокарда активність АсАТ у сироватці крові у 2–10 разів перевищує верхню межу норми. При інфаркті міокарда виявляють також зростання активності АлАТ у сироватці, але значно меншою мірою, ніж зростання активності АсАТ, співвідношення активності АсАТ/АлАТ здебільшого перевищує 2 (співвідношення менше за 1 переважно свідчить про ураження печінки).

Активність ЛДГ виявляють у всіх клітинах людського організму, причому цей фермент міститься в цитозолі клітин. ЛДГ визначають у сироватці крові або гепаринізованій плазмі. Гемолізовану сироватку не можна використовувати, оскільки еритроцити мають у 300 разів вищу активність ЛДГ порівняно з сироваткою (це передусім стосується ЛДГ₁, ЛДГ₂, тобто серцевих ізоферментів ЛДГ).

Нормальні значення активності ізоферментів ЛДГ у сироватці крові на підставі їх електрофоретичного фракціонування становить (% загальної активності ЛДГ): ЛДГ₁ — 15–25, ЛДГ₂ — 30–40, ЛДГ₃ — 20–25, ЛДГ₄ — 10–15, ЛДГ₅ — 5–15.

При інфаркті міокарда рівень ЛДГ починає зростати в плазмі крові через 18–24 год після появи болю, досягаючи максимального значення через 48–72 год (у 90–95 % пацієнтів із інфарктом міокарда рівень ЛДГ у 2–10 разів перевищує верхню межу норми).

Підвищена активність ЛДГ в плазмі крові утримується впродовж 7–12 діб. Паралельно зростанню загальної активності ЛДГ зростає активність ЛДГ₁. Цей ізофермент є дуже важливим маркером інфаркту міокарда завдяки його властивостям, зокрема тривалій наявності в плазмі крові. Чутливість ЛДГ у підтвердженні діагнозу інфаркту міокарда становить 90 %, а діагностична специфічність — 90–99%. Чутливість можна підвищити визначенням співвідношення активності ЛДГ₁/ЛДГ₂. Співвідношення, яке перевищує 1, виявляють у близько 75 % хворих на інфаркт міокарда. Для цих хворих

діагностична чутливість і специфічність наближаються до 100 % (за умови забору крові для дослідження між 24-ю і 96-ю годинами після появи болю).

Креатинкіназа (КК) каталізує зворотне фосфорилування креатину за участі АТФ. Найвищу активність цього ферменту виявляють у скелетних м'язах, мозку та серцевому м'язі (відповідно близько 2500, 550 і 470 ОД/г). КК є димерною молекулою, що складається з двох субодиниць — М (м'язовий тип) і В (мозковий тип), кожна з яких має молекулярну масу 40 000 Да і є продуктом окремого гена.

Активність ізоферменту КК-МВ у плазмі починає зростати вже через 4–8 год після інфаркту міокарда, досягаючи максимального значення через 12–24 год, тобто швидше, ніж зростає загальна КК. Ця активність повертається до рівня норми на третю добу. Діагностична чутливість для КК становить 93–98%, а для ізоферменту КК-МВ — близько 100%, тоді як діагностична специфічність становить відповідно 75–85 % і 100 % .

Міоглобін міститься в скелетних м'язах і порівняно в невеликих кількостях — у серцевому м'язі (близько 400 мг/100 г тканини) людини. Кисень, зв'язаний з міоглобіном чи фізично розчинений у тканині, може підтримувати роботу серця впродовж 8 с (8 скорочень) за повної блокади коронарного кровообігу. Енергія, необхідна для скоротливої активності серцевого м'яза, утворюється під час розщеплення АТФ. АТФаза, що бере участь у м'язовому скороченні, локалізована у голівці міозинового волокна.

Рівень міоглобіну в сироватці крові при імунологічному дослідженні є дуже низьким (до 80 мкг/л) і залежить від статі та віку. Його зростання в сироватці спостерігають вже через 2–3 год після появи болю, що на 3–4 год раніше, ніж зростання активності КК чи КК-МВ. Максимальну концентрацію міоглобіну в сироватці виявляють між 6-ю і 8-ю годинами (у 10–25 разів перевищує норму) від початку больових відчуттів. Цей максимум на 15–20 год випереджає появу максимальної активності КК чи КК-МВ. Повернення рівня міоглобіну до нормальної величини настає через 24–36 год після появи болю в ділянці грудної клітки. У 60 % пацієнтів з інфарктом підвищення рівня

міоглобіну в плазмі крові спостерігають вже через 2 год, після появи болю і в 100 % пацієнтів — через 3–5 год.

3. Біохімічні фактори розвитку патохімічних змін при гіпертензії та їх корекція.

Артеріальна гіпертензія — це стан пацієнта, за якого спостерігають тривале підвищення гідростатичного тиску в артеріях великого кола кровообігу. В основі розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії лежить ослаблення видільної функції нирок, що призводить до затримки Na^+ і води, а отже, до збільшення об'єму циркулюючої плазми та хвилинного об'єму серця. Підвищення АТ необхідне для забезпечення адекватного натрійурезу та діурезу, тобто має компенсаторний характер. Зміни об'єму внутрішньоклітинної рідини АТ в результаті “діурезу тиску” призводить до ще більшої затримки нирками Na^+ і води, що за механізмом позитивного зворотного зв'язку ускладнює початкове збільшення циркулюючого об'єму плазми.

Важлива роль у виникненні гіпертензії належить порушенню транспортування Na^+ через клітинну мембрану внаслідок зниження активності Na^+/K^+ -АТФази сарколеми, всередині клітини підвищується вміст Na^+ . За обмінним механізмом їй підвищується концентрація внутрішньоклітинного Ca^{2+} ; внаслідок цього зростає тонус непосмугованих м'язів артеріол і венул.

Велике значення в патогенезі гіпертензії має і ренін–ангіотензин–альдостеронова система, що підтверджується вираженим гіпотензивним ефектом інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент).

Підвищений судинний тонус спричинює гіпертрофію медії артеріоли, а значить, змінюється відповідність товщини стінки артеріоли до її внутрішнього радіуса, що спричинює значно більший судинний опір порівняно з нормою. Під час аналізу сечі хворих на злоякісну гіпертензію виявляють значну протеїнурію й гематурію. У крові спостерігають гіперліпопротеїнемію.

4. Роль оксиду нітрогену у розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі.

Оксид Нітрогену бере участь у регуляції тону судин як адреноблокатор, гальмуванні агрегації тромбоцитів та їх адгезії на стінках судин, регуляції синаптичної передачі нервового імпульсу, активації та/або пригніченні активності багатьох ферментів, а також в опосередкуванні гострих запальних процесів.

Система NO відіграє визначальну роль у реалізації депресорних і пресорних рефлексів серця – кардіогенних рефлексів, які супроводжуються дилатацією та констрикцією периферійних судин.

Висновки.

1. Атеросклероз коронарних артерій пов'язаний з порушенням метаболізму ліпідів.
2. Накопичення ліпідів руйнує клітини, формуються атеросклеротичні бляшки, що звужує просвіт коронарних артерій.
3. Виникає ішемія кардіоміоцитів, яка знижує рівень АТФ, порушується метаболізм, розвивається інфаркт міокарда.
4. В основі розвитку гіпертензії заходиться ослаблення видільної функції нирок і затримки Na^+ та води. Важливе значення має ренін-ангіотензин.
5. Оксид нітрогену регулює метаболізм, його зниження призводить до гіпертензії, ішемічної хвороби та інфаркту.

Запитання.

1. В першу дату інфаркту міокарда який фермент різко підвищується в крові?
2. У хворого підвищена активність лактатдегідрогенази та креатинкінази. Лізис клітин якого органу наявний?
3. У хворого діагностовано інфаркт міокарда. Які ферменти активні у крові?

Література

1. Склярів О.Я. Клінічна біохімія: підручник / Д. П. Бойків [та ін.] ; ред. О.Я. Склярів. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Луцик Б.Д. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / [Б.Д. Луцик та ін.] ; за ред. проф. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.
3. Бойко Т.І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник / Т.І. Бойко. – К.: Медицина, 2010. – 352 с.
4. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підручник / В.Г. Шлопов. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 768 с.

Лекція № 2

Тема. Патологія органів дихання, зумовлена порушенням біохімічних процесів та їх діагностика.

Мета. Вміти визначити макро- і мікроскопічні прояви захворювань органів дихання, пояснити їх причини і механізм розвитку.

План

1. Обмін біологічно активних речовин.
2. Система імунного захисту бронхолегеневого апарату.
3. Біологічна роль бронхолегеневого апарату.
4. Патохімія та біохімія при запальному процесі в легенях.

Вступ. Структурна організація легенів забезпечує газообмін. Важливо знати метаболічні процеси, що відбуваються в їхніх клітинах. Легені секретують поверхнево-активні речовини (сурфактанти), які регулюють згортальну і протизгортальну систему, обмін біологічно активних речовин, підтримують гомеостаз в організмі.

Зміст лекції

1. Обмін біологічно активних речовин.

Основу недихальних функцій легенів становлять специфічні метаболічні процеси легенів, які дістали назву “ендогенного легеневого фільтра”, або “легеневого бар’єра”. Вони пов’язані з вибірковою інактивацією деяких біологічно активних речовин (БАР), до яких належать серотонін, катехоламіни, ацетилхолін, гістамін і вазоактивні пептиди, що відіграють важливу роль у біохімічних процесах легенів.

Дослідження метаболічної функції легенів при їх різноманітній патології дає змогу виокремити три типи метаболічних зсувів: перший пов’язаний з підвищенням концентрації БАР у тканинах, що супроводжується збільшенням активності ферментів їх катаболізму. Цей тип виникає у разі гострих стресових ситуацій; другий – зі збільшенням концентрації БАР, що супроводжується

зниженням активності катаболічних процесів. Трапляється цей тип у разі тривалої гіпоксії та хронічних бронхолегеневих процесів. Третій тип характеризується дефіцитом БАР у легеневій тканині, що супроводжується пригніченням активності катаболічних ферментів. Його спостерігають у разі тривалого (понад 20 років) перебігу бронхоектатичної хвороби.

Фазовість змін метаболізму моноамінів та ацетилхоліну спостерігають при деяких патологічних станах. Гіпоксія супроводжується посиленням активності моноамінооксидази (МАО). Короткочасна ішемія органа зумовлює підвищення активності ферменту, а тривала — зменшення. Пригнічення окисного дезамінування зареєстровано у хворих на бронхоектатичну хворобу.

Отже, зниження активності МАО є однією з причин порушення метаболічної функції легенів до серотоніну та норадреналіну і призводить до зростання їх концентрації в крові. Активність ацетилхолінестерази також змінюється при деяких патологічних станах, що істотно впливає на метаболізм ацетилхоліну. До таких станів належать ішемія легенів, хронічний запальний бронхолегеневий процес, за якого активність цього ферменту різко знижується.

Вазоактивні пептиди. До них належать найбільш вивчені кініни: брадикінін, калідин, метіоніллізилбрадикінін. Усі вони утворюються з попередників кініногенів, які представлені глікопротеїдами α_2 -глобулінової фракції. За походженням кініногеніни поділяють на плазмові й тканинні. Легені мають досить високу кініногенову активність і містять достатню їх кількість.

Широкий спектр біологічної дії вазоактивних пептидів забезпечує процеси скорочення та розслаблення непосмугованих м'язів бронхів, розширення артерій, впливає на мікроциркуляцію, місцевий кровообіг в органах, моторику бронхів.

Кініни не лише впливають на мікроциркуляцію, вони, розширюючи артеріоли та капіляри й зумовлюючи спазм артеріовенозних шунтів і венул, одночасно підвищують проникність судинних стінок. Так, брадикінін може впливати на непосмуговані м'язи бронхів не лише безпосередньо, а й через подразнення адренорецепторів, які розміщені в непосмугованих м'язах.

Гістамін (β -імідазолдіетиламін) належить до групи біогенних амінів і утворюється з гістидину. Гістамін є нестійкою сполукою і швидко руйнується. Він підвищує тонус легеневих вен і, меншою мірою, легеневих артерій. Гістамін відіграє значну роль у розвитку бронхіальної астми. Він може підвищувати тонус бронхіальних м'язів, збуджуючи H_1 -рецептори або аферентні вагусні волокна. Крім того, може підсилювати холінергічний і α -адренергічний бронхоспастичний ефект або погіршувати розслаблення непосмугованих м'язів, яке виникає у разі збудження β -адренорецепторів.

Простагландини (ПГ) — це ненасичені сполуки, які містять ланцюг із 20 атомів Карбону, частина яких включена в циклопентанове ядро. Їх поділяють на 4 основні групи — А, В, Е, F. Утворюються під впливом мультиферментного мембранозв'язаного ферменту простагландинсинтетази, яку виявлено в легенях. Синтез ПГ відбувається в ендотеліальних клітинах легенів. Інгібіторами цього синтезу є глюкокортикостероїди, які блокують активацію фосфоліпази A_2 , що розщеплює фосфоліпіди з утворенням вільних жирних кислот. Таким шляхом вивільнюється арахідонова кислота, яка є основним попередником ПГ. Простагландини беруть участь у формуванні тону непосмугованих м'язів бронхів. ПГЕ виявляє бронхорозширювальну дію, ПГЕ₁ — розширює капіляри легенів і зменшує тиск у легеневій артерії, ПГF₂ зумовлює гіповентиляцію, ПГЕ₂ — гіпервентиляцію. Остання призводить до посиленого синтезу ПГЕ, що супроводжується розширенням судин і збільшенням співвідношення вентиляція / перфузія.

Легені є основним місцем інактивації ПГ. Так за одну циркуляцію знешкоджується 90–95 % ПГ груп Е і F при введенні їх у кров у концентрації 0,5–1 мг/л. Знешкодження первинних простагландинів полягає в окисненні гідроксильної групи в 15-му положенні. Вони перетворюються на неактивні метаболіти й швидко вимиваються з легенів у печінку, де відбувається їх подальше перетворення. ПГ можуть кон'югувати з глутатіоном.

Отже, однією з ланок системи нейрогуморальної регуляції фізіологічних функцій організму є легені, які беруть участь у підтриманні гомеостазу багатьох БАР. Ця ланка забезпечує можливість інактивації в легенях надлишку

циркулюючих у крові біогенних амінів, пептидів, ацетилхоліну, простагландинів, що визначає бар'єрну функцію легенів, яка пов'язана з катаболічними процесами, що в них відбуваються.

2. Система імунного захисту бронхолегеневого апарату.

Система імунного захисту бронхолегеневого апарату є неоднорідною і складається з лімфатичних вузлів, вузликів та скупчення лімфоїдних клітин. Лімфоїдна тканина розміщена вздовж усього дихального тракту, від носової частини глотки до альвеол. У легенях знайдено своєрідну структурну одиницю імунокомпетентної системи – бронхоасоційовану лімфоїдну тканину, подібну до групових лімфатичних фолікулів кишки. Лімфатичні вузлики розміщені вздовж слизової лонки, багато їх у місцях розгалуження бронхів. Вони є резервуаром імунокомпетентних клітин, які можуть мігрувати через епітелій у просвіт бронхів. Особливо багато лімфоїдної тканини в дрібних бронхах, де вона відокремлена від просвіту тонким шаром безвійчастого епітелію. Такий розподіл лімфоїдної тканини пов'язаний з тим, що у верхніх дихальних шляхах захист здебільшого забезпечують неспецифічні механізми – повітряний фільтр, шар слизу, діяльність війок, активність ферментів та інші складові бронхіального секрету. У нижніх відділах ці механізми майже не функціонують і тому стає можливим контакт поверхні дихальних шляхів із антигенними субстанціями, що й пояснює збільшення кількості лімфоїдної тканини в повітроносних шляхах.

У місці переходу війчастих клітин, що вистилають альвеолу, епітелій має назву лімфоепітелію і є аферентною ланкою імунної відповіді. Структура лімфоїдної тканини бронхів забезпечує швидкий і щільний контакт у системі макрофагів –Т- і В-лімфоцитів, а імунна відповідь реалізується продукуванням антитіл і виділенням лімфокінів. Клітини цієї системи обмінюються інформацією завдяки лімфокінам, які інгібують міграцію макрофагів. У антигену в лімфатичні вузли, де і відбувається специфічна активація клітин. Це

зумовлює міграцію в лімфоїдну тканину бронхів і бронхоальвеолярного секрету клітин, які утворюють антитіла.

Залежно від особливостей антигену та функціональної активності місцевих захисних систем імунна реакція може здійснюватись у лімфоепітеліальних структурах слизової оболонки бронхів (тканинний рівень) або в регіонарних трахеобронхіальних і прикореневих лімфатичних вузлах (органний рівень) в також у лімфоїдних органах загальної системи імунітету (системний рівень).

3. Біологічна роль бронхолегеневого апарату.

Сурфактантна система представлена клітинними та неклітинними компонентами. Клітинний компонент складається з альвеолярних макрофагів і альвеоцитів (I–III типів). Неклітинний компонент включає сурфактантний альвеолярний комплекс: сурфактант альвеолярних ходів і бронхіол 1–3-го порядку. Сурфактантний альвеолярний комплекс складається з сурфактанту, гіпофази та глікокаліксу. Сурфактант – це поверхнево-активна мономолекулярна плівка, яка розміщена на межі поділу фаз повітря–рідина в альвеолах, альвелярних каналах і респіраторних бронхіолах 1–3-го порядку. Установлено, що субодиницею сурфактанту є біліпідна мембрана, в яку вбудовані ліпідні шари гліко- та ліпопротеїнових комплексів.

У легенях людини на апікальній поверхні АЦ-I становить 10 нм, а на апікальній поверхні АЦ-II – 40 нм. Сурфактант містить 90 % ліпідів, 85 % із них становлять фосфоліпіди, 10 % – тригліцериди, близько 8 % – холестерин, близько 8 % – жирні кислоти.

У регуляції сурфактантної системи легенів беруть участь глюкокортикоїдні гормони надниркових залоз. Сурфактантна система легенів виконує кілька важливих функцій. Поверхнево-активні речовини зменшують поверхневий натяг і, як наслідок, роботу, необхідну для вентиляції легенів, стабілізують альвеоли та запобігають їх ателектазу. При цьому поверхневий натяг зростає під час вдиху й зменшується під час видиху, отже, практично

дорівнює нулю. Сурфактантна система бере участь в адаптації організму до різних екстремальних впливів зовнішнього середовища. Гіповентиляція легенів призводить до руйнування плівки сурфактанту, а при відновленні вентиляції плівка сурфактанту повністю не відновлюється. Властивості сурфактанту змінюються і при гіпоксії. Запальний процес у легенях зумовлює порушення властивостей сурфактанту. Ступінь цих порушень залежить від активності запалення.

Муцини відіграють важливу роль у механізмах захисту бронхів, здійснюючи регуляцію концентрації води та йонів і створюють оптимальні умови для знешкодження мікроорганізмів. Бронхіальні муцини становлять 60–70 % сухої речовини слизу.

4. Патохімія та біохімія при запальному процесі в легенях.

Сучасні уявлення про біохімічні порушення ґрунтуються на результатах вивчення метаболічної активності легенів, яка тісно пов'язана з їх основною фізіологічною функцією – газообміном. Під час запалення, яке спричинюють інфекційні агенти (пневмонія, гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази тощо) поряд зі змінами метаболічної активності легенів виникають неспецифічні біохімічні порушення окремих параметрів крові. У розвитку запальних процесів значну роль відіграють медіатори запалення (гістамін, простагландини, лейкотрієни, цитокіни) (рис. 1). Виявлення змін деяких із них істотно доповнює інформацію, яку отримують під час традиційних клінічних досліджень крові: вміст загального білка, альбумінів, глобулінів (α_1 , α_2), сіалових кислот, С-реактивного білка, гаптоглобіну, серомукоїдів, фібриногену. Ступінь інтенсивності місцевої запальної реакції в бронхах можна оцінити біохімічним дослідженням мокротиння та рідини, отриманої бронхоальвеолярним лаважем. Концентрація загального білка змінюється переважно при гнійних процесах у легенях. Гострі абсцеси легенів супроводжуються тенденцією до збільшення загального білка (впродовж перших двох місяців), при хронічних нагноєннях

(бронхоектази, хронічний абсцес, емпієма плеври) зафіксовано його зниження (75–60 %) відносно норми.



Рис. 1. Медіатори запалення: 1 — тканинний базофіл; 2 — базофіл; 3 — макрофаг; 4 — еозинофіл; 5 — Т-лімфоцит; 6 — нейтрофіл

Для багатьох гострих запальних процесів у респіраторних відділах легенів характерне накопичення ексудату, чому значною мірою сприяє пухка структура органа. Виділяючись із розширених капілярів міжальвеолярних перегородок, ексудат потрапляє в просвіт альвеол, витісняє повітря і поширюється повітряними шляхами, в тому числі порами Кора. Склад ексудату змінюється в динаміці розвитку запального процесу, причому в більш пізню фазу зазвичай збільшується кількість альвеолярних макрофагів, які беруть участь у процесах розсмоктування. Знищення мікроорганізмів відбувається за участю нейтрофільних лейкоцитів і макрофагів шляхом виділення ферментів, поглинання твердих часточок і рідких речовин. У тканині легенів знаходяться основні антиоксидантні ферменти, церулоплазмін, вітамін Е, які беруть участь у різних адаптаційних процесах. Передусім це стосується газового складу повітря, яке вдихається.

Висновки.

1. Легені підтримують гомеостаз в організмі.
2. Вони забезпечують імунну реакцію, яка здійснюється лімфоепітеліальними структурами слизової і регіональними лімфатичними вузлами.
3. Сурфактант запобігає ателектазу альвеол і забезпечує вентиляцію.
4. Муцини відіграють важливу роль у механічному захисті бронхів.
5. Бронхіальний секрет (мокротиня) відіграє бар'єрну роль (детоксикацію).

Запитання.

1. У хворого діагностували бронхопневмонію. Який тип гіпоксії розвинувся у нього?
2. Після швидкого занурення на глибину у водолаза проявилось збудження. Чим воно зумовлене?
3. Яка роль сурфактанту?
4. Що належить до системи імунного захисту бронхолегеневого апарату?

Література

1. Склярів О.Я. Клінічна біохімія: підручник / Д. П. Бойків [та ін.] ; ред. О.Я. Склярів. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Луцик Б.Д. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / [Б.Д. Луцик та ін.] ; за ред. проф. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.
3. Бойко Т.І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник / Т.І. Бойко. – К.: Медицина, 2010. – 352 с.
4. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підручник / В.Г. Шлопов. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 768 с.

Лекція № 3

Тема. Патологія шлунка та зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, зумовлених порушенням біохімічних процесів.

Мета. Вміти визначити макро- і мікроскопічні прояви захворювань шлунково-кишкового тракту, пояснити їх причини і механізм розвитку.

План

1. Шлунковий сік і методи його дослідження для діагностики патологічних станів.
2. Патохімічні процеси в шлунку.
3. Зовнішньосекреторна функція підшлункової залози та її порушення.
4. Методи дослідження метаболічних процесів при порушенні зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.
5. Наслідки недостатності ферментів підшлункової залози в кишці.

Вступ. Вивчення шлункового соку і підшлункової залози мають істотне діагностичне значення при захворюваннях шлунка, тонкої кишки та підшлункової залози. Наслідки недостатності їхніх ферментів порушують процеси травлення і всмоктування поживних речовин.

Зміст лекції

1. Шлунковий сік і методи його дослідження для діагностики патологічних станів.

Вивчення шлункового соку має істотне діагностичне значення при захворюваннях шлунка (гастрит, виразкова хвороба, рак тощо). Зміни складу шлункового соку та порушення його секреції супроводжують також патологію з боку інших систем (ендокринної, нервової). До основних показників шлункової секреції, які досліджують під час патології шлунка, належать об'єм шлункового соку, його кислотний склад, дебіт хлоридної кислоти й пепсину, виведення уропепсиногену з сечею, наявність молочної кислоти. Як стимулятор

шлункової секреції використовують еуфілін, гістаміну гідро хлорид, пентагастрин.

Сформульовано діагностичні критерії, які дають змогу на основі оцінки рівня кислотної продукції підтвердити або, навпаки, — заперечити діагноз виразкової хвороби різної локалізації, встановити доброякісний, чи злоякісний характер медіагастральних виразок.

Кислотність досліджують шляхом внутрішньошлункової рН-метрії (у порожнині шлунка рН-датчиками). Нормальними показниками рН у тілі шлунка в базальну фазу секреції вважають 1,6 – 2, у стимульовану — 1,21–2,2. Про посилене кислотопродукування свідчить $\text{pH} \leq 1,5$ у базальну фазу та $\text{pH} \leq 1,2$ у стимульовану фазу. Відповідно $\text{pH} = 2,1\text{--}5,9$ базального секрету та $\text{pH} = 2,3\text{--}3$ стимульованого секрету відповідають гіпоацидності, а $\text{pH} > 6$ і 5 — анацидності. Показники інтрагастрального рН можуть знижуватися у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХДК), досягаючи 0,9–1. У таких пацієнтів нерідко відбувається зміна реакції середовища в просвіті дванадцятипалої кишки: у здорових людей рН дуоденального вмісту, який евакуюється в порожню кишку, становить натще 5,9, а після пробного сніданку — 4,5. У хворих на виразкову хворобу з локалізацією процесу в цибулині дванадцятипалої кишки ці показники знижуються відповідно до 3,4–2,8, що свідчить про недостатню вилужнювальну здатність дванадцятипалої кишки.

Підвищену кількість шлункового соку та його високу кислотність натще спостерігають при гіперсекреторних гастритах та виразковій хворобі шлунка. Збільшення кількості соку характерне для людей із підвищеною збудливістю парасимпатичної вегетативної нервової системи, а також тих, хто тривалий час палить. Апендицит, холецистит, порушення моторики шлунка, стеноз пілоричного сфінктера також спричиняють подібні зміни, тоді як ахілія та новоутворення, “зьяння” пілоруса зумовлюють зменшення об’єму шлункового соку та зміну рН в основний бік. Під час секреторної недостатності застосовують такі фармацевтичні препарати, як натуральний шлунковий сік, ацидин пепсин.

Під час стимуляції шлункової секреції розрізняють базальне (BAO), субмаксимальне (SAO) та максимальне (MAO) кислотопродукування. Для здорових осіб відношення BAO до SAO становить 1:3, а до MAO — 1:6. При атрофічному гастриті спостерігають наближення BAO та MAO. При ВХДК BAO зростає майже втричі, а MAO — в 1,5 разу порівняно зі здоровими людьми, тоді як підвищення базальної секреції при ВХШ реєструється лише в 30 % випадків. Частіше ВХШ супроводжується різким пригніченням секреції хлоридної кислоти, що пов'язано з розвитком атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка. Анацидний стан повністю виключає можливість виразкової хвороби з дуоденальною локалізацією процесу.

Визначення показників секреції хлоридної кислоти у хворих з ВХДК має значення і для оцінювання прогнозу захворювання. Так, у разі значного зростання рівня MAO підвищується ризик розвитку ускладнень (передусім шлунково-кишкових кровотеч і перфорації виразки), частіше виникають рецидиви захворювання. Проте в літературі трапляються дані про те, що у багатьох здорових людей кислотопродукувальна функція може значно перевищувати нормальні величини, тому встановлення діагнозу ВХДК і вибір лікувальної тактики мають ґрунтуватися не лише на аналізі рівня базального та стимульованого кислотопродукування, а більшою мірою на комплексному оцінюванні клінічної картини захворювання (з обов'язковим урахуванням клінічних симптомів, даних рентгенологічного та ендоскопічного досліджень).

Колір шлункового соку (у нормі білуватий) може змінюватися за наявності в ньому значної кількості слизу, жовчі (жовтувато-зелений), крові (коричневий). Жовч може потрапляти в шлунок при дуоденогастральному рефлюксі, а кров при травмах слизової оболонки шлунка, виразковій хворобі, внаслідок заковтування крові під час кровотеч з порожнини рота, носа, носоглотки.

Нормальній діяльності нервово-залозистого апарату шлунка відповідає 0,25–0,45 г нейтрального хлору в шлунковому соку натще. При виразковій хворобі його вміст підвищується до 0,6 г, а при ахолічному гастриті знижується

до 0,05–0,1 г, що свідчить про порушення функціональної здатності шлункових залоз.

Уміст уропепсиногену в сечі дорослої людини становить 0,036 – 0,096 г/добу (у дітей — 0,03–0,06 г/добу). Його низьке виділення спостерігають при перніціозній анемії, гіпо- й анацидних хронічних гастритах, а підвищене — при виразковій хворобі (особливо дванадцятипалої кишки), а також під час лікування глюкокортикоїдами.

Виявлення молочної кислоти проводять з метою дослідження інтенсивності процесів молочнокислого бродіння в шлунку (непрямий доказ відсутності чи низької концентрації хлоридної кислоти). Існує думка, що наявність молочної кислоти в шлунковому соку є наслідком метаболічних процесів ракових клітин. У ранній діагностиці раку шлунка велике значення має також дослідження в шлунковому вмісті ферментів лактатдегідрогенази та β -глюкуронідази. Значення індексу отримують при добуванні суми кубічних коренів із значень концентрацій цих ферментів, виражених в одиницях СІ на 1 мл. Його середнє значення в нормі становить 3,4 (стандартне відхилення — 1,6); при значенні 5,8 і вище результат вважають позитивним.

Істотне діагностичне значення має визначення концентрації гастрину в сироватці крові радіоімунним методом (у нормі — 20–100 нг/л). Концентрація цього гормону незначно зростає при пілоростенозі, атрофічному гастриті, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, ваготомії, хронічній нирковій недостатності, вторинному паратиреоїдизмі. Різке його збільшення спостерігають при гастриномі, особливо після ін'єкції глюкагону або інфузії кальцію.

2. Патохімічні процеси в шлунку.

Хронічний гастрит зазвичай розглядають як первинне захворювання, на тлі якого розвивається виразкова хвороба. Він спричинює гіпо- чи ахлоргідрію, мальабсорбцію вітаміну B_{12} і зниження його концентрації в тканинах і клітинах. Окрім того, вітамін B_{12} є важливим кофактором метаболізму метіоніну.

Порушення метаболізму вітаміну В₁₂ у клітинах супроводжується накопиченням гомоцистеїну в тканинах і крові.

Діагноз атрофічного гастриту може бути чітко встановлений на основі визначення рівня сироваткового пепсиногену I (S-PGI) та співвідношення вмісту пепсиногену I і II (S-PGI/ S-PGII). Із розвитком атрофії слизової оболонки тіла шлунка (втрата кислотопродувальних залоз) рівень PGI та різниця PGI/PGII лінійно зменшуються. Про наявність атрофічного гастриту може свідчити зниження концентрації гастромукопротеїну в шлунковому соку (у нормі — $244 \pm 2,3$ ммоль/л), що є прогностично несприятливим, оскільки вказує на загрозу розвитку перніціозної ціанокобаламіндефіцитної анемії та неврологічних розладів. Зростання рівня активності еластази сироватки крові свідчить про надмірний протеоліз, що стимулює процеси колагеноутворення. Відомо, що вміст глікозаміногліканів, як метаболітів основної речовини сполучної тканини, на початкових стадіях захворювання корелює з інтенсивністю деструктивних процесів, а в подальшому, як і білковозв'язаний оксипролін, відображає динаміку розвитку колагеногенезу.

Дослідження багатьох учених доводять провідну роль у механізмах виразкоутворення кислотно-пептичного фактора. Суть його агресивної дії полягає в зворотній дифузії йонів Н⁺ у стінку шлунка в разі їх надпорогової концентрації або порушення бар'єрної функції покривних тканин. При цьому проникнення активних йонів гідрогену через порушений слизовий бар'єр спричинює розбалансованість виділення пептидів АПУД-системи зі збільшенням концентрації гастрину та гістаміну, які стимулюють секрецію кислоти й пепсину, та подальшим посиленням агресивного впливу шлункового соку на слизову оболонку шлунка. Зростання продукування пепсину у хворих із ВХДК є більш характерною ознакою, ніж гіперсекреція хлоридної кислоти. Збільшення продукування пепсину може бути пов'язане з підвищенням синтезу пепсину-I та пепсину-II.

У слизовій оболонці шлунка ідентифіковано мікроорганізм *Helicobacter pylori* (Hp), який має вигнуту або спіралеподібну форму, завдовжки 2,5–3 мкм і завширшки 0,6 мкм. Значна рухливість бактерії зумовлена наявністю 4–6

однополюсних джгутиків. У людей бактерія міститься майже винятково в шлунку, рідше її виявляють у дванадцятипалій кишці. Бактерії знаходяться безпосередньо на епітелії під шаром шлункового слизу, який тим самим захищає їх від дії хлоридної кислоти. Мікроорганізми поселяються переважно в ділянці антрального відділу шлунка і мають здатність проникати глибоко в шлункові ямки. *Нр* розпізнає і зв'язується з рецепторами клітин шлункового епітелію, щільно адгезується до його поверхні. Аглютинація антигенів груп крові (гемаглютинація) забезпечує прикріплення *Нр* до епітеліоцита.

Ультроструктурні дослідження показали, що бактерії розміщуються між мікроворсинками, у міжклітинних просторах, а також між відростками цитоплазми, але не в самих клітинах. *Нр* не є стійким до хлоридної кислоти. Свій захист бактерія забезпечує завдяки особливій здатності розщеплювати за допомогою ферментів (уреаза, протеаза, каталаза, оксидаза, основна фосфатаза) сечовину для нейтралізації хлоридної кислоти з утворенням аміаку та CO_2 . Йони амонію та гідрокарбонатів, що утворюються в рідкому середовищі, захищають збудника від бактерицидного впливу хлоридної кислоти. Висока концентрація CO_2 сприяє швидкому росту бактерій.

Мікроорганізми утворюють сірководень та індол, синтезують супероксиддисмутази й каталазу, які гальмують фагоцитоз, та кілька різновидів фосфоліпази, які руйнують фосфоліпіди слизового бар'єра шлунка та мембрани покривного епітелію, забезпечуючи вплив кислотно-пептичного чинника в осередках скупчення бактерій. Ферментні системи збудника, відповідальні за його життєзабезпечення шляхом синтезу АТФ, оптимально функціонують за концентрації йонів H^+ середовища в межах 3–6. За умов дуже високого або, навпаки, низького рН порушується трансмембранний транспорт йонів H^+ , що запобігає синтезу збудником АТФ.

Діагностувати *Нр* можна за допомогою низки методів — дихально-аналітичних із використанням нуклідів карбону, серологічних (визначення антитіл до *Нр* — IgA, IgG, IgM), гастроскопічних із біопсією. Проте у практичній медицині більшою мірою використовують уреазний тест.

3. Зовнішньосекреторна функція підшлункової залози та її порушення.

Підшлункова залоза належить до залоз змішаної секреції. Її екзокринний відділ представлений центроацинарними клітинами та клітинами вивідних проток підшлункової залози (секретують воду й електроліти), а також ацинарними клітинами (продукують проферменти). Стимуляція панкреатичної секреції здійснюється за допомогою холінергічних і гуморальних механізмів, зокрема впливу секретину та холецистокініну. Останні виділяються і діють завдяки хлоридній кислоті та ацидифікації дванадцятипалої кишки.

Протеолітичні ферменти утворюються в рибосомах ацинарних клітин, накопичуються в ендоплазматичному ретикулумі, наступні перетворення відбуваються в пластинчастому комплексі, де вони зберігаються до моменту стимуляції.

Панкреатичний сік, якого впродовж доби утворюється близько 2,5 л, надходить через систему вивідних проток у дванадцятипалу кишку. Склад і властивості соку залежать від кількісного та якісного складу їжі, проте у ньому міститься набір ферментів (протеолітичні, ліполітичні, гліколітичні), необхідних для гідролізу всіх харчових речовин — білків, жирів, вуглеводів. Зниження панкреатичної секреції відбувається за фізіологічних умов (під час сну, напруженої розумової та фізичної роботи), а також супроводжує патологічні стани, що розвиваються в залозі.

Розрізняють три типи порушення екзокринної функції підшлункової залози: гіпер-, гіпосекреторний та обтураційний.

Гіперсекреторний тип виявляється підвищеним продукуванням панкреатичних ферментів за нормального об'єму секрету та вмісту гідрокарбонатів. Він спостерігається у людей із незначними запальними змінами ацинозної тканини та епітелію дрібних проток.

Гіпосекреторний тип супроводжується зниженням концентрації та дебіту ферментів за нормального об'єму секрету й гідрокарбонатів. Його виявляють у людей із глибокими порушеннями зовнішньої секреції підшлункової залози (зменшення маси паренхіматозної тканини внаслідок фіброзу, кальцинозу чи утворення кіст). Для виключення кальцифікуючого панкреатиту в

дуоденальному вмісті радіоімунологічним методом визначають кількість лактоферину, яка у всіх хворих з кальцифікуючим панкреатитом істотно вища.

Обтураційний тип характеризується значним зниженням об'єму панкреатичного соку, дебіту гідрокарбонатів і ферментів за їх достатньої концентрації й активності. Цей тип свідчить про глибокі зміни паренхіми та обтурацію проток залози.

Існує тяжке, іноді з летальним наслідком, захворювання — гострий панкреатит, причиною якого можуть бути травми черевної порожнини, камені в жовчному міхурі, зловживання алкоголем, інфекції, приймання лікарських препаратів. До лікарських препаратів, які можуть спричинити це захворювання, належать сечогінні засоби групи тіазидів, фуросемід, естрогени, 6-меркаптопурин, азатіоприн, L-аспарагіназа, α -метилдопа, тетрациклін, пентамідин, прокаїнамід, дідеокінозин, сульфаніламід.

Хронічний панкреатит може бути наслідком затяжного гострого, безсистемного нерегулярного харчування, частого вживання жирної та гострої їжі, хронічного алкоголізму і призводить до фіброзу, втрати екзокринної тканини і, як наслідок, до дисфункції залози та порушення всмоктування жирів і білків (90 % випадків).

Під час гострого панкреатиту внаслідок блювання та зневоднення в крові розвивається еритроцитоз, лейкоцитоз, відчутно зростає вміст гемоглобіну, підвищується ШОЕ, зменшується рівень кальцію, хлоридів, калію. Спостерігають гіперкоагуляцію. Через 24–36 год від початку нападу відзначають тенденцію до розвитку анемії. Склад периферійної крові потрібно контролювати кожні 6–8 год.

4. Методи дослідження метаболічних процесів при порушенні зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

Підшлункова залоза має великий запас функціональної міцності, тому клінічно встановити її зовнішньосекреторну недостатність на ранніх стадіях захворювання, коли немає вираженої діареї та стеатореї, дуже складно. У свою чергу, ці симптоми зазвичай виявляються, коли вже не функціонує близько 90%

тканини органа. Тому діагностика початкових форм зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози з використанням нових спеціальних лабораторних методів є надзвичайно важливою.

Існує низка маркерів, які так чи інакше вказують на порушення екзокринної функції підшлункової залози. У зв'язку з тим, що дуоденальне зондування не завжди можливе, а іноді й небажане, проводять консервативні тести для виявлення активності панкреатичних ферментів у крові, сечі, фекаліях.

5. Наслідки недостатності ферментів підшлункової залози в кишці.

Порушення всмоктування білків настає через недостатню секрецію трипсиногену, хімотрипсиногену, проеластази, прокарибоксипептидаз А і В. Білки не перетравлюються й у великій кількості виділяються з калом, виникає відносно білкове голодування. Мікрофлора товстої кишки впливає на неперетравлені білки, що зумовлює їх гниття й утворення токсичних речовин. Зниження секреції ліпази відбувається раніше, ніж порушення секреції протеаз, тому розвивається стеаторея (наявність нейтрального жиру в калі). При цьому кількість калу збільшується (до 1 кг), він набуває мазеподібної консистенції, сірувато жовтого забарвлення, дуже неприємного запаху.

Висновки.

1. Вивчення шлункового соку має істотне значення для діагностики гастриту, виразкової хвороби і раку шлунка та розвитку анемії.
2. Недостатності ферментів підшлункової залози порушує всмоктування білків, жирів і вуглеводів, викликає панкреатит, рак підшлункової залози, хворобу Крона.
3. Порушується всмоктування вітаміну В, D, К.

Література

1. Склярів О.Я. Клінічна біохімія: підручник / Д. П. Бойків [та ін.] ; ред. О.Я. Склярів. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Луцик Б.Д. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / [Б.Д. Луцик та ін.] ; за ред. проф. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.
3. Бойко Т.І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник / Т.І. Бойко. – К.: Медицина, 2010. – 352 с.
4. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підручник / В.Г. Шлопов. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 768 с.

Лекція № 4

Тема. Патологія органів гепатобіліарної системи, зумовлена порушенням біохімічних процесів та їх діагностика.

Мета. Вміти визначити макро- і мікроскопічні прояви захворювань печінки, пояснити їх причини і механізм розвитку. Вміти дослідити дуоденальний вміст та властивості жовчі.

План

1. Механізм вірусного ураження гепатоцитів.
2. Механізм алкогольного ураження гепатоцитів.
3. Гепатити.
4. Механізм розвитку цирозу печінки.
5. Механізм розвитку жовчокам'яної хвороби.

Вступ. За результатами дослідження дуоденального вмісту можна визначити стан печінки, жовчних шляхів, жовчного міхура, підшлункової залози і шлунка, але значну частину вмісту дванадцятипалої кишки становить жовч. Головними її компонентами є білірубін, фосфоліпіди, холестерин, ліпіди, білки.

Зміст лекції

1. Механізм вірусного ураження гепатоцитів.

Вірусні гепатити — це загальний термін, який стосується запальних процесів у печінці, зумовлених різними вірусами. До них належать вірус гепатиту А (HAV), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), вірус гепатиту дельта (HDV) і вірус гепатиту Е (HEV). Клінічні прояви вірусного гепатиту дуже варіабельні: від асимптоматичного перебігу до яскраво вираженої печінкової недостатності (фульмінантна форма). Найлегша форма гепатиту має або безсимптомний перебіг, або з грипоподібними симптомами, а захворювання ідентифікують тільки за оцінкою рівня трансаміназ крові.

Точний патомеханізм цього захворювання печінки до кінця не з'ясовано. На підставі існуючих даних вважають, що ключову роль в ушкодженні гепатоцитів із наступним їх лізисом відіграє взаємодія між імунною системою господаря (клітинна й гуморальна відповіді), вірусними антигенами та зміненою антигенами (внаслідок інфекції) плазматичною мембраною гепатоцитів.

Гепатит А — як правило, легка за перебігом, самовиліковна фульмінантна форма захворювання, за якої печінкова недостатність розвивається рідко, а переходу в хронічну форму не буває. Серологічна ідентифікація гепатиту А полягає у визначенні вірусспецифічних антитіл, представлених IgM (анти-HAV IgM), що сприяє діагностиці гострого або пролонгованого інфікування вірусом гепатиту.

Гепатит В може бути як гострим, так і хронічним захворюванням. Зараження відбувається парентерально: шляхом внутрішньовенного введення ліків, переливання крові, через предмети особистої гігієни, а також статевим шляхом. Приблизно у 2 % хворих розвивається гостра печінкова недостатність, у 5–10 % захворювання прогресує й переходить у хронічну форму. Хронізацію гепатиту визначають за умов виявлення в крові поверхневого антигену (HbsAg) тривалістю понад 6 міс. Антитіла до ядерного антигену (HbcAb) з'являються через 2–4 тижні після появи HbsAg.

Вірус гепатиту С (HCV), який раніше описували як “ні А, ні В”-гепатит, становить до 90 % усіх посттрансфузійних гепатитів. Фактори ризику включають переливання крові і/або компоненти крові, однак у значної частини хворих фактори ризику не виявляються. У більшості хворих з HCV розвивається хронічний гепатит, а приблизно у 25 % — цироз печінки. До серологічних тестів для виявлення антитіл до вірусних гепатитів HCV належать імуносорбентний метод дослідження ферментних зв'язків або метод рекомбінантної імунної плями. Антитіла до HCV можуть зберігатися понад 6 міс. після інфікування.

Гепатит Е (HEV) раніше називали “епідемічним ні А, ні В”-гепатитом. Захворюваність на цей гепатит частіше трапляється в країнах, що

розвиваються. Передавання інфекції відбувається фекально-оральним шляхом (аналогічно гепатиту А). Епідемія гепатиту Е характеризується високим рівнем смертності, особливо вагітних. Проте як і гепатит А, гепатит Е не призводить до розвитку хронічних захворювань печінки.

2. Механізм алкогольного ураження гепатоцитів.

Алкогольна хвороба — системне захворювання, за якого спостерігають порушення структури та функції різних органів і тканин організму, ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів. Найпоширенішою формою алкогольної хвороби є печінкова з розвитком стеатозу печінки (жирового гепатозу, жирового переродження печінки), алкогольного гепатиту й алкогольного цирозу печінки.

Етанол $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$ — невелика амфіфільна органічна молекула без ізомерних атомів карбону. Метаболізм алкоголю здійснюється переважно печінкою, 90–98 % алкоголю перетворюється на карбону діоксид і воду. Решта виділяється з потом, сечею, слиною та слюзами. Спирт метаболізують три ферментні системи — алкогольдегідрогеназна (АлДГ), каталазна та мітросомальна система оксидаз змішаної функції.

АлДГ каталізує перетворення 80–85 % алкоголю на ацетальдегід — токсичну і реактивну сполуку. Цей цитозольний фермент міститься в основному в Мітросомальна система оксидаз змішаної функції, яка локалізована в агра нулярному ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, метаболізує близько 10–15 % етанолу. Ця система перетворює також етанол на ацетальдегід.

Токсична дія ацетальдегіду. Ацетальдегід, який міститься в мітохондріях і цитозолі, може мати ушкоджувальну дію на клітину, зумовлюючи руйнування мембрани й некроз. Він зв'язується з фосфоліпідами, залишками амінокислот і сульфгідрильними групами, уражує плазматичні мембрани шляхом деполімеризації білків, спричинюючи зміни в поверхневих антигенах.

За умов алкогольного ураження спостерігають зміну внутрішньоклітинного окисно-відновного потенціалу; зміну активності системи мітосомального окиснення; затримку води й білків у гепатоцитах; зростання вмісту жиру в печінці; імунне ураження печінки, фіброз, утворення цитокінів.

3. Гепатити.

Гострий гепатит поділяють на вірусний і токсичний (алкогольний, медикаментозний тощо).

Гострий вірусний гепатит виявляється ураженням як гепатоцитів, так і мезенхімальних елементів печінки. Для дожовтяничного періоду характерне значне зростання в крові показників цитолізу — цитолітичних ферментів. У сечі може бути збільшений уміст уробіліну. Наприкінці дожовтяничного періоду в сечі з'являється білірубін. У 50 % хворих збільшені показники тимолової проби. У більшості хворих підвищений уміст феруму, знижений рівень проконвертину й антигемофільних чинників у сироватці крові. Жовтяничний період характеризується різко вираженим зростанням у крові концентрації білірубіну, активності амінотрансфераз, зниженням рівня протромбіну, зростанням показників тимолової проби, кількості γ -глобулінів.

Хронічний гепатит. Хронічний персистувальний гепатит. У сироватці крові відзначають помірне зростання активності амінотрансфераз, часто позитивну бромсульфалеїнову пробу, рідше зниження вмісту альбуміну та холінестерази, зростання концентрації γ -глобуліну, показників тимолової проби. Кількість білірубіну в сироватці крові помірно збільшена.

Хронічний активний гепатит. У сироватці крові підвищена концентрація білірубіну й активність амінотрансфераз, однак вона ніколи не досягає такої величини, як при гострому вірусному гепатиті (більш ніж у 10 разів). Відзначають ознаки мезенхімально-запального синдрому: зростання показників тимолової проби, зниження сулемової, гіпергаммаглобулінемію (як правило, різко виражену). Спостерігають зменшення вмісту холінестерази, альбуміну, позитивну бромсульфалеїнову пробу. Значно змінюються імунологічні показники: зростає активність IgA, IgM, IgG.

Автоімунний хронічний активний гепатит зумовлений порушенням імунорегуляції й характеризується високими титрами антинуклеарних антитіл у гомозигот із гіпергаммаглобулінемією. Особливостями, що дають змогу передбачити це захворювання, є: відсутність серологічних маркерів вірусного гепатиту або метаболічних розладів печінки, відсутність в анамнезі впливу гепатотоксичних речовин і алкоголю, наявність супутніх автоімунних захворювань і відповідної реакції на терапію кортикостероїдами. У деяких випадках замість антинуклеарних антитіл можуть визначатися антитіла до мінорних гепатоцитів і нирок або антитіла до непосмугованих м'язових клітин.

4. Механізм розвитку цирозу печінки.

Хронічний запальний процес призводить до розростання в печінці сполучної тканини, яка витісняє функціональну та заміщує її. Зростає активність елементів ретикулоендотеліальної системи. Спостерігають порушення проточності капілярів портальної вени внаслідок механічного стискання, що спричинює портальну гіпертензію, у зв'язку з чим може виникати асцит. Це спостерігають у разі декомпенсованого цирозу печінки.

Значне місце серед причин виникнення цирозу належить внутрішньопечінковому холестазу.

Інтенсивність змін, які виявляють лабораторно, залежить від тривалості процесу та ступеня ураження функціональної тканини печінки. Найхарактернішими ознаками є гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія (γ -фракція), патологічні бромсульфалеїновий тест і тест із навантаженням галактозою. Зростання активності трансаміназ і підвищення вмісту аміаку в крові свідчать про появу декомпенсації. У частини хворих (близько 12 %) спостерігають цукровий діабет з властивими йому клініко-біохімічними ознаками. Однак зниження толерантності до глюкози у хворих на цироз виявляється частіше. У разі тяжкого цирозу спостерігають порушення згортання крові внаслідок знижений вмісту факторів згортання II, V, VII.

5. Механізм розвитку жовчокам'яної хвороби.

Одним із найпоширеніших захворювань жовчовивідних шляхів є жовчнокам'яна хвороба. Інтенсивне утворення каменів спостерігається у разі порушення відтоку жовчі (холестази), за наявності інфекції. Найчастіше камені мають внутрішнє ядро, що складається з білка і містить жовчні пігменти. Ядро оточене пошарово холестерином (до 90% загальної маси каменів) і білірубінатом кальцію (приблизно 10%). Холестерин, як і вищі карбонові кислоти, не розчиняється у воді та міститься у складі жовчі у вигляді міцел. Де можливо завдяки наявності в жовчі солей жовчних кислот і фосфатидилхоліну (лецитину). Значну роль у підтриманні міцелярного стану холестерину відіграє співвідношення між концентрацією солей жовчних кислот, лецитину та холестерину.

Є два основні види жовчних каменів: холестеринові й пігментні. Пігментні камені, у свою чергу, поділяють на два підтипи: чорні та коричневі. Чорні камені подібні до ягід шовковиці (смокви), складаються переважно з кальцію білірубінату і зазвичай знаходиться у жовчному міхурі. Коричневі або землистого кольору камені формуються переважно у жовчній протоці й містять крім кальцію білірубінату жирні кислоти, які утворюються під дією бактеріальних фосфоліпаз із лецитинів жовчі, що відображає їх етіологію.

Первинний біліарний цироз (ПБЦ) — холестатичне захворювання печінки невідомої етіології, на яке найчастіше страждають жінки віком 40-60 років.

Оскільки печінка та біліарна система тісно пов'язані між собою, позапечінкові захворювання жовчовивідної системи можуть мати клінічні прояви, подібні до проявів захворювань печінки. Наприклад, обструкція загальної жовчної протоки може зумовити жовтяницю, а в разі довготривалого процесу — одну з форм цирозу. При захворюваннях печінки вторинно порушуються процеси жовчоутворення та жовчовиділення.

Печінка відіграє важливу роль у міжорганих і міжсистемних взаємодіях організму; від характеру перебігу і надійності метаболічних процесів цього органа залежить повноцінність функціонування інших систем і органів, а також діяльність цілого організму. У разі патології печінки спостерігають порушення її функцій, проте біохімічні тести, які відображають ураження та

функціональний стан цього органа часто не дають змоги встановити точний діагноз, оскільки відображають базові патологічні процеси, що є загальними для найрізноманітніших захворювань. Вони мають велике значення у моніторингу вже діагностованого захворювання та оцінювання реакції пацієнта на призначене лікування.

Висновки.

1. Хронічний гепатит – запалення печінки, збудники – віруси В і С. Гістологічно-пограничні некрози, інфільтрація. Лабораторно – у сечі білірубін.
2. Алкогольна хвороба призводить до жирового переродження – цирозу печінки.
3. Хронічне запалення призводить до некрозу гепатоцитів і розростання сполучної тканини. Лабораторно –гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія, зростання аміаку в крові.
4. Зловживання алкоголем призводить до цирозу печінки і розвитку первинного раку. Лабораторно – виявлення α_1 -фетопротейну у сироватці крові.
5. Жовчно-кам'яна хвороба – поширене захворювання жовчовивідних шляхів у зв'язку з холестазом і їх запаленням. Камені – холестерин – 90%, білірубін кальцію – 10%. Лабораторно – у жовчі зменшується концентрація жирних кислот, збільшується вміст білків і білірубину.

Запитання.

1. Які ознаки хронічного вірусного гепатиту В і С?
2. Які ознаки цирозу печінки?
3. Які ознаки алкогольного гепатиту?
4. Які ознаки жовчно-кам'яної хвороби?

Література

1. Скляров О.Я. Клінічна біохімія: підручник / Д. П. Бойків [та ін.] ; ред. О.Я. Скляров. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Луцик Б.Д. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / [Б.Д. Луцик та ін.] ; за ред. проф. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.
3. Бойко Т.І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник / Т.І. Бойко. – К.: Медицина, 2010. – 352 с.
4. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підручник / В.Г. Шлопов. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 768 с.

Лекція № 5

Тема. Внутрішньосекреторна патологія підшлункової залози, зумовлена порушенням біохімічних процесів.

Мета. Вміти визначити основні макро- і мікроскопічні прояви діабетичної ангіопатії, пояснити причини і механізми розвитку.

План

1. Порушення функцій підшлункової залози.
2. Цукровий діабет, його види.
3. Метаболічні ускладнення цукрового діабету.
4. Віддалені ускладнення цукрового діабету.
5. Біохімічні тести цукрового діабету.

Вступ. Підшлункова залоза синтезує і секретує чотири гормони: інсулін, який продукується В(β)-клітинами, глюкагон – А(α)-клітинами, соматостатин – D(δ)-клітинами, підшлунковий поліпептид – F-клітинами. Внаслідок недостатньої секреції інсуліну β -клітинами острівцевого апарату розвивається цукровий діабет.

Зміст лекції

1. Порушення функцій підшлункової залози.

Підшлункова залоза синтезує і секретує чотири гормони: інсулін, який продукується В(β)-клітинами, глюкагон — А(α)-клітинами, соматостатин — D(δ)-клітинами, панкреатичний поліпептид — F-клітинами.

Унаслідок недостатності секреції інсуліну β -клітинами острівцевого апарату розвивається цукровий діабет.

2. Цукровий діабет, його види.

Цукровий діабет — це гетерогенна група порушень, що характеризуються гіперглікемією, глюкозурією та супроводжуються розладами ліпідного й білкового обмінів.

При діабеті порушуються регуляторні ефекти інсуліну, що пов'язано зі зниженням його секреції або розвитком нечутливості тканин до його дії.

Розрізняють два основних типи цукрового діабету:

- тип I — інсулінозалежний діабет (ІЗЦД);
- тип II — інсулінонезалежний діабет (ІНЗЦД).

Є також й інші форми цукрового діабету, наприклад *порушена толерантність до глюкози* — асимптоматичний стан, проміжний між метаболічним станом, що трапляється у здорових осіб та осіб, хворих на цукровий діабет. Цей стан діагностують на підставі виявлення підвищеної концентрації глюкози в крові після попереднього вживання пацієнтом глюкози.

Порушену толерантність до глюкози не вважають хворобою. Однак близько 30 % пацієнтів з таким діагнозом у майбутньому хворіють на цукровий діабет. Пацієнти з порушеною толерантністю до глюкози не мають ускладнень у вигляді мікроангіопатій, однак їх вважають особами, що мають підвищений ризик виникнення ішемічної хвороби серця.

Клінічні аспекти цукрового діабету. Симптомокомплекси цукрового діабету у вигляді поліурії, полідипсії та втрати маси тіла спостерігаються при обох типах захворювання. Ці прояви сильніше виражені при цукровому діабеті I типу. Перебіг цукрового діабету II типу може бути безсимптомним. У цьому разі діагностика має здійснюватися на підставі результатів лабораторних досліджень, осіб харчування, ожиріння, фізичне навантаження можуть істотно впливати на виникнення ЦД.

Цукровий діабет I типу. Цукровий діабет (ЦД) I типу зазвичай виявляють у осіб віком до 30 років, хоча він може траплятися і в осіб похилого віку. Найчастіше хвороба починається між 11-м і 12-м роками життя. ЦД I типу розпізнають на підставі клінічних ознак. Лабораторно ЦД I типу виявляється гіперглікемією та глюкозурією. Ацидоз може бути першим проявом захворювання на ЦД I типу. У стані явно вираженого клінічного кетоацидозу додатково спостерігають кетонурію та метаболічний ацидоз. Визначаючи концентрацію С-пептиду в сироватці крові, можна оцінити секреторну здатність β-клітин острівців підшлункової залози. Для діабету I типу

характерна дуже низька секреція інсуліну або повна її відсутність. У клінічній практиці визначення рівня інсуліну та С-пептиду здійснюють лише з науковою метою.

ЦД I типу є наслідком руйнування β -клітин підшлункової залози автоімунного характеру. Існує генетична схильність до захворювання на ЦД I типу. У більшості пацієнтів виявляються циркулюючі антитіла до ostrivcevix клітин; у пацієнтів також визначають інфільтрацію ostrivciv T-лімфоцитами.

Цукровий діабет II типу. В Європі на цукровий діабет типу II хворіє 0,9– 3,7 % населення. Цей тип діабету зазвичай трапляється в осіб віком понад 30 років. У деяких випадках хвороба може виявитися в молодшому віці. У частини пацієнтів спостерігається особливий прояв ЦД II типу — так званий ЦД дорослих у дитячому віці, який успадковується за аутосомно-домінантним типом. Як і для ЦД I типу, до цього часу не виявлено певного гена, який зумовлював би захворювання на ЦД II типу. Близько 75 % пацієнтів з ЦД II типу мають ожиріння. Передчасна ішемічна хвороба серця є основною причиною смерті хворих на ЦД II типу.

Пацієнти з цукровим діабетом II типу можуть мати підвищений, нормальний і знижений рівень інсуліну в крові. На початковій стадії ЦД II типу відбувається поступове підвищення секреції інсуліну (гіперінсулінізм), що пов'язано з інсулінорезистентністю. Пізніше спостерігають повільне зниження секреції гормону (гіпоінсулінізм). Гіперглікемія *per os* може зумовити пошкодження β -клітин (токсична дія глюкози). У пацієнтів із ЦД II типу кетоацидоз виявляють рідко. У частини пацієнтів він може з'явитися внаслідок інфекції, травми чи оперативного втручання. Іноді для контролю за гіперглікемією під час лікування ЦД II типу необхідне введення інсуліну. Існує кілька механізмів, які призводять до виникнення цукрового діабету II типу.

ЦД II типу є неоднорідним симптомокомплексом, а точніше, його виникнення є наслідком повільного погіршення секреторної функції β -клітин ostrivciv підшлункової залози.

3. Метаболічні ускладнення цукрового діабету.

Постійна недостатність інсуліну зумовлює метаболічні зміни, які зазвичай подібні до тих, що спостерігаються під час тривалого голодування. Дефіцит інсуліну спричинює посилене утворення глюкози в гепатоцитах при одночасному іушенні транспорту глюкози до жирової тканини та м'язів. Гіперглікемія за цукрового діабету виникає внаслідок підвищеного надходження глюкози з печінки та порушення поглинання глюкози тканинами. Перевищення ниркового порогу для глюкози (> 10 ммоль/л) призводить до появи глюкози в сечі. У разі тяжкого кетоацидозу виділення глюкози з сечею може бути незначним через зниження клубочкової фільтрації.

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) є причиною 70 % смертельних випадків у хворих на діабет до проведення інсулінотерапії.

Уміст глюкози передусім може бути визначений за допомогою індикаторних смужок із наступним лабораторним підтвердженням. Наявність кетозу також може бути встановлена за допомогою індикаторних смужок для тестування зразків плазми. Рівень глюкози в крові потрібно визначати щогодини, хоча б доти, доки його рівень не знизиться до 15 ммоль/л і нижче.

Некетенова гіперосмолярна кома. Її, як правило, спостерігають у старших за віком хворих на діабет II типу. Характерним проявом цього ускладнення є значна гіперглікемія (рівень глюкози в крові становить 50-100 ммоль/л) та значна втрата води (дегідратація) без супутньої кетонемії/кетонурії. Очевидно, що знижений уміст інсуліну в крові не стимулює достатньою мірою поглинання глюкози тканинами й не гальмує посиленої продукції ендогенної глюкози. Проте він достатньо високий, щоб запобігти кетогенезу. В осіб старшого віку виявляють особливу схильність до зневоднення. Некетенова гіперосмолярна кома є станом, який безпосередньо загрожує життю.

Лактацидоз — це стан є винятково тяжким ускладненням кетоацидозу за ЦД, що часто призводить до смерті хворого.

Гіпоглікемія — гостре ускладнення цукрового діабету, яке трапляється найчастіше. Зазвичай виявляється нетривалим, незначним зменшенням рівня глюкози в крові, який відновлюють вживанням цукру; виражена гіпоглікемія потребує кількаразового внутрішньовенного введення глюкози. Дефіцит

глюкози небезпечний тим, що спричинює порушення функції мозку. Тривала й тяжка гіпоглікемія може призвести до летального наслідку.

Гіпоглікемія — це стан, за якого натще у венозній крові рівень глюкози становить менш як 2,2 ммоль/л (глюкози плазми — менш як 2,5 ммоль/л) при визначенні глюкозоспецифічним (ензиматичним) методом.

4. Віддалені ускладнення цукрового діабету.

Хронічні ускладнення ЦД можна поділити на мікроангіотіатпії — хвороби малих судин (ретинопатії та нефропатії) і макроангіопатії — хвороби великих судин (ішемічна хвороба серця та захворювання периферійних судин).

5. Біохімічні тести цукрового діабету.

Основним тестом у діагностуванні ЦД є визначення рівня глюкози в крові. Лабораторні методи визначення рівня глюкози в плазмі, як правило, повністю автоматизовані. Кров для визначення концентрації глюкози потрібно відбирати в пробірки, що містять натрію фторид. Роль натрію фториду полягає в гальмуванні метаболізму глюкози в еритроцитах. У разі відсутності таких пробірок проби крові пацієнта слід негайно відправити до лабораторії з метою центрифугування та відділення сироватки впродовж 30 хв з моменту забору крові.

Визначення рівня глюкози в крові натще. Його проводять щонайменше через 10 год після останнього вживання їжі. Цей тест є інформативнішим порівняно з попереднім. У здорових людей рівень глюкози зазвичай нижчий ніж 6 ммоль/л.

Визначення глюкози в сечі. Глюкозурія є відмінним скринінговим тестом передусім для діагностики цукрового діабету. Уринарний глюкотест є одним із найпоширеніших при обстеженні пацієнтів у поліклініках і лікарнях. У нормі глюкози в сечі немає. Вона з'являється лише за концентрації її в крові 10 ммоль/л і вище. Однак слід враховувати, що в деяких здорових осіб, які мають низький нирковий поріг для глюкози, глюкоза може виявлятися в сечі й за

нижчих концентрацій її в плазмі, тобто глюкозурія в них спостерігається без розвитку цукрового діабету.

З віком характерне збільшення ниркового порогу для глюкози, внаслідок чого в багатьох хворих на діабет глюкозурії може не бути. Під час інтерпретації глюкотесту потрібно пам'ятати, що рівень глюкози в сечі не є прямим відображенням рівня глюкози в крові.

Висновки.

1. Цукровий діабет розвивається унаслідок недостатньої секреції інсуліну β -клітинами острівцевого апарату.
2. Розрізняють інсулінозалежний і інсулінонезалежний діабет або I і II типу.
3. До ускладнень цукрового діабету належать: ретинопатія, нефропатія, нейропатія.
4. У нормі рівень глюкози в крові становить 5,8 – 6,1 ммоль/л (близько 120 мг %).

Запитання.

1. Що таке гіпо- і гіперглікемія?
2. Що таке ретинопатія?
3. Дайте визначення нефропатії.
4. Які клітини острівцевого апарату регулюють рівень глюкози в крові?
5. За яких умов розвивається діабетична кома?

Література

1. Скляр О.Я. Клінічна біохімія: підручник / Д. П. Бойків [та ін.] ; ред. О.Я. Скляр. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Луцик Б.Д. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / [Б.Д. Луцик та ін.] ; за ред. проф. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.
3. Бойко Т.І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник / Т.І. Бойко. – К.: Медицина, 2010. – 352 с.

4. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підручник / В.Г. Шлопов. –
Вінниця: Нова книга, 2004. – 768 с.

Лекція № 6

Тема. Патологія нирок, зумовлена порушенням біохімічних процесів.

Мета. Вміти визначити макро- і мікроскопічні прояви захворювань нирок, пояснити причини і механізм розвитку.

План

1. Роль нирок у підтримці гомеостазу організму.
2. Клініко-біохімічні механізми при гломерулонефриті, амілоїдозі, пієлонефриті.
3. Утворення ниркових каменів.
4. Діаліз.

Вступ. Нирки відіграють ряд важливих функцій:

1. Сечоутворювальну і сечовидільну.
2. Регулюють водний та сольовий баланс.
3. Регулюють кислотно-основний стан.
4. Приймають участь у процесах кровотворення, білковому, вуглеводному, ліпідному обміні.
5. Регулюють артеріальний тиск.

Тому лабораторні дослідження сечі є важливими для діагностики захворювань нирок.

Зміст лекції

1. Роль нирок у підтримці гомеостазу організму.

Основним органом, який регулює склад водорозчинних компонентів організму, є нирки. Зміною компонентів сечі вони підтримують гомеостаз організму. Утворення сечі здійснюється в нефронах завдяки процесам клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції та секреції. Для підтримання сталого складу рідин організму нирки фільтрують плазму крові й за допомогою складних механізмів контролю забезпечують вибіркиму реабсорбцію розчинених речовин і води.

Нирки беруть участь у різних біохімічних процесах в організмі. Серед них слід виділити: екскреторну функцію та регуляцію виведення водорозчинних кінцевих продуктів метаболізму (сечовини, креатиніну, уратів, сульфатів, фосфатів); підтримання водно-електролітного та кислотно-основного балансу, а також метаболічну (глюконеогенез, синтез креатину) та ендокринну (ренін, еритропоетин, простагландини, калікреїн) функції.

Сечоутворення охоплює процеси фільтрації, реабсорбції та секреції. Фільтрація — це біофізичний процес, пов'язаний з проходженням через фільтраційну мембрану (сітку капілярів судинного клубочка подоцитів) речовин (за винятком білків з великою молекулярною масою і речовин, з ними зв'язаних, а також ліпідів та формених елементів). За добу в дорослої людини фільтрується близько 170–180 л води, з яких із сечею виділяється лише 1,5 л.

Процеси реабсорбції й секреції відбуваються в проксимальних канальцях, петлі нефрона, дистальних канальцях та збірних трубках.

Гломерулярний фільтрат має склад, аналогічний складу плазми, але без білка. Швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) залежить від ниркового кровоплину й тиску в гломерулярних судинах, перебуває в прямій залежності від розмірів тіла (тому вона вища у чоловіків, ніж у жінок) і знижується з віком.

Ендокринні функції. Ренін продукують юстагломерулярні клітини, які містяться в стінках приносячих артерій. Він є протеолітичним ферментом, що каталізує перетворення ангіотензиногену на ангіотензин I (декапептид). Ангіотензин I перетворюється на ангіотензин II під дією ангіотензин конвертувального ферменту (АКФ), що відщеплює два амінокислотних залишки від декапептиду. Ангіотензин II стимулює синтез і секрецію альдостерону й зумовлює звуження периферійних артерій. Альдостерон стимулює реабсорбцію Na^+ та еккрецію K^+ . Гальмування секреції альдостерону здійснюється за механізмом від'ємного зворотного зв'язку.

Ендокринну функцію здійснюють калікреїн-кінінова система нирки, яка регулює тонус судинної стінки й артеріальний тиск в організмі, та простагландини. Ще одна функція нирки — її участь у процесі кровотворення. Еритропоетин, який виробляється нирками, стимулює продукування тканиною

кісткового мозку еритроцитів, синтез 1,25-дигідроксихолекальциферолу, який регулює всмоктування кальцію в кишці, катаболізм поліпептидних гормонів – паратгормону, інсуліну.

2. Клініко-біохімічні механізми при гломерулонефриті, амілоїдозі, пієлонефриті.

Зниження клубочкової фільтрації спостерігають при дифузних ушкодженнях фільтруючої поверхні клубочкового апарату нирок – гломерулонефритах різного генезу, артеріосклерозі нирок, пієлонефриті. Гломерулонефрит – двостороннє дифузне захворювання нирок запальної природи. У разі гострого гломерулонефриту зниження клубочкової фільтрації є одним із важливих механізмів, що зумовлюють затримку натрію та розвиток синдрому гіперволемії. При деяких варіантах гострого гломерулонефриту спостерігають підвищення вмісту в крові азотистих катаболітів (сечовини та креатиніну). Класичний перебіг характеризується олігурією, протеїнурією, азотемією, набряком (унаслідок затримки натрію, гіпопротеїнемії, гіперволемії, підвищення проникності стінки капілярів), гематурією.

Ураження клубочків при цьому захворюванні у 70 % випадків зумовлене розчинним, циркулюючим у крові імунним комплексом, який складається з антигенів «нефритогенних» стрептококів та їх антитіл, причому кількість перших значно більша, ніж других.

Пієлонефрит — це неспецифічне бактеріальне захворювання, за якого в запальний процес втягуються ниркова миска та чашечки, а також паренхіма нирки, переважно її каналці та інтерстиціальна тканина. Функції клубочків порушуються у разі поширення запального процесу.

За клінічним перебігом розрізняють пієлонефрит гострий і хронічний. За *гострого пієлонефриту* спостерігають надмірне виділення сечі впродовж доби, що, очевидно, зумовлене порушенням реабсорбції води в каналцях. У сечі з'являється білок, виявляють лейкоцитурію, бактеріурію. Значних змін

біохімічних показників крові (залишкового нітрогену, сечовини, креатиніну, електролітів) не спостерігають.

Хронічний пієлонефрит частіше є наслідком гострого. Чинниками, що сприяють цьому, є патологічні процеси в нирці та сечових шляхах (камені, аномалія розвитку, запальні процеси в сусідніх органах — апендицит, аднексит, простатит), функціональні порушення сечових шляхів (рефлюкси), інші захворювання — подагра, цукровий діабет, ожиріння, хронічні інтоксикації, а також несвоєчасне лікування гострого пієлонефриту.

Для всіх варіантів захворювань характерні поліурія, зниження відносної густини сечі, протеїнурія, лейкоцитурія, бактеріурія. У більш пізніх стадіях спостерігають порушення парціальних функцій нирок (кліренсу сечовини та креатиніну), підвищення в крові рівня сечовини, креатиніну та залишкового нітрогену, порушення електролітного складу крові, зниження основного резерву.

Амілоїдоз — одне з найчастіших проявів загального амілоїдозу — системного захворювання, що характеризується утворенням і відкладанням у різних органах і тканинах особливої речовини (яка не трапляється в нормі) глікопротеїдної природи з фібрилярною будовою — амілоїду.

Розрізняють генетичний (спадковий), або первинний, і вторинний амілоїдоз. *Генетичний амілоїдоз* пов'язаний із дефектом ферментних систем, що відповідають за синтез білка. Ураження нирок у разі первинного амілоїдозу спостерігають у 40–70 % хворих. Частіше воно виникає не на початку захворювання, а приєднується до ураження інших систем та органів (міокарда, травного апарату тощо). *Вторинний амілоїдоз* розвивається як ускладнення хронічних інфекційних або запальних захворювань.

Найбільшого поширення набули три теорії патогенезу амілоїдозу:

- теорія, згідно з якою амілоїд є продуктом порушеного білкового обміну;
- клітинна теорія, що розглядає амілоїдну субстанцію як продукт порушення синтезу білка клітинами системи мононуклеарних

фагоцитів (ретикулоендотеліальної системи), а не як преципітат білків із сироватки крові;

- імунологічна теорія, прихильники якої вважають, що амілоїд утворюється в результаті реакції антиген—антитіло, яка відбувається за умови недостатнього продукування антитіл і надлишку антигену.

У початковому періоді спостерігають протеїнурію, диспротеїнемію, гіперхолестеринемію, періодично — еритроцитурію. Знижуються плазмолін і клубочкова фільтрація.

У подальшому спостерігають протеїнурію, набряки, диспротеїнемію, гіперхолестеринемію. Серед білків сечі значна частка припадає на глобуліни, особливо їх великодисперсні фракції. Для амілоїдозу характерний високий рівень γ -глікопротеїдів і α -ліпопротеїдів у сечі. В осаді сечі — незначна кількість еритроцитів, циліндрів і, нерідко, лейкоцитів. Поява гематурії зумовлена тромбозом судин амілоїдними масами.

Для лікування застосовують похідні 4-амінохіноліну (хінгамін, делагін), які блокують ферментні системи ретикулоендотеліальних клітин, гальмують утворення глікозаміногліканів і нуклеїнових кислот.

Ниркова недостатність — це синдром, що виникає внаслідок різкого вираженого порушення функцій нирок під дією тих чи інших етіологічних факторів і супроводжується тяжким розладом гомеостазу та діяльності різних органів. Ниркова недостатність може бути гострою або хронічною.

3. Утворення ниркових каменів.

Ниркові камені спричиняють різкий біль та дискомфортний стан і часто є причиною обструкції сечовивідних шляхів. Хімічний аналіз ниркових каменів важливий для дослідження причин їх появи. Розрізняють кілька типів ниркових каменів, основу яких становлять такі речовини, як кальцію фосфат, кальцію оксалат, сечова кислота, цистин.

Утворення ниркових каменів, різних за своїми фізико-хімічними властивостями, зумовлене, як правило, комплексом чинників. В основі утворення каменів може бути перенасичення сечі солями з наступним випаданням їх в осад (*кристалізаційна теорія*). Цьому процесу може сприяти зміна рН сечі, наприклад, розчинність сечової кислоти різко знижується в середовищі з низьким рН і сечова кислота кристалізується. Утворення уратних каменів спостерігають при деяких захворюваннях крові (розпаді клітин), подагрі, нирковій недостатності.

Гіперфункція прищитоподібних залоз сприяє порушенню обміну кальцію, призводить до розвитку нефрокальцинозу та порушення фосфорно-кальцієвого обміну.

Важливу роль в утворенні ниркових каменів відіграє інфекція сечових шляхів, яка впливає на рН сечі та розчинність низки речовин, моторику сечових шляхів. На утворення каменів певною мірою впливають географічні зони та пов'язані з ними кліматичні умови, склад питної води, характер харчування. Рослинна й молочна їжа сприяє залужненню сечі, м'ясна — закисленню. Тому важливою складовою лікування сечокам'яної хвороби є дієтотерапія та санаторно-курортне лікування.

При *уратних каменях* обмежують вживання м'яса, риби, нирок, печінки, м'ясних бульйонів. Серед препаратів призначають цитратні розчини під контролем рН сечі: маргуліт, блемарен, ураліт.

При *оксалатних каменях* обмежують вживання картоплі, молока, салату, щавлю, шпинату й призначають препарати магнію (карбонат магнію — по 2 г щодня).

При *фосфатних каменях* обмежують вживання молочно-рослинної їжі. Щоб змінити рН сечі в кислий бік, застосовують метіонін, цитрат амонію, хлорид амонію.

4. Діаліз.

Гемодіаліз і перитонеальний діаліз життєво необхідні, коли інші засоби не спроможні підтримувати водний, електролітний і кислотно-основний баланс

в організмі. Основою діалізу є використання здатності напівпроникних мембран пропускати йони та невеликі молекули плазми в рідину, де їх концентрація нижча. Після проходження через діалізатор очищена кров знову повертається в організм хворого.

Для гемодіалізу використовують штучні мембрани. У разі перитонеального діалізу речовини проходять з крові в рідину, якою перфузується черевна порожнина.

Слід пам'ятати, що гемодіаліз і перитонеальний діаліз можуть усувати багато симптомів ХНН, очищати рідини та відновлювати електролітний і кислотно-основний баланс. Однак ці методи не усувають інші метаболічні, ендокринні та гематологічні наслідки ХНН.

Висновки.

1. Нирки регулюють склад водорозчинних компонентів в організмі – гомеостаз завдяки процесам клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції та секреції.
2. Серед біохімічних процесів – фільтрують до 180 літрів води, здійснюють виведення кінцевих продуктів метаболізму: сечовини, креатиніну, уратів, сульфатів, фосфатів.
3. Підтримують водно-електролітний і кислотно-основний баланс.
4. Виконують ендокринну (ренін, еритропоетин, калікреїн) функцію.
5. Гломерулонефрит, амілоїдоз, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба порушують функції нирок – сечоутворення і виведення сечі, яка має діагностичне значення.
6. Гемодіаліз очищує кров, відновлює електролітичний і кислотно-основний баланс.

Запитання.

1. Які речовини належать до патологічних складових сечі?
2. Що таке протеїнурія, її види.
3. Який механізм появи білків в сечі?

4. Що таке глюкозурія?
5. Що таке гематурія, причини.

Література

1. Склярів О.Я. Клінічна біохімія: підручник / Д. П. Бойків [та ін.] ; ред. О.Я. Склярів. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
2. Луцик Б.Д. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / [Б.Д. Луцик та ін.] ; за ред. проф. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – 288 с.
3. Бойко Т.І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник / Т.І. Бойко. – К.: Медицина, 2010. – 352 с.
4. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підручник / В.Г. Шлопов. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 768 с.