

**О.А. Макаренко
Т.В. Коломійчук**

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
ОКРЕМІ ГЛАВИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ**

Одеса
Видавець С.Л. Назарчук
2022

УДК 616-092(075.8)

Автори

Ольга Анатоліївна Макаренко – завідувач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти Одеського національного університету імені І. І. Мечникова, доктор біологічних наук

Тетяна Вікторівна Коломійчук – старший викладач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти Одеського національного університету імені І. І. Мечникова

Рецензенти:

С. А. Петров – д-р біол. наук, проф., завідувач кафедри біохімії Одеського національного університету імені І. І. Мечникова

І. М. Михейцева – д-р біол. наук, завідувач лабораторії біохімії ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України»

*Рекомендовано до друку науково-методичною радою
ОНУ імені І. І. Мечникова
протокол № 4 від 25.08. 2022 р.*

Макаренко О. А., Коломійчук Т. В. Конспект лекцій. Окремі глави патофізіології. / О. А. Макаренко, Т. В. Коломійчук – Одеса: видавець С. Л. Назарчук, 2022. – 115 с.

«Конспекти лекцій. Окремі глави патофізіології» присвячені основним поняттям патологічної фізіології, а також механізмам розвитку патології клітини, порушень фізико-хімічних властивостей крові, етіології і патогенезу розвитку патологічних станів системи крові і порушенням периферичного кровообігу. Конспекти лекцій призначені для студентів першого, другого і третього рівнів вищої освіти, які вивчають «Патологічну фізіологію» за спеціальностями «Біологія», «Фармація, промислова фармація», «Середня освіта. Біологія та охорона здоров'я».

ISBN 978-617-7883-18-9

© Макаренко О. А., Коломійчук Т. В. 2022

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Конспект лекції на тему «Введення у патологічну фізіологію».....	5
Конспект лекції на тему «Патологія клітини»	21
Конспект лекції на тему «Патологія системи крові. Зміни загального об'єму крові».....	34
Конспект лекції на тему «Порушення фізико-хімічних властивостей крові»	44
Конспект лекції на тему «Патофізіологія еритроцитів».....	56
Конспект лекції на тему «Патологічна фізіологія периферичного кровообігу»	92
Словник термінів	108
Перелік контрольних питань.....	112
Список рекомендованої літератури	113

ВСТУП

У сучасних умовах техногенного, інформаційного та емоційного навантаження, впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, виникнення нових нозологічних форм патологій, розвитку хвороб цивілізації є актуальною підготовка фахівців, які широко ерудовані в галузі фундаментальних біологічних концепцій, а також розуміють закономірності виникнення і розвитку хвороби, володіють сучасними методами досліджень та навичками науково-дослідної роботи у галузі здоров'я людини.

Важливим кроком у цьому напрямі є досканальне знання основних понять патологічної фізіології, поглиблене вивчення патології клітини, як найменшої структури всіх тканин та органів. Оскільки кров пов'язує всі органи та системи в єдине ціле в організмі, вивчення порушень фізико-хімічних властивостей крові, етіології і патогенезу захворювань системи крові периферичного кровообігу також є необхідним для розуміння як розвитку патологічних процесів, так і для прогнозу перебігу захворювань.

Тому при виборі окремих лекцій з патологічної фізіології ми зосередилися на досканальному представленні основних понять цієї дисципліни, патологічних процесах у клітині, патології крові та кровообігу.

Надійні знання основ та закономірностей патологічних процесів, що протікають на клітинному рівні або в кровоносній системі, можуть стати також основою для розробки нових патогенетичних схем лікування та профілактики найбільш небезпечних захворювань сучасного людства.

У результаті вивчення наданих розділів патологічної фізіології студентизнатимуть основні причини та механізми формування патологічних процесів та станів, зможуть планувати наукові дослідження патологічних станів та обґрунтовувати розробку методів корекції порушень в організмі людини.

Представлені окремі лекції з патологічної фізіології, безперечно, зацікавлять не тільки медиків, але будуть дуже корисними для біологів, які набувають знання в галузі здоров'я людини.

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ НА ТЕМУ ВВЕДЕННЯ У ПАТОЛОГІЧНУ ФІЗІОЛОГІЮ

План

1. Предмет та завдання патологічної фізіології
2. Зв'язок ПФ з іншими науками
3. Методи вивчення хвороби
4. Етапи і види експерименту
5. Поняття нозології етіології, патогенезу
6. Типи патогенезу

Патологічна фізіологія– це наука, яка вивчає загальні закономірності виникнення, розвитку та завершення хвороби або процеси життєдіяльності хворого організму.

Предмет патологічна фізіологія (ПФ). Хвороба і хворий організм є предметом вивчення багатьох загальнотеоретичних дисциплін. Особливість предмета ПФ полягає в тому, що вона вивчає загальне в хвороби, тобто найбільш загальні закономірності виникнення, розвитку і завершення хвороби, в той час як інші науки вивчають приватне, спеціальне.

В даний час налічується близько 4000 нозологічних форм хвороб. **Кінцевою метою** ПФ є розкриття законів, за якими розвивається хвороба, і тут в тісний зв'язок вступає ПФ з філософією.

Етіологія та патогенез є головними в ПФ. Рішення їх передбачає аналіз складних взаємозв'язків навколишнього середовища і організму людини. Навколишнє середовище розглядається як джерело різних, в тому числі і патогенних, впливів, а організм як біологічна система з різними рівнями регуляції, його спадковістю і реактивністю.

Завдання ПФ:

1. Встановлення сутності хвороби
2. Вивчення причин та умов виникнення хвороби
3. Розкриття механізмів розвитку хвороби і окремих її проявів, встановлення закономірностей перебігу хвороби і механізмів одужання.
4. Визначення загальних принципів профілактики і лікування.

Зазначені завдання знаходять своє рішення в рамках **чотирьох складових частин ПФ** як науки: **нозології, етіології, патогенезу і експериментальної терапії.**

Зв'язок ПФ з іншими науками.

Патологічна фізіологія (ПФ) пов'язана (рис. 1):

1. З науками, що вивчають властивості факторів навколишнього середовища, здатних викликати хворобу (фізика, хімія, біологія, мікробіологія, соціологія). Данні науки дають відомості, необхідні для вивчення етіології.

2. З науками, що вивчають властивості організму і його життєдіяльність (гістологія, ембріологія, цитологія, нормальна фізіологія, біохімія, імунологія, генетика). Ці науки створюють основу для патогенезу.

3. З загальнотеоретичними науками, що вивчають хворобу (патологічна анатомія, фармакологія) і разом з ПФ створюють цілісну картину хвороби.

4. З клінічними науками. ПФ визначає основні етіологічні та патогенетичні принципи профілактики, діагностики та лікування хвороби.

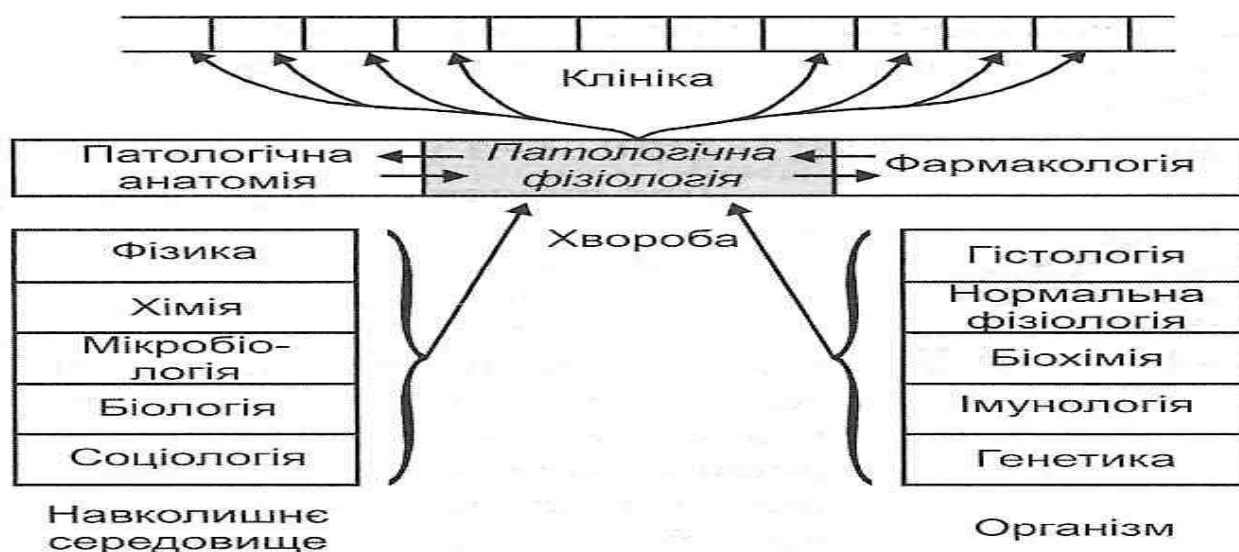


Рис. 1. Зв'язок патологічної фізіології з іншими науками
(цит. по О. В. Атаман, 2010)

ПФ – наукова основа медицини (філософія медицини), встановлює етіологію і патогенез хвороби і на цій основі визначає головні напрямки профілактики та лікування. «Лікар, який в своїй діяльності не вміє керуватися принципами ПФ, ніколи не зрозуміє жодного рядка в чудовій книзі природи про людину» А.А. Богомолець.

Методи вивчення хвороби

1. **Клінічний метод** на основі функціональних, біохімічних, імунологічних та ін. показників хворого.

2. **Епідеміологічний метод** використовує в якості об'єкта вивчення популяцію людей. Має велике значення для встановлення причин виникнення і закономірностей розвитку інфекційних захворювань.

3. **Анатомічний метод** – основний метод патологічної анатомії, яка разом з ПФ вивчає сутність хвороби, використовуючи в якості об'єкта труп людини.

4. **Експериментальний метод** – вивчення хвороби на лабораторних тварин, які є об'єктом моделювання хвороби людини.

Експеримент як основний метод ПФ

Мета експерименту в ПФ – змоделювати хворобу у тварин, вивчити її та отримані дані перенести в клініку. На допомогу приходять клініко-патофізіологічні методи дослідження з використанням сучасної техніки, тонких цитологічних, біохімічних, імунологічних та інших методів. Проведення експериментальних досліджень в сучасних умовах потребує дотримання принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і наукових цілей" (Страсбург, 1985) та вимог (морально-етичних норм) Національного комітету з біоетики та комісій з біоетики навчальних закладів і наукових установ.

Хвороба людини настільки складна, а механізми її іноді так глибоко приховані, що вивчити їх часом неможливо. Експериментальна модель хвороби завжди простіше хвороби людини. Це свідоме спрощення дозволяє експериментатору розкласти хвороба на основні елементи для того, щоб в подальшому реконструювати її щодо людини. Таке спрощення є не мінусом, а плюсом на певному етапі наукового аналізу. Доказів цьому багато: дослідження І.І. Мечникова під час вивчення запалення, коли ні на людині, ні на кролику, а на прозорій особині морської зірки він відкрив явище фагоцитозу; в дослідях на мишах отримані фундаментальні дані про рак, а в експериментах на собаках важлива інформація про цукровий діабет. В даний час технічні засоби дозволяють проводити експерименти на окремих клітинах і навіть на їх структурних елементах.

Експерименти поділяють на **гострі і хронічні** в залежності від мети, яку дослідник ставить перед собою. Для вивчення наслідків крововтрати, шоку, колапсу, гострої недостатності дихання, нирок застосовують гострий експеримент. Хронічний експеримент – тривалий і дає можливість досліджувати динаміку хвороби. Його використовують для моделювання атеросклерозу, виразкової хвороби, цукрового діабету та ін.

Етапи – планування, моделювання, отримання інформації про зміну в організмі тварин, аналіз отриманих результатів.

Для вивчення патологічних процесів використовують наступні основні експериментальні методики:

1. Метод **видалення** того чи іншого органу хірургічним шляхом. Ця методика застосовується давно. Вона особливо інформативна при вивченні ендокринних порушень. Видалення підшлункової залози дозволило встановити, що цукровий діабет пов'язаний з гіпофункцією її острівкового апарату. Оваріоектомія у самок тварин дозволяє досліджувати зміни в організмі в період і після менопаузи, спленектомія - при імунодефіциті.

2. Метод **пошкодження**. Використовують хірургічний вплив (перерізання нервів, руйнування нервових центрів, пошкодження тканин), фізичні фактори (іонізуюча радіація, температур та ін.) Хімічні агенти (фармакологічні засоби, отрути, інгібітори), імунні впливи (специфічні антитіла, сироватки).

3. Метод **дефіциту**: дефіцит кисню в барокамері – гіпоксія, безвітамінні раціони – гіповітаміноз, низькомінеральні раціони – остеопенія.

4. Метод **перевантажень**. Викликаючи функціональні перевантаження вищих центрів ЦНС, моделюють неврози, введенням великої кількості холестерину і хлориду натрію– атеросклероз і артеріальну гіпертензію, відповідно.

5. Метод **створення перешкод**. Перев'язуючи кровоносні судини, моделюють інфаркт міокарда та артеріальну гіпертензію, загальний жовчний протік – механічну жовтяницю. Введенням в коронарні судини емболів моделюють інфаркт міокарда.

6. Метод **екзогенної індукції**– вводять в організм фактори, які є специфічними збудниками хвороби (інфекційні, злоякісні, алергічні).

7. Метод **трансплантації** органів і тканин мають велике значення для хірургії.

8. Методику **ізолюваних органів** і тканинних культур патофізіологів використовують давно, оскільки вона дає інформацію про сутність патологічних процесів. Наприклад, вивчення анафілаксії ґрунтується на дослідах, в яких було доведено, що анафілактичну реакцію можна викликати і на ізолюваній кишці, якщо подіяти на неї антигеном, сенсibiliзованої тварини.

Методи для отримання інформації:

1. Морфологічні (макроскопічне вивчення, світлова та електронна мікроскопія і ін.).

2. Функціональні (реєстрація м'язових скорочень, електрокардіографія, електроенцефалографія, запис спірограми і ін.).

3. Біохімічні (визначення концентрації субстратів, гормонів, продуктів обміну, електролітів, активності ферментів).

4. Імунологічні (визначення титру антитіл, лейкоцитарна формула).

За допомогою обраних методів отримують інформацію про зміни на молекулярному, субклітинному, клітинному, органному, системному рівнях і на рівні всього організму.

Четвертий етап – обробка отриманих даних. Весь цифровий матеріал піддається статистичній обробці, щоб визначити середні значення досліджуваних показників, відхилення від середніх значень, відмінності між середніми значеннями, їх достовірність.

ЗАГАЛЬНА НОЗОЛОГІЯ

Загальна нозологія формулює загальні уявлення про хвороби, засновані на знанні закономірностей виникнення, розвитку та завершення конкретних хвороб – нозологічних одиниць.

Нозологічна одиниця. Окремі хвороби позначають як нозологічні форми, або нозологічні одиниці (від грец. *nosos*–хвороба). До них, наприклад, відносяться гіпертонічна хвороба, пневмонія, пієлонефрит, гемолітична анемія, виразкова хвороба шлунка, бронхіальна астма. Нозологічні одиниці включені в Міжнародну Класифікацію Хвороб (МКХ).

Використовують поняття: **здоров'я, норма, хвороба, патологічний процес, патологічний стан, патологічні реакції**

Здоров'я

У практичній діяльності лікаря часто використовуються такі поняття, як нормальна температура тіла, нормальний артеріальний тиск і т.ін. При цьому мова йде про усереднення значень тих чи

інших показників в певній популяції. Показники, що визначаються найбільш часто, вважаються нормальними, а людина, у якої вони визначаються, здоровою. Однак ці показники можуть значно варіювати в залежності від зміни навколишнього середовища, соціально-побутових умов, віку людини, і тому їх не завжди можна використовувати для визначення стану здоров'я.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 1946 р. в преамбулі свого статуту прийняла таке визначення: "Здоров'я – це стан повного фізичного, психологічного та соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних дефектів". Звичайно, таке визначення є узагальненим і, швидше за все, характеризує те, чого потрібно досягнути.

Здоров'я – це можливість організму у відповідь на вплив численних факторів навколишнього середовища відповідати пристосувальними реакціями, адекватними за характером і силою, часом виникнення і тривалості, які властиві більшості людей даної популяції.

Норма

Норма – це те, що найбільш часто зустрічається в популяції (статистичний підхід).

Норма – це біологічний оптимум функціонування і розвитку організму.

Друге визначення відображає науковий підхід до поняття «норма», але в силу обмеженості знань залишається нереалізованим. Лікарі використовують статистичне визначення.

Хвороба – це порушення нормальної життєдіяльності організму при впливі на нього шкідливих факторів, в результаті чого знижуються його пристосувальні можливості, працездатність і підвищується ймовірність смерті.

Це означає, що нормальне життя є результатом постійного пристосування організму до умов навколишнього середовища, які безперервно змінюються. У разі зниження цих можливостей хвороботворний фактор (дуже сильний подразник) може викликати зміни, здатні привести до порушення гомеостазу і такої важливої функції людини, як працездатність.

У розвитку хвороби завжди відбуваються два протилежні процеси. Один з них І. П. Павлов назвав фізіологічним захистом від хвороби, інший власне патологічним або поломкою. Наприклад, при абсцесі виявляють патологічні ознаки (загибель обмеженої ділянки

тканини, біль), а одночасно з ними і захисні реакції, які мобілізує організм (еміграція лейкоцитів, фагоцитоз, утворення бар'єру навколо вогнища запалення і т.ін.). При лихоманці одночасно з високою температурою тіла, головним болем і іншими проявами, що знижують працездатність людини, спостерігається більш активне вироблення антитіл, активація фагоцитозу і т.п., тобто "Заходи проти хвороби".

Патологія і захист від хвороби існують нерозривно, і немає хвороби, якщо не спостерігається така єдність. Повна відсутність захисних реакцій означає смерть. Повна відсутність патології означає здоров'я.

Отже, хвороба – це єдність двох протилежних тенденцій: руйнівної і захисної, які знаходяться в постійній боротьбі. Складність полягає в тому, що в процесі хвороби іноді дуже важко відрізнити власне хворобу від захисної реакції. Уміння розрізняти їх – чи не найголовніше завдання лікаря. Чи застосовувати жарознижуючі засоби при лихоманці? Чи видаляти мигдалини при хронічному тонзиліті? Знижувати артеріальний тиск при вираженому атеросклерозі? Правильну тактику лікаря підкаже розуміння хвороби як єдності і боротьби протилежностей. Потрібно прагнути і до того, щоб усунути власне патологічні процеси і разом з тим стимулювати захисні реакції.

Досягти цього вдається не завжди. Часто лікувальні заходи, спрямовані на пригнічення хвороботворного фактора, в тій чи іншій мірі пригнічують і захисні сили організму (наприклад, променева терапія при раку, деякі лікарські засоби, які одночасно з користю завдають шкоди).

Однак завжди потрібно пам'ятати, що хвороба –це не пасивне порушення функцій пошкоджених органів і систем, а боротьба з хвороботворним фактором.

Принципи класифікації хвороб

В даний час налічується близько 4000 хвороб (нозологічних форм).

В основу діючої Міжнародної класифікації хвороб (її перегляд здійснюється ВООЗ кожні 10 років) покладено кілька критеріїв (принципів):

1. Етіологічний; ґрунтується на спільності причини для групи хвороб (наприклад, хвороби набуті і спадкові, інфекційні та неінфекційні).

2. Анатомо-топографічний; дає можливість розглядати хвороби на рівні органів і систем (хвороби серця, нирок, печінки та ін.). Ця класифікація не раз піддавалася серйозній критиці на тій підставі, що хвороби органу взагалі не буває, будь-яка область пошкодження неминуче втягує в реакцію весь організм. Однак ця класифікація є поширеною, оскільки зручна на практиці і поєднується з класифікацією за функціональними системами: хвороби системи крові, нервової, ендокринної, імунної систем і та ін.

3. За віком і статтю розрізняють хвороби дитячого (у тому числі перинатального), літнього і старечого віку. Останнім часом геронтологія та геріатрія виділені в самостійні науки, значення яких зростає в зв'язку зі збільшенням тривалості життя населення та кількості осіб похилого віку серед пацієнтів. Спеціальним розділом медицини є гінекологія. Також існують хвороби чоловічої статі, які вивчає андрологія.

4. Екологічний враховує роль умов існування людини у виникненні хвороб. Температура повітря, атмосферний тиск, сонячне опромінення, чергування дня і ночі, вміст макро- і мікроелементів у питній воді, ґрунті, продуктах харчування позначаються на стані здоров'я населення певних регіонів. У зв'язку з цим виділяють хвороби Крайньої Півночі, помірного клімату, тропічні хвороби. Це географічна, патологія (малярія, серповидно-клітинна анемія, ендемічний зуб, подагра, флюороз і ін.).

5. В залежності від рівня ураження – молекулярні хвороби, хромосомні.

6. Соціальний; розрізняють хвороби професійні, військового часу, «хвороби цивілізації».

7. Патогенетичний принцип: алергічні, запальні, пухлинні, обмінні і ін.

8. Залежно від співвідношення структурних і функціональних порушень - органічні і функціональні хвороби.

9. За клінічним перебігом – гострі і хронічні хвороби.

10. Залежно від методів лікування хвороби хірургічного та терапевтичного профілю.

В останній Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10) виділено 21 клас хвороб переважно по анатомо-топографічному принципу (лише частково по етіології і патогенезу).

ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ – це поєднання місцевих і загальних реакцій, що виникають в організмі у відповідь на шкідливу дію хвороботворного фактора.

Патологічний процес може розвиватися на різних рівнях організації (молекулярному, клітинному, тканинному, органному, системному). Хвороба – це стан організму. Якщо патологічний процес досягає рівня організму в цілому, тобто порушує його життєдіяльність, він перетворюється на хворобу. Тому патологічний процес – це обов'язково хвороба, проте, не може бути хвороби без патологічного процесу.

Типові патологічні процеси розвиваються за основними закономірностям, незалежно від причини, локалізації, виду тварин. Іншими словами, це процеси, які відбуваються однаково при патогенних впливах в різних органах і у різних тварин. Це запалення, лихоманка, пухлина, гіпоксія, голодування, тромбоз, ішемія.

ПАТОЛОГІЧНИЙ СТАН – це сукупність патологічних змін в організмі внаслідок патологічного процесу. Порушення при цьому залишаються майже незмінними протягом тривалого часу (роки, десятиріччя). Патологічний стан часто є результатом патологічного процесу. Так, запалення рогівки (патологічний процес) може закінчитися утворенням більма (патологічний стан), яке зберігається на все життя, виразка шлунка – рубцюванням, карієс – втратою зубів. Надалі це може стати умовою для переходу зазначеного патологічного стану в інший патологічний процес. Наприклад, на місці післяопікового рубця під впливом канцерогенних факторів може утворитися ракова пухлина.

УСКЛАДНЕННЯ – вторинний щодо даного захворювання патологічний процес, який виникає в зв'язку з особливостями патогенезу основного захворювання.

ПАТОЛОГІЧНА РЕАКЦІЯ – це неадекватна реакція організму на дію як патологічних, так і фізіологічних факторів. Це елемент патологічного процесу. Приклади: алергія, патологічні рефлексії.

ОСНОВНІ ПЕРІОДИ (СТАДІЇ) РОЗВИТКУ ХВОРОБИ

У розвитку хвороби розрізняють три стадії: початок, власне хвороба, результат.

Завершення хвороби може бути різним: одужання (повне і неповне), рецидив, перехід у хронічну форму, смерть.

Одужання – це процес ліквідації порушень, викликаних хворобою, відновленням нормальних зв'язків організму із зовнішнім середовищем, для людини це – відновлення працездатності.

Одужання може бути повним і неповним. Повне одужання – це стан, при якому зникають всі прояви хвороби, а організм повністю відновлює свої пристосувальні можливості. У разі неповного одужання спостерігаються виражені наслідки хвороби. Вони зберігаються довго, іноді все життя (зрощення листків плеври, звуження мітрального отвору). Відмінність між повним і неповним одужанням відносна. Одужання настає в тому випадку, якщо пристосувальні реакції виявляються сильними для компенсації можливих порушень.

Ремісія – це тимчасове поліпшення стану хворого або зникнення клінічних проявів патологічного процесу.

Рецидив – це новий прояв хвороби після уявного або неповного її припинення (наприклад, рецидив запалення легенів, коліту і т.п.). Перехід в хронічну форму – повільний плин хвороби з тривалими періодами ремісії (місяці і навіть роки). Так, у осіб похилого та старечого віку деякі хвороби (пневмонія, коліт) носять хронічний характер.

Термінальний стан – це незворотне згасання функцій організму перед біологічною смертю. Виділяють стадії: преагонія, агонія, клінічна смерть, біологічна смерть.

Преагонія – термінальний стан, що характеризується різною тривалістю (години, дні), задишкою, зниженням артеріального тиску до 60 мм рт.ст. і нижче, тахікардією, розвитком гальмування у вищих відділах ЦНС. У людини спостерігається затьмарення свідомості. Преагонія переходить в агонію.

Агонія (від грец. боротьба) – характеризується глибоким порушенням функцій організму, особливо кори півкуль головного мозку, з одночасною напругою захисних функцій, які вже втрачають свою доцільність (судоми, термінальне дихання). Тривалість агонії становить 2-4 хв, іноді більше.

Клінічна смерть – розвивається після припинення дихання і роботи серця і призводить до незворотних змін у вищих відділах ЦНС. На цьому етапі ще відбувається обмін речовин, і життя може бути відновлено. Саме тому стадія клінічної смерті привертає увагу клініцистів і експериментаторів.

Реанімація організму спрямована, перш за все, на відновлення кровообігу і дихання: масаж серця, штучна вентиляція легенів, дефібриляція серця. Для цього необхідна відповідна апаратура і спеціальні умови. Дуже важливими є питання про терміни, протягом яких можлива і доцільна реанімація. Адже реанімація виправдана лише в разі відновлення нормальної психічної діяльності. Прийнято вважати, що позитивний результат реанімації можливий не пізніше ніж через 5 – 6 хв після початку клінічної смерті. Якщо процес вмирання відбувається на тлі різкого і швидкого виснаження резервів креатинфосфату і аденозинтрифосфату (АТФ), то період клінічної смерті ще коротше. Однак в умовах гіпотермії реанімація можлива навіть через 1 годину після настання клінічної смерті.

Біологічна смерть – необоротне припинення життєдіяльності організму, неминуха завершальна стадія його індивідуального існування.

ЕТІОЛОГІЯ

Етіологія (від грец. етіо- причина, логія–вчення) – вчення про причини й умови розвитку хвороби.

Причина хвороби – фактор, без якого вона не може виникнути ні за яких умов. Наприклад, причина пневмонії – вірус, стрептокок, гриби, радіація, аспірація. Але жоден матеріальний фактор (мікроорганізм, онкоген, отрута) не є причиною хвороби (фурункульоз, рак, отруєння) до тих пір, поки він не подіяв на організм і останній не зреагував. При цьому змінюються обидві сторони: в організмі, наприклад, виробляються антитіла, у мікробі відбуваються мутації, змінюються його спадкові властивості.

Етіологічні фактори (рис. 2) поділяють на екзо- (фізичні, хімічні, біологічні, психічні, соціальні) і ендогенні (спадковість, вік, стать, реактивність).

Умови хвороби – це сукупність факторів. Відмінність умов від причини полягає в тому, що причина одна, а умов багато і що більшість з них не обов'язкові для виникнення хвороби. І якими б важливими для виникнення туберкульозу не були такі чинники, як характер харчування, умови праці та побуту, вони не викликають розвиток цієї хвороби. Порушення харчування, впливаючи на імунологічну реактивність організму, може мати значення у виникненні різних інфекційних хвороб, але лише мікобактерія туберкульозу є його причиною.

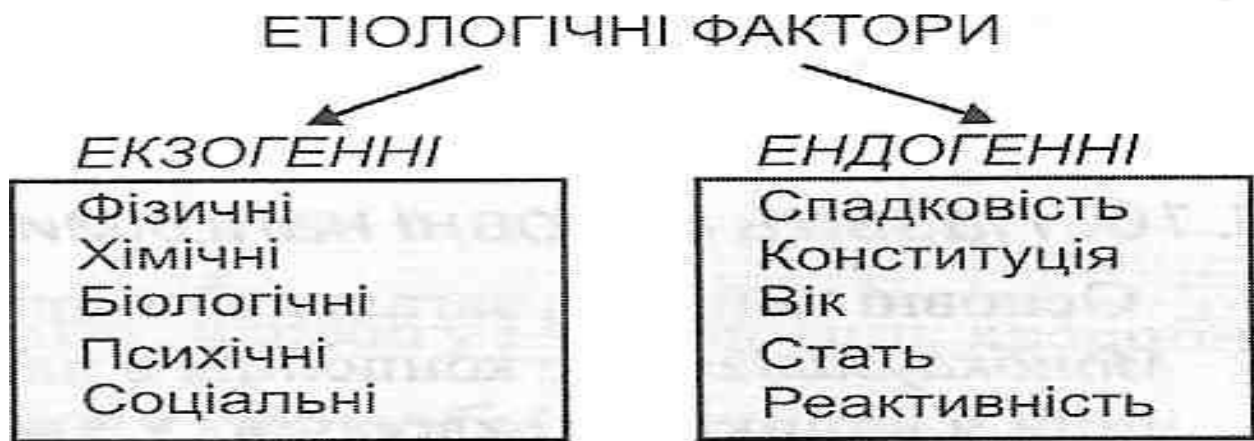


Рис. 2. Класифікація етіологічних факторів (цит. по О. В. Атаман, 2010)

Розрізняють умови, що **сприяють** дії причини і **перешкоджають**їй. Наприклад, сприяють виникненню хвороби перенапруження нервової системи, порушення режиму праці та відпочинку, нераціональне харчування, алкоголізм, обтяжена спадковість і т.п., а запобігають – правильний режим праці і відпочинку, раціональне харчування, загартовування організму, заняття фізкультурою та ін.

Головною умовою для виникнення хвороби є реактивність, тобто здатність організму відповідати на дію патогенного фактора певними захисними реакціями.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез (від грец. патос – страждання, генез – походження) – вчення про механізми розвитку і кінця хвороби.

Якщо етіологія торкається питань, що стосуються причин і умов виникнення хвороби, патогенез вивчає все те, що відбувається після дії причини. Взаємозв'язок етіології і патогенезу буває в трьох варіантах (рис. 3):

1. Причина (травма, опік, іонізуюче випромінювання), здійснивши дію агресії, зникає.

2. Причинний фактор діє протягом усього процесу і відіграє вирішальну роль в його розвитку і перебігу. Так, гельмінтоз, інфекційний процес.

3. Агенти, що викликали хворобу, залишаються в організмі довше, ніж триває патогенез. Властивості етіологічного фактора

змінюються під впливом організму (бактеріоносійство після інфекційного захворювання).

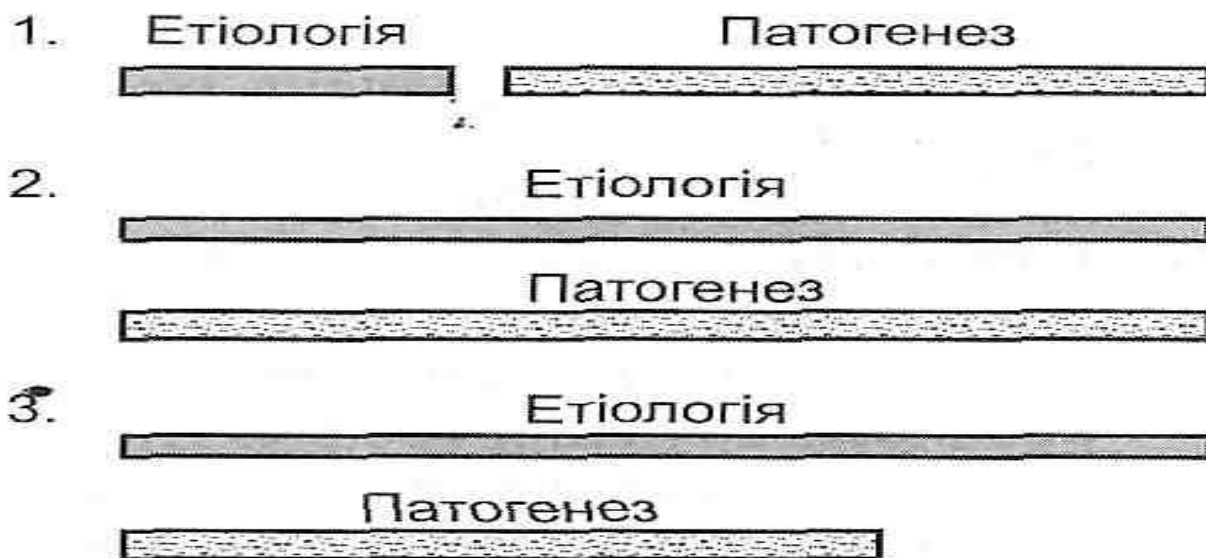


Рис. 3. Варіанти "співіснування" етіології і патогенезу (цит. по О. В. Атаман, 2010)

Три типу патогенезу:

1. Пряма лінія – одне явище стає наслідком попереднього

Підвищене вживання жирів → атеросклероз → недостатність венозного кровообігу → інфаркт → кардіогенний шок → смерть (рис. 4).



Рис. 4. Приклад "прямої лінії" в патогенезі (цит. по О. В. Атаман, 2010)

2. Розгалужений тип – основна ланка патогенезу призводить до виникнення кількох наслідків. Цукровий діабет 1 типу (рис. 5).

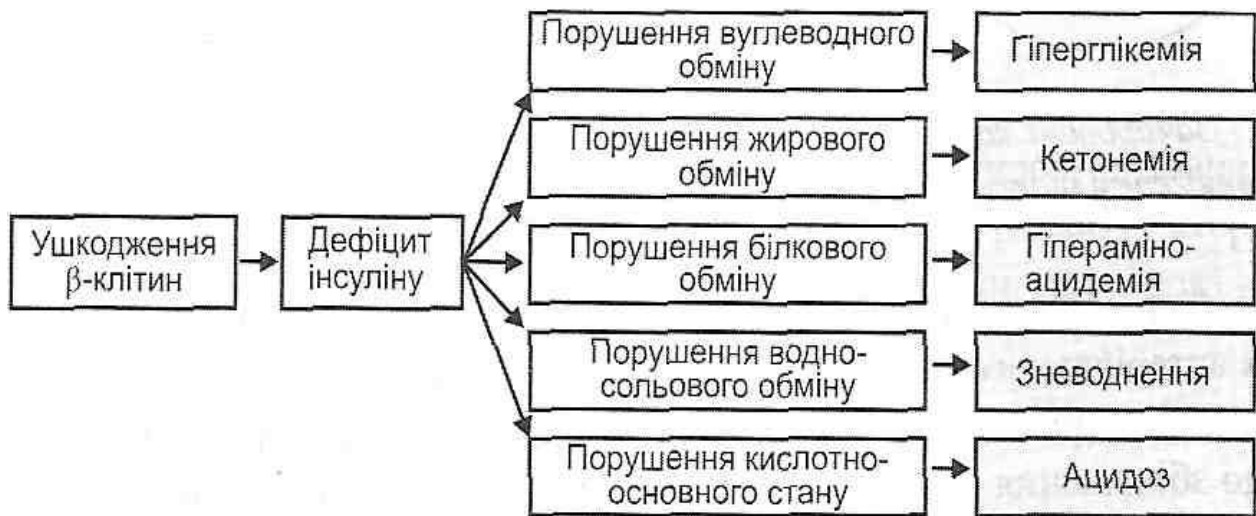


Рис.5. Дивергенція в патогенезі цукрового діабету (цит. по О. В. Атаман, 2010)

3. «Зачароване коло» – стан при якому первинна ланка патогенезу через послідовність змін підсилює саме себе (рис. 6 і 7).



Рис. 6. "Зачароване коло" в патогенезі шоку (цит. по О. В. Атаман, 2010)

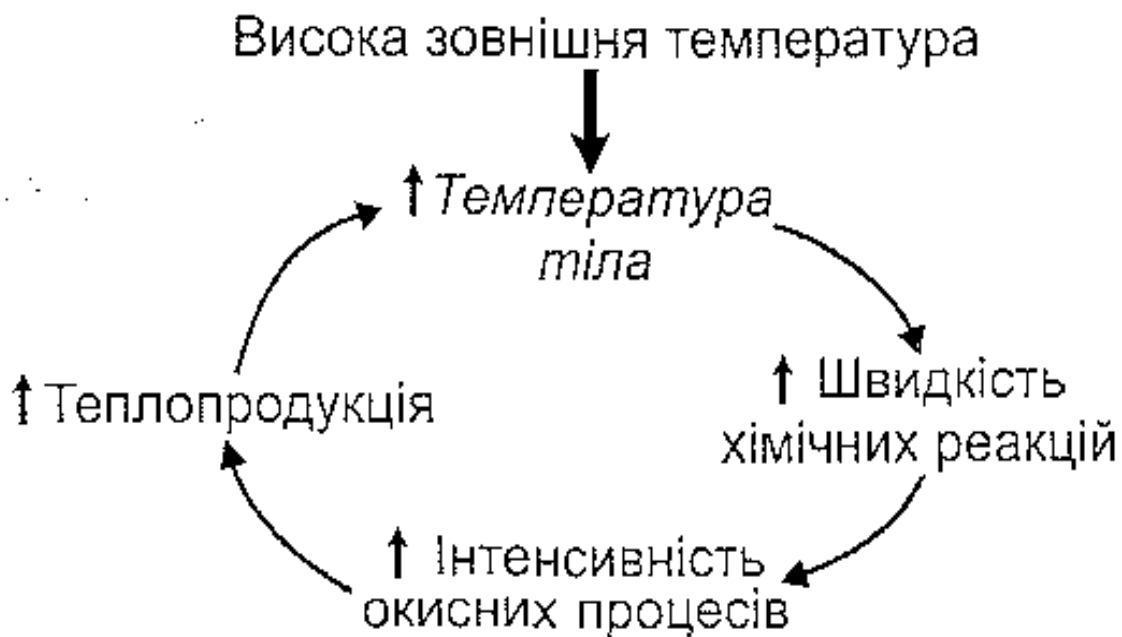


Рис. 7. "Зачароване коло" у розвитку гіпертермії (цит. по О. В. Атаман, 2010)

Не всі ланки патогенезу однаково важливі; серед них є головні і другорядні. **Головною** ланкою називають те порушення, чи ту реакцію, яка потрібна для розгортання всіх інших реакцій. Своєчасна ліквідація головної ланки сприяє усуненню процесу в цілому. Так, при інсулінзалежному цукровому діабеті (1-го типу) головною ланкою патогенезу є недостатнє вироблення інсуліну. Усунення цієї ланки (введення гормону) сприяє зникненню інших симптомів хвороби (гіперглікемії, глюкозурії). У разі гострого панкреатиту виникають численні порушення з боку всіх систем, однак головна ланка – це активація протеолітичних ферментів підшлункової залози, які ушкоджують її тканину і викликають активацію біологічно активних речовин. Найбільш ефективний захід – пригнічення активності протеїназ.

При аналізі патогенезу потрібно чітко розуміти співвідношення загального і місцевого, від чого залежить ефективність лікувальних заходів. Якщо, наприклад, встановлено, що карієс зуба піддається місцевому лікуванню, то досить поставити пломбу, а коли карієс є наслідком загальних порушень мінерального і білкового обміну, то його лікування має бути, перш за все, загальним.

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Назвіть методи вивчення хвороби
2. Чому експеримент – основний метод патофізіології?
3. Визначити види та етапи проведення експерименту
4. Надайте характеристику поняттям здоров'я, норма, хвороба, патологічний процес, патологічний стан, патологічні реакції
5. Які існують основні періоди (стадії) розвитку хвороби
6. Термінальний стан та його стадії
7. Що таке причинний фактор і умови розвитку хвороби?
8. Надайте визначення головної і другорядної ланки патогенезу
9. Назвіть варіанти співіснування етіології і патогенезу
10. Які три типу патогенезу вам відомі

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ НА ТЕМУ ПАТОЛОГІЯ КЛІТИНИ

План

1. Типові форми патології клітин
2. Загибель клітини. Некроз. Апоптоз
3. Класифікація та механізми пошкодження клітини
4. Розлади енергетичного забезпечення клітини
5. Пошкодження мембран і ферментів
6. Активація вільнорадикальних і перекисних процесів. Антиоксидантна система
7. Дисбаланс іонів і води
8. Порушення в геномі або експресії генів

Клітина – найменша структурно-функціональна одиниця багатоклітинного організму, якій притаманні всі основні механізми його життєзабезпечення. Тому будь-який патологічний процес виникає і розвивається при обов'язковій участі клітин, а будь-які патологічні зміни, що відбуваються на рівні органу або системи, неодмінно обумовлені патологічними змінами в клітинах, спотворенням або втратою їх функцій, а нерідко і втратою самих клітин.

Патологія клітини супроводжує всі патологічні процеси.

Клітини – основні структурно-функціональні елементи тканин, органів і організму в цілому. Для виконання своїх функцій підтримують власний гомеостаз, здійснюють обмін речовин і енергії, реалізують генетичну інформацію, передають її потомству і прямо або опосередковано (через міжклітинний матрикс і рідину) забезпечують функції організму.

Всі численні процеси, які відбуваються в клітині, можна умовно об'єднати в дві основні групи:

1) процеси, необхідні для забезпечення життєдіяльності та самовідтворення клітини: процеси обміну речовин і зв'язку клітини з її оточенням; зберігання, передача і реалізація генетичної інформації; синтез і внутрішньоклітинний розпад речовин, забезпечення енергією; розподіл і проліферація клітин, загибель клітини;

2) процеси, пов'язані з виконанням спеціалізованих функцій диференційованих клітин в багатоклітинному організмі: процеси генерації і передачі сигналу збудження, скорочення, вироблення і виділення різних речовин, а саме: білків крові, ферментів травної системи, гормонів, медіаторів і ін.; процеси утворення спеціалізованих клітин і структур еритроцитів, кришталика, волосся, м'язів, кісток. Спеціалізовані функції розглядаються окремо. Тут – найзагальніші ознаки розвитку патологічного процесу, характерні для всіх клітин.

Гомеостаз, адаптація та типові форми патології клітин

Властивість типових патологічних процесів – їх необоротність. Будь-яка клітина або функціонує в межах норми (*гомеостаз*), або пристосовується до життя в умовах, що змінилися (*адаптація*), або гине при перевищенні її адаптивних можливостей (*некроз*), або дії відповідного сигналу (*апоптоз*).

Гомеостаз (гомеокінез) – динамічна рівновага в даній клітині, що забезпечує оптимальну метаболічну і інформаційну підтримку. Життя клітини в умовах гомеостазу – *постійна взаємодія з різними сигналами і факторами*.

Адаптація – пристосування у відповідь на зміни умов існування клітин (в тому числі на вплив фактора, що ушкоджує).

Якщо ступінь пошкодження виходить за межі адаптивних можливостей, процес стає незворотним (приклади – некроз, апоптоз, дисплазія, пухлинний ріст).

Типові форми патології клітин: дистрофії, дисплазії, метаплазія, гіпотрофія (атрофія), гіпертрофія, а також некроз і патологічні форми апоптозу.

Дистрофії – порушення обміну речовин, що супроводжуються розладом функцій клітин. Основним критерієм класифікації клітинних дистрофій є переважне порушення метаболізму окремих класів речовин. У зв'язку з цим критерієм розрізняють білкові дистрофії, жирові дистрофії, пігментні дистрофії, вуглеводні і мінеральні дистрофії.

Дисплазії – виникнення атипових клітин зі стійкими змінами їх структури, метаболізму та функції (клітинний атипізм). Для дисплазій характерно поява ознак клітинного атипізму при збереженій структурі та архітектурі тканини. Дисплазії передують пухлинному росту (**передпухлинні стани**).

Метаплазія – заміщення клітин, властивих даному органу, нормальними клітинами іншого типу. Приклади: 1) хронічні запальні захворювання легень, дефіцит вітаміну А, паління призводять до появи серед клітин миготливого епітелію бронхів острівців багат шарового плоского епітелію; 2) в результаті закидання (рефлюксу) кислого вмісту шлунка багат шаровий плоский епітелій слизової оболонки стравоходу заміщається одношаровим епітелієм, характерним для тонкої кишки (стравохід Баррета).

Гіпотрофія і атрофія. Гіпотрофія характеризується зменшенням розмірів і маси клітини, крайнім ступенем чого є атрофія. Гіпотрофія і атрофія зазвичай поєднуються зі зменшенням кількості клітин – гіпоплазією. Це призводить до зменшення об'єму органу, витончення шкіри та слизових оболонок. Приклад: зменшення маси і числа клітин в ішемізованій тканині або органі.

Гіпертрофія. Для гіпертрофії характерно збільшення розмірів і маси клітини. Нерідко це супроводжується збільшенням числа клітин (гіперплазією). Виділяють фізіологічну і патологічну гіпертрофію.

Загибель клітини – незворотне припинення життєдіяльності. Відбувається або внаслідок генетично програмованого процесу (**апоптоз**), або в результаті летального пошкодження (**некроз**).

Некроз (від грец. *necros*– мертвий) – патологічна загибель клітин в результаті дії на них пошкоджуючих факторів. Некроз є завершальним етапом клітинних дистрофій або наслідком прямої дії на клітину факторів значної (руйнуючої) сили.

Апоптоз (від грец. *apoptosis*– опадання листя) – програмована загибель клітини. У цьому принципова відмінність апоптозу від некрозу. Апоптоз є компонентом багатьох фізіологічних процесів, а також спостерігається при адаптації клітини до факторів середовища. Біологічна роль апоптозу полягає в підтримці рівноваги між процесами проліферації і загибелі клітин. Апоптоз – енергозалежний процес. Порушення або блокада апоптозу може стати причиною патології (зростання пухлин, реакцій імунної аутоагресії, імунодефіцитів і ін.). **Приклади апоптозу:**

- **Запрограмована загибель клітин** в ході ембріонального розвитку, гістогенезу і морфогенезу органів. Приклад: загибель нейробластів (від 25 до 75 %) на певних етапах розвитку мозку.

- **Смерть клітин**, які виконали свою функцію (наприклад, імунокомпетентних клітин після закінчення імунної відповіді або еозинофілів після дегрануляції).

- **Ліквідація аутоагресивних Т-лімфоцитів** на певних етапах розвитку тимуса або після завершення імунної відповіді.

- **Старіння** супроводжується гормонозалежною інволюцією і апоптозом клітин ендометрія, атрезією фолікулів яєчників у жінок в менопаузі, а також – тканини простати і яєчок у літніх чоловіків.

- **Трансфекція**– впровадження в клітину фрагмента нуклеїнової кислоти вірусу (при вірусному гепатиті, міокардиті, енцефаліті, СНІД) нерідко викликає її апоптоз.

- **Пухлинний ріст** закономірно супроводжується апоптозом великого числа трансформованих клітин.

Пошкодження. Фактори, що ушкоджують

Пошкодження клітини– це типовий патологічний процес, який полягає в порушенні внутрішньоклітинного гомеостазу і який призводить до порушення структурної цілісності клітини і її функціональних можливостей.

Ефект ушкоджуючого фактора може бути оборотним або необоротним.

Природа ушкоджуючого фактора: фізична, хімічна, біологічна (включаючи соціальну).

Генез. За походженням фактори, що ушкоджують поділяють на екзогенні та ендогенні (рис. 2, стор. 16).

Екзогенні фактори (діють на клітину ззовні):

- *фізичні впливи* (механічні, термічні, променеві, електричний струм);

- *хімічні агенти* (кислоти, луги, етанол, сильні окислювачі);

- *інфекційні фактори* (віруси, бактерії, ендо- та екзотоксини мікроорганізмів і ін.).

Ендогенні агенти (утворюються і діють всередині клітини):

- *фізичні* (надлишок вільних радикалів; коливання осмотичного тиску);

- *хімічні* (накопичення або дефіцит іонів H^+ , K^+ , Ca^{2+} , кисню, вуглекислого газу, перекисних сполук, метаболітів та ін.);

- *біологічні агенти* (білки, лізосомальні ферменти, метаболіти, Ig, цитотоксичні фактори; дефіцит або надлишок гормонів, ферментів, простагландинів).

Ефекти ушкоджуючих факторів досягаються *прямо* (первинні фактори пошкодження вище перераховані) або *опосередковано* (внаслідок первинних порушень – вторинні фактори ушкодження).

Механізми пошкодження клітин

До найбільш важливих механізмів клітинної альтерації відносяться:

- розлади енергетичного забезпечення клітини;
- пошкодження мембран і ферментів;
- активація вільнорадикальних і перекисних процесів;
- дисбаланс іонів і води;
- порушення в геномі або експресії генів.

1) Розлади енергозабезпечення клітини можуть відбуватися на етапах ресинтезу, транспорту та утилізації енергії АТФ (рис.8).

Головна причина – гіпоксія (недостатнє постачання клітинам O_2 і порушення біологічного окислення).

Ресинтез АТФ порушується в результаті дефіциту кисню і субстратів метаболізму, зниження активності ферментів тканинного дихання і гліколізу, а також пошкодження і руйнування мітохондрій (в яких здійснюються реакції циклу Кребса, які пов'язані з фосфорилуванням АДФ, перенесенням електронів до молекулярного O_2).

Транспорт енергії. Енергія макроергічних зв'язків АТФ надходить до ефекторних структур (міофібрили, іонні насоси та ін.) за допомогою АДФ-АТФ-транслокази і КФК. При пошкодженні цих ферментів або мембран клітин порушується функція ефекторних структур.

Утилізація енергії може бути порушена переважно за рахунок зменшення активності АТФаз (Na^+K^+ -АТФаза плазмолемі, протонна і калієва АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза і ін.), КФК, аденіннуклеотидтрансферази.



Рис. 8. Роль дефіциту АТФ в ушкодженні клітини

2) Пошкодження клітинних мембран відбувається за рахунок активції гідролаз. Під впливом патогенних факторів активність мембранозв'язаних, вільних (солюбілізованих) і лізосомальних ліпаз, фосфоліпаз і протеаз може значно збільшитися (наприклад, при гіпоксії і ацидозі). В результаті фосфоліпіди і білки мембран піддаються гідролізу, що супроводжується значним підвищенням проникності мембран (рис. 9).

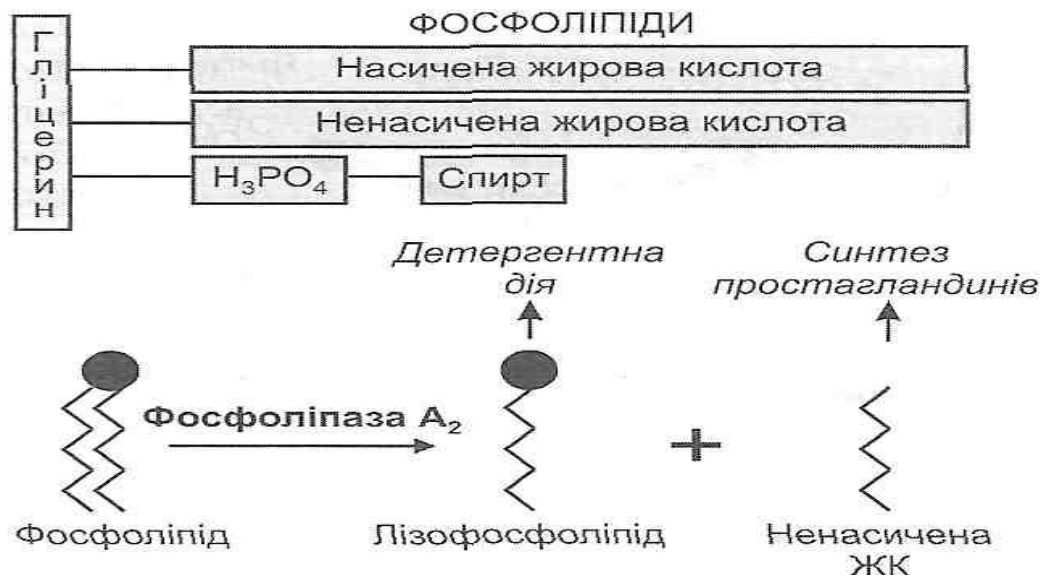


Рис. 9. Утворення лізофосфоліпідів (цит. по О. В. Атаман, 2010)

У патогенезі ушкодження клітини велике значення має надмірна активація ФЛА₂, яка здійснює гідролітичне відщеплення ненасичених жирних кислот від молекул фосфоліпідів мембран. В результаті утворюються лізофосфоліпіди, молекули яких мають лише один жирнокислотний «хвіст»

Вони є сильними детергентами і мають здатність до міцелоутворення. З детергентними властивостями лізофосфоліпідів і пов'язане ушкодження клітинних мембран в умовах активації ФЛА₂ спричиненої, часто високими концентраціями Ca²⁺ в цитоплазмі (рис. 10).

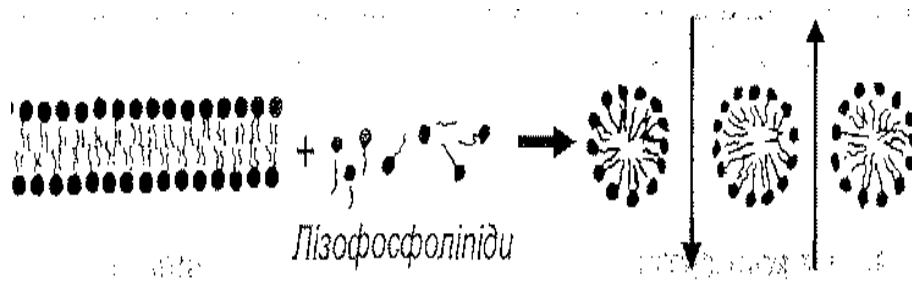


Рис. 10. Підвищення проникності клітинних мембран внаслідок детергентної дії лізофосфоліпідів (цит. по О. В. Атаман, 2010)

3) Вільнорадикальні і перекисні реакції– в нормі це необхідна ланка транспорту електронів, синтезу простагландинів і лейкотрієнів, фагоцитозу, метаболізму катехоламінів та ін. Увільнорадикальні реакції залучаються білки, нуклеїнові кислоти і, особливо, ліпіди, враховуючи наявність великої їх кількості в мембранах клітин. При дії патогенних факторів генерація вільних радикалів (ВР) і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) значно зростає, що підсилює ушкодження клітин.

Етапи ПОЛ: 1) утворення активних форм кисню (АФК) (рис. 11);

2) генерація вільних радикалів органічних і неорганічних речовин;

3) продукція перекисів і гідроперекисів ліпідів.

АФК – це вільні радикали. Теорія ВР сформульована ще в 20-му столітті Харманом і Еммануелем. Хімічної особливістю ВР є наявність неспареного електрона на молекулярній або атомній орбіті, або іншими словами – вільна валентність. Неспареним вважається

електрон, що займає в єдиному числі молекулярну або атомну орбіталь. Наявність неспареного електрона зумовлює високу хімічну активність ВР. Для утворення пари молекула прагне приєднати додатковий електрон з сусідніх молекул, що визначає окисні властивості радикалів.

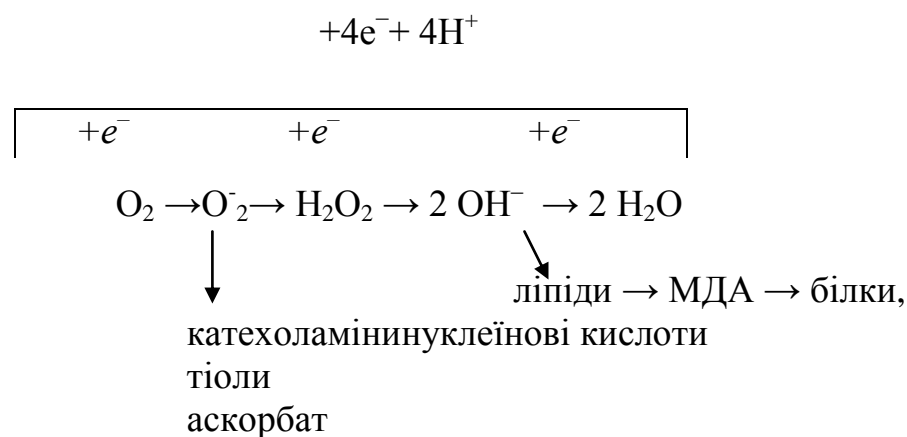


Рис. 11. Механізми утворення АФК

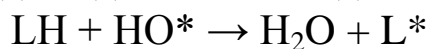
супероксидний радикал ($O_2^{-\bullet}$), пероксид водню (H_2O_2) і гідроксильний радикал (OH^{\bullet}).

Крім чотирьохелектронного відновлення молекули O_2 на компонентах дихального ланцюга мітохондрій в аеробних клітинах відбувається неповне одно-, дво- або трьохелектронне відновлення з утворенням супероксиданіон-радикала, перекису водню і гідроксил-радикала, відповідно.

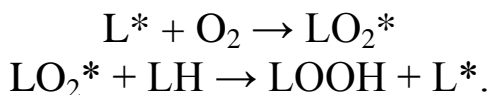
Супероксиданіон-радикал утворюється в результаті приєднання одного електрона до молекули кисню. Серед його мішеней невеликі органічні молекули – катехоламіни, низькомолекулярні тіюли, аскорбат. У нормі супероксиданіон-радикал за участю супероксиддисмутази перетворюється в H_2O_2 , яка розкладається за участю захисних ферментів пероксидаз, найбільшою активністю серед яких володіють каталаза і глутатіонпероксидаза

АФК ініціюють вільнорадикальні ланцюгові реакції, які призводять до пошкодження ліпідів. Найбільш чутливі до дії АФК полієнові жирні кислоти, які в основному локалізовані в фосфоліпідах мембран. Легке окислення ліпідів обумовлено наявністю ненасичених зв'язків в молекулах жирних кислот. В результаті утворюються перекиси, тому таке окислення ліпідів називається перекисним (ПОЛ).

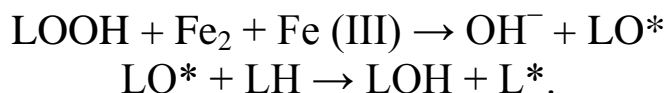
Треба відзначити, що в основі ПОЛ лежать ланцюгові радикальні процеси. Спочатку відбувається атака поряд розташованих подвійних зв'язків ненасичених жирних кислот з боку HO^* і HO_2^* , що призводить до появи **ліпідних радикалів**:



Ліпідний радикал може реагувати з O_2 з утворенням **перекисного радикала**, який, в свою чергу, взаємодіє з новими молекулами ненасичених жирних кислот і призводить до появи **гідроперекисей ліпідів**:



При взаємодії з комплексами заліза гідроперекиси ліпідів перетворюються в активні радикали, що продовжують ланцюг окислення ліпідів:



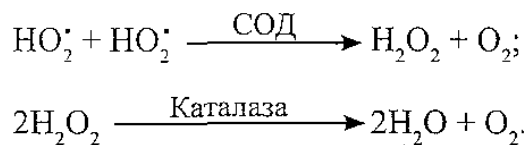
В процесі ПОЛ порушується активність мембранних ферментів, відбувається утворення «зшивок» міжмолекулами білків і фосфоліпідів, окислення сульфгідрильних груп активних центрів ферментів і їх необоротна інактивація.

Зоглядунате, що в ході багатьох біохімічних реакцій, які відбуваються в умовах норми, утворюється невелика кількість ВР, в клітині існує постійна активація ПОЛ. Однак в природних умовах цього не відбувається, оскільки клітина має механізми антиоксидантного захисту, завдяки яким досягається інактивація ВР, обмеження і гальмування ПОЛ.

Антиоксидантні системи клітини

I. Ферментативні антиоксидантні системи:

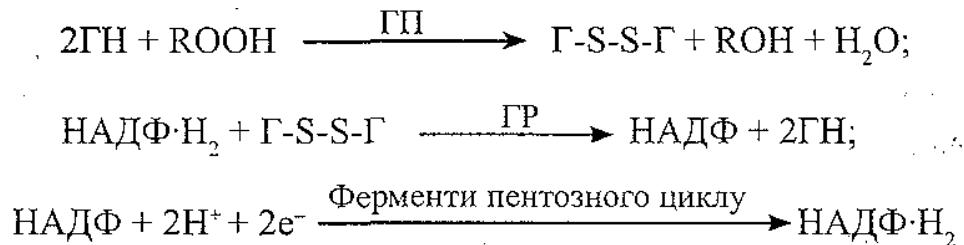
1. *Супероксиддисмутаза*. Компоненти: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза. Призначення: інактивація супероксидних радикалів (O_2^- , HO_2):



Причини порушень: порушення синтезу ферментів, дефіцит міді та заліза.

2. *Глутатіонова.* Компоненти: глутатіон (Г), глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР), НАДФ-Н₂.

Призначення: інактивація і руйнування гідропероксидів ліпідів:



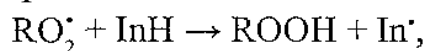
Причини порушень: порушення синтезу ферментів, дефіцит селену, порушення пентозного циклу (зменшення утворення НАДФН₂).

II. Неферментативні антиоксиданти:

1. "Справжні" антиоксиданти.

Компоненти: токофероли, убіхінон, нафтохінони, флавоноїди, стероїдні гормони, біогенні аміни.

Призначення: інактивація вільних радикалів жирних кислот:



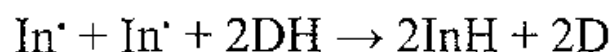
де In – антиоксидант; In' – вільний радикал цього антиоксиданту з низькою реакційною здатністю.

Причини порушень: гіповітаміноз Е, порушення регенерації "справжніх" антиоксидантів.

2. Допоміжні антиоксиданти.

Компоненти: аскорбінова кислота, сполуки які містять сірку, глутатіон, цистин, цистеїн.

Призначення: регенерація "справжніх" антиоксидантів:



де DH – відновлена, D – окислена форма допоміжного антиоксиданту.

Причини порушень: гіповітаміноз С, порушення пентозного циклу, дефіцит сполук які містять сірку.

Узгоджена робота цих компонентів антиоксидантного захисту підтримує на постійному рівні, як утворення, так і дезактивацію вільних радикалів.

Активація ПОЛ відбувається:

1) при надмірному утворенні первинних ВР (АФК при ультрафіолетовому і іонізуючому випромінюванні, гіпероксії, отруєнні чотирихлористим вуглецем, гіпервітамінозі D і ін.);

2) при порушенні функціонування антиоксидантних систем (недостатність ферментів супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази; дефіцит міді, заліза, селену; гіповітаміноз E, C; порушення пентозного циклу).

4) Дисбаланс іонів і води

Внутрішньоклітинна рідина містить приблизно 65 % всієї води організму і характеризується низькими концентраціями Na^+ (10 ммоль/л), Cl^- (5 ммоль/л), HCO_3^- (10 ммоль/л), але високою концентрацією K^+ (150 ммоль/л) і PO_4^{3-} (150 ммоль/л). Низька концентрація Na^+ і висока концентрація K^+ обумовлені роботою Na^+ , K^+ -АТФази, що видаляє Na^+ з клітин в обмін на K^+ .

Наприклад: при концентрації NaCl 154 ммоль/л об'єм клітин такий же, як і в плазмі крові (ізотонічний розчин NaCl). При збільшенні концентрації NaCl (гіпертонічний розчин NaCl) вода виходить з еритроцитів, і вони зморщуються. При зменшенні концентрації NaCl (гіпотонічний розчин NaCl) вода надходить в еритроцити, вони набухають. При гіпотонічному розчині, \approx в 1,4 рази нижче значень ізотонічного розчину, відбувається руйнування мембрани.

Клітинний дисбаланс іонів і води розвивається слідом за розладами енергетичного забезпечення і пошкодження мембран, порушення систем транспорту іонів Na - K - Ca насосів. Розлади Na - K -насоса можуть бути обумовлені дефіцитом АТФ в клітині, збільшенням вмісту холестерину в ліпідному бішарі мембрани (атеросклероз), дією специфічних інгібіторів Na^+ , K^+ -АТФ-ази (строфантин).

До проявів іонного і водного дисбалансу відносяться:

- зміна співвідношення окремих іонів в цитоплазмі;
- гіпергідратація клітин;
- гіпогідратація клітин;
- порушення електрогенеза.

Зміни іонного складу обумовлені ушкодженнями мембранних АТФаз і дефектами мембран. Так, внаслідок порушення роботи Na^+ , K^+ -АТФ-ази відбувається накопичення в цитоплазмі надлишку Na^+ і втрата клітиною K^+ . Зрушення вмісту іонів Na^+ і K^+ викликають втрату клітиною електричного мембранного потенціалу, набряк клітини, осмотичне розтягнення клітинних мембран і підвищення її проникності.

Пошкодження клітини може бути обумовлено стійким підвищенням концентрації іонів Ca^{2+} в цитоплазмі. Це може бути результатом надмірного надходження іонів Ca^{2+} в цитоплазму або в результаті порушення механізму їх видалення.

Внутрішньоклітинний ацидоз викликається надлишковим надходженням іонів H^+ в клітину із зовнішнього середовища, надмірним утворенням кислих продуктів в самій клітині при активації гліколізу (молочна кислота), порушеннях циклу Кребса (ді-і трикарбонових кислот), при недостатності буферних систем клітини, порушенні виведення іонів H^+ .

Внутрішньоклітинний ацидоз призводить до зміни конформації молекул білків, підвищення проникності мембран і до активації лізосомальних гідролітичних ферментів.

Гіпергідратація. Основна причина гіпергідратації пошкоджених клітин – підвищення вмісту Na^+ , а також органічних речовин, що супроводжується збільшенням в них осмотичного тиску і набуханням клітин. Це поєднується з розтягуванням і мікророзривами мембран. Така картина спостерігається, наприклад, при осмотичному гемолізі еритроцитів. Гіпогідратація клітин спостерігається, наприклад, при лихоманці, гіпертермії, інфекційних захворюваннях (холері, черевному тифі, дизентерії). Ці стани ведуть до втрати організмом води, що супроводжується виходом з клітин рідини, а також органічних і неорганічних водорозчинних сполук.

Порушення електрогенеза пов'язано з існуванням на мембранах різниці потенціалів. Зміни характеристик мембранного потенціалу мають істотне значення, оскільки вони нерідко є одним з факторів ушкодження клітин. Прикладом можуть служити зміни ЕКГ при пошкодженні клітин міокарда, електроенцефалограми при патології нейронів головного мозку, електроміограми при змінах в м'язових клітинах.

5) Генетичні порушення

Зміни в геномі і експресії генів – суттєвий фактор пошкодження клітини. До таких порушень відносяться мутації, дерепресії і репресії генів, трансфекції, порушення мітозу.

- **Мутації** (так, мутація гена інсуліну призводить до розвитку цукрового діабету).

- **Дерепресія** патогенного гена (дерепресія онкогена супроводжується трансформацією нормальної клітини в пухлинну).

- **Репресія** життєво важливого гена (придушення експресії гена фенілаланін 4-монооксигенази обумовлює гіперфенілаланінемія і розвиток олігофренії).

- **Трансфекція** (впровадження в геном чужорідної ДНК). Наприклад, трансфекція ДНК вірусу імунодефіциту призводить до виникнення СНІДу.

- **Порушення мітозу** (так, ділення ядер еритрокаріоцитів без поділу цитоплазми спостерігається при мегалобластних анеміях) і мейозу (порушення розбіжності статевих хромосом веде до формування хромосомних хвороб).

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Надайте характеристику типовим формам ушкодження клітини
2. Які ви знаєте види загибелі клітин?
3. Назвіть за походженням фактори ушкодження клітини
4. Які існують розлади енергетичного забезпечення клітини
5. Опишіть механізм пошкодження клітинних мембран
6. Надайте характеристику етапам утворення активних форм кисню та перекисного окиснення ліпідів
7. З яких ланок складено антиоксидантна система клітини?
8. Назвіть основні ферментативні та неферментативні антиоксиданти
9. Які є види дисбалансу іонів і води?
10. Які існують види генетичного порушення?

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ НА ТЕМУ

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ КРОВІ.

ЗМІНИ ЗАГАЛЬНОГО ОБ'ЄМУ КРОВІ

План

1. Патофізіологія об'єму крові і гематокриту.
2. Причини і прояви розвитку поліцитемічної та олігоцитемічної нормоволемії.
3. Патологічні зміни об'єму крові: гіперволемія (нормо-, оліго-, поліцитемічна).
4. Патологічна зміна об'єму крові: гіповолемія (нормо-, оліго-, поліцитемічна).
5. Адаптаційні механізми організму при крововтратах..

До системи крові відносять органи кровотворення (гемопоезу) і периферичну кров (як її циркулюючу, так і депоновану в органах і тканинах фракції).

Кров – внутрішнє середовище організму і одна з його інтегруючих систем. У зв'язку з цим різні відхилення в стані організму призводять до змін в системі крові, і навпаки. Саме тому при оцінці стану здоров'я або нездоров'я людини ретельно досліджують параметри, що характеризують кров (гематологічні показники).

Численні форми патології і зміни в системі крові розглядають в рамках декількох типових форм патології: реактивних змін об'єму крові і гематокриту (Ht), еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, а також гемостазу.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ОБ'ЄМУ КРОВІ І ГЕМАТОКРИТУ

Загальний об'єм крові становить 6-8 % від маси тіла, так у дорослого чоловіка становить близько 5 л. При цьому 3,5-4 л циркулює в судинному руслі і порожнинах серця (циркулююча фракція крові), а 1,5-2 л депоновано в судинах органів черевної порожнини, легень, підшкірної клітковини і інших тканин (депонована фракція).

Формені елементи складають 36-48% від загального об'єму крові.

Гематокрит (Ht, або гематокритне число) – відношення об'єму

формених елементів крові до об'єму плазми – в нормі дорівнює у чоловіків 0,41 – 0,50, у жінок 0,36 – 0,44.

Порушення об'єму крові

При різних патологічних процесах, хворобах і хворобливих станах може змінюватися як загальний об'єм крові, так і співвідношення між її форменими елементами і плазмою (Ht). Виділяють три групи типових форм порушень: нормоволемії, гіповолемії, гіперволемії (табл.1).

Таблиця 1. Типові форми змін загального об'єму і/або співвідношення формених елементів і плазми крові

Типові форми	Ht(гематокритне число)
Нормоволемії: олігоцитемічна поліцитемічна	знижено збільшено
Гіперволемії: нормоцитемічна (проста) олігоцитемічна поліцитемічна	не змінено знижено збільшено
Гіповолемії: нормоцитемічна (проста) олігоцитемічна поліцитемічна	не змінено знижено збільшено

1. НОРМОВОЛЕМІЇ

Нормоволемії – стани, що характеризуються нормальним загальним об'ємом крові, що поєднується зі зниженим або збільшеним Ht. Розрізняють олігоцитемічні і поліцитемічні нормоволемії.

Олігоцитемічна нормоволемія – стан, що характеризується нормальним загальним об'ємом крові при зменшенні кількості її формених елементів (головним чином еритроцитів), що супроводжується падінням величини Ht нижче норми.

Основні причини олігоцитемічної нормоволемії:

- Масований гемоліз еритроцитів (наприклад, при утворенні анти-еритроцитарних антитіл, дії гемолітичних речовин – зміїної отрути, сполук свинцю, миш'яку, фенілгідразину і ін.).

- Тривале і виражене пригнічення гемопоезу, головним чином еритропоезу (наприклад при апластичній анемії).
- Стан після гострої значної крововтрати. При цьому загальний об'єм крові порівняно швидко нормалізується в результаті транспорту рідини з тканин в судинне русло, а число формених елементів крові залишається ще зниженим.

Прояви олігоцитемічної нормоволемії:

Анемія і як наслідок – гемічна гіпоксія.Тромбоцитопенія (при крововтраті або реакціях імунної аутоагресії щодо тромбоцитів).Зниження згортання крові у поєднанні з геморагічним синдромом.Лейкопенія, яка обумовлює зниження протиінфекційної резистентності організму.Зменшення в'язкості крові. Спостерігається в умовах відновлення об'єму рідкої частини крові при значному зменшенні числа її формених елементів (наприклад, на етапі гідремічної компенсації при гострій крововтраті).

Поліцитемічна нормоволемія - стан, що характеризується нормальним загальним об'ємом крові при збільшенні числа її формених елементів, що супроводжується збільшенням Ht вище норми.

Основні причини поліцитемічної нормоволемії:

- інфузії пацієнтам фракцій формених елементів крові (еритроцитарної, лейкоцитарної або тромбоцитарної маси),
- хронічна гіпоксія (викликає еритроцитоз внаслідок активації еритропоезу),
- еритремії.

Прояви поліцитемічної нормоволемії:

збільшення показника в'язкості крові, розвиток тромботичного синдрому, порушення мікрогемодинаміки (уповільнення току крові в мікросудинах, стаз), які обумовлюють зниження транскапілярного обміну в тканинах, а також артеріальна гіпертензія (наприклад в результаті збільшення серцевого викиду).

2. ГІПЕРВОЛЕМІЇ

Гіперволемії – стани, що характеризуються збільшенням загального об'єму крові і зазвичай зміною Ht. Розрізняють нормоцитемічну, олігоцитемічну і поліцитемічну гіперволемії.

Нормоцитемічна гіперволемія (проста)– стан, що виявляється еквівалентним збільшенням об'єму формених елементів і рідкої

частини ОЦК, Ht залишається в межах норми.

Основні причини простої гіперволемії:

- переливання великого об'єму крові,
- гострі гіпоксичні стани, що супроводжуються викидом крові з депо,
- значне фізичне навантаження, що призводить до гіпоксії.

Прояви нормоцитемічної гіперволемії:

Збільшення об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, тонуусу резистивних судин і внаслідок цього підвищення артеріального тиску.

Олігоцитемічна гіперволемія (гідремія, гемодилуція) – стан, що характеризується збільшенням загального об'єму крові внаслідок зростання її рідкої частини. Показник Ht при цьому нижче норми.

Основні причини олігоцитемічної гіперволемії:

- Надмірне надходження в організм рідини за патологічної спраги (наприклад, у пацієнтів з ЦД).
- Введення в судинне русло великої кількості плазмозамінників чи плазми крові.
- Зниження виведення рідини з організму в результаті недостатності екскреторної функції нирок (наприклад, при нирковій недостатності),
- Гіперпродукція АДГ.
- Гіперосмоляльність плазми крові.

Прояви олігоцитемічної гіперволемії:

Збільшення об'єму циркулюючої крові і внаслідок компенсаторне збільшення серцевого викиду, підвищення артеріального тиску. Збільшення часу згортання крові, зменшення її в'язкості.

Поліцитемічна гіперволемія – стан, що виявляється збільшенням загального об'єму крові внаслідок переважного підвищення числа її формених елементів. У зв'язку з цим Ht перевищує верхню межу норми.

Основні причини поліцитемічної гіперволемії:

1. Поліцитемії (еритроцитоз) – група патологічних станів, що характеризуються збільшенням числа еритроцитів (незалежно від числа лейкоцитів, тромбоцитів).

Справжня поліцитемія (хвороба *Вакеза*) – хронічний лейкоз з ураженням на рівні клітини попередника мієлопоєзу з характерною

для пухлини необмеженою проліферацією цієї клітини, що зберігла здатність диференціюватися по чотирьом паросткам, переважно по червоному. Еритремія супроводжується значним еритроцитозом і як наслідок - підвищеним Ht.

2. Хронічна гіпоксія будь-якого типу (гемічна, дихальна, циркуляторна, тканинна та ін.). Поліцитемія при цьому відображає гіперрегенераторний стан кісткового мозку, який супроводжується підвищеною проліферацією клітин крові, головним чином еритроцитів, і викидом їх в судинне русло. Поліцитемічна гіперволемія виявляється при хронічній недостатності кровообігу, альвеолярній гіповентиляції, зниженні кисневої ємності крові і ефективності біологічного окиснення, при екзогенній (нормо-і гіпобаричній) гіпоксії.

Прояви поліцитемічної гіперволемії:

Для гіперволемії характерні збільшення серцевого викиду, що є результатом компенсаторної гіперфункції серця в зв'язку зі збільшенням об'єму крові. Однак при декомпенсації серця і розвитку його недостатності серцевий викид, як правило, знижується. Характерним є підвищення артеріального тиску, що обумовлене збільшенням серцевого викиду, а також ОЦК і тону су резистивних судин.

Для істинної поліцитемії характерні також істотне збільшення в'язкості крові, агрегація і аглютинація формених елементів крові, дисеміноване тромбоутворення, розлади мікроциркуляції.

3. ГІПОВОЛЕМІЇ

Гіповолемії – стани, що характеризуються зменшенням загального об'єму крові і, як правило, порушенням співвідношення її формених елементів і плазми. Розрізняють нормоцитемічну, олігоцитемічну і поліцитемічну гіповолемію.

Нормоцитемічна гіповолемія – стан, що виявляється зменшенням загального об'єму крові при збереженні Ht в межах норми.

Основні причини нормоцитемічної гіповолемії:

- гостра крововтрата,
- шоківі стани,
- вазодилатаційний колапс.

У двох останніх випадках нормоцитемічна гіповолемія розвивається в результаті депонування великого об'єму крові в

венозних (ємнісних) судинах і значного зниження в зв'язку з цим ОЦК.

Прояви нормоцитемічної гіповолемії:

Олігоцитемічна гіповолемія - стан, що виявляється зменшенням загального об'єму крові із зниженням Ht.

Основні причини олігоцитемічної гіповолемії:

- еритропенії в результаті масованого гемолізу еритроцитів (дія отрути змій, окислювачів та ін.)
- опіки великої поверхні тіла (коли гемоліз поєднується з втратою організмом рідкої частини крові в зв'язку з плазморагією),
- пригнічення еритропоезу (наприклад, при апластичному або арегнераторному станах).

Прояви олігоцитемічної гіповолемії:

Зниження показника кисневої ємності крові (в результаті еритропенії). Ознаки гіпоксії (наприклад, зниження вмісту кисню в крові, ацидоз, зменшення pO_2 венозної крові і ін.). Розлади органотканинного кровообігу і мікрогемодиркуляції різного ступеня, обумовлені, крім інших факторів, зменшенням ОЦК.

Поліцитемічна гіповолемія - це стан, при якому зниження загального об'єму крові в організмі обумовлено в основному зменшенням об'єму плазми. Показник Ht при цьому стані вище діапазону норми.

Основні причини поліцитемічної гіповолемії:

- Стани, що викликають підвищену втрату організмом рідини: **часта блювота** (наприклад, у вагітних або в результаті екзогенної інтоксикації), **тривала діарея** (наприклад, при порушенні мембранного травлення, кишкових токсикоінфекціях), **поліурія** (наприклад, при нирковій недостатності), підвищеному і **тривалому потовиділенні** (наприклад, в умовах жаркого клімату або в гарячих цехах на виробництві) і **великі опіки** шкіри (що супроводжуються плазморагією).
- Стани, що перешкоджають достатньому надходженню рідини в організм (водне «голодування»): відсутність питної води та неможливість пиття води (наприклад, в результаті спазму мускулатури при правці або сказі).

Прояви поліцитемічної гіповолемії:

Порушення органотканинної мікрогемодинаміки у зв'язку з гіповолемією і поліцитемією. Підвищення в'язкості крові, агрегація формених елементів крові в мікросудинах органів і тканин і дисемінований мікротромбоз. Ознаки основної патології, що викликає поліцитемічна гіповолемія (наприклад, шоку, нецукрового діабету, ниркової недостатності, опікової хвороби та ін.).

Адаптаційні механізми організму при крововтратах

На початковому етапі крововтрати у різній мірі знижується об'єм циркулюючої крові (ОЦК) при збереженні нормального H_t , тобто розвивається нормоцитемічна гіповолемія (рис. 12). Внаслідок цього зменшується приток венозної крові до серця, його ударний та хвилинний викид. Це у своє чергу обумовлює різке зниження артеріального тиску (АТ) і внаслідок – перфузійний тиск у судинах органів і тканин. Це призводить до зменшення транспорту кисню і субстратів метаболізму з крові до клітин та у зворотньому напрямку – вуглекислого газу і продуктів обміну речовин.

Розвивається капіляротрофічна недостатність, інтоксикація організму продуктами порушеного метаболізму, гіпоксія. Це у свою чергу викликає порушення енергетичного забезпечення клітин і пластичних процесів в них, порушується функція органів і тканин.

Все це суттєво впливає на життєдіяльність організму в цілому. При крайньому ступеню порушень розвивається постреморагічний шок.

Порушення системної гемодинаміки і зниження інтенсивності біологічного окиснення у клітинах обумовлюють включення або активацію адаптаційних механізмів (рис. 12).

До основних адаптивних механізмів компенсації крововтрат відносять:

- Активацію загортальної системи крові і процесу тромбоутворення.
- Реакції серцево-судинної компенсації крововтрати (гідремічна компенсація), звуження просвіту резистивних судин, викид крові з депо, підвищення серцевого викиду, підтримка ОЦК на максимально можливому рівні (надходження рідини з інтерстицію і тока лімфи).
- Відновлення білкового складу крові (синтез у печінці) – реакція білкової компенсації крововтрати.

- Відновлення дефіциту формених елементів крові внаслідок активації гемопоезу – клітинна, кістковомозкова компенсація.
- Активація механізмів швидкої і довготривалої адаптації до гіпоксії.

Багато з цих процесів відбувається паралельно, одночасно, посилюючи один одного.

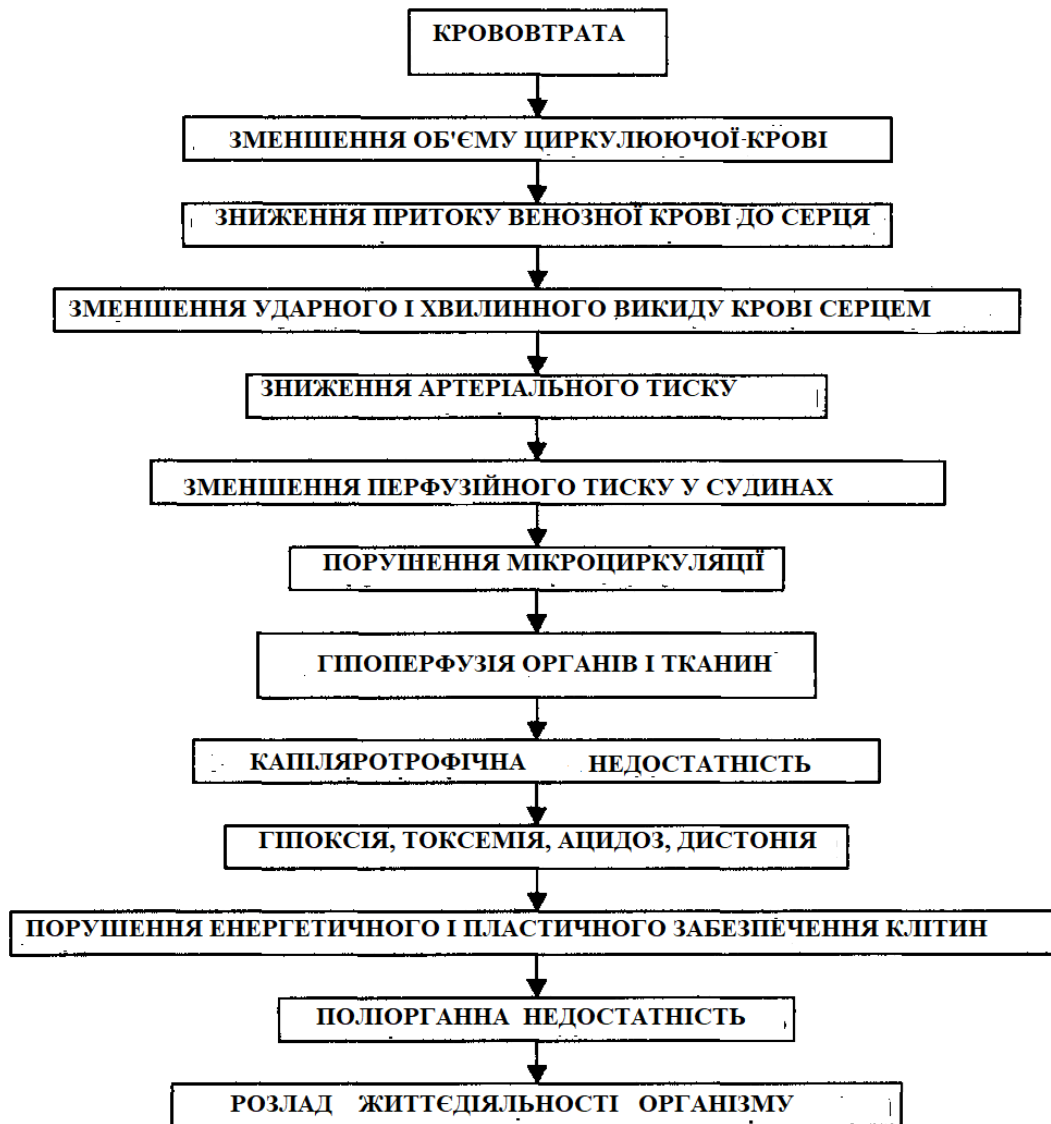


Рис. 12. Основні ланцюги патогенезу постгеморагічних станів (цит. за Б. Ф. Літвицьким, 2003)

Серцево-судинна компенсація розпочинається одразу від початку крововтрати. Вона полягає у *стимуляції роботи серця* (збільшення ЧСС і підвищення ударного викиду в умовах циркуляторної і гемічної гіпоксії) і *зміні тону і просвіту артерій*

(феномен «централізація кровотока»): судини мозку розширюються, а об'єм кровотоку в них практично не змінюється. Відбувається за рахунок утворення факторів з судиннорозширюючими властивостями: кінінів, оксид азоту, аденозину. Відбуваються зміни властивостей клітин судин, накопичення іонів водню, вихід з клітин іонів калію, збільшення вмісту натрію і кальцію. Все призводить до зниження тонуусу стінок артеріол і підтримці кровопостачання серця і мозку. Артеріальні судини підшкірної клітковини, шкіри, м'язів, органів черевної порожнини, нирок звужуються і кровоток значно знижується. На етапі серцево-судинної компенсації зберігається нормоцитемічна гіповолемія.

Гідремічна компенсація відбувається за рахунок надходження рідини з тканин у судинне русло. Гіповолемія стимулює секрецію АДГ (вазопресин) завдяки барорецепторам каротидної зони. АДГ посилює реабсорбцію води з просвіту збиральних трубочок у міжклітинний простір. АДГ свужує міждолькові артерії і приносні артеріоли нефронів, що зменшує клубочкову фільтрацію. АДГ посилює кровопостачання клітин юктагломерулярного апарату. Це приводить до збільшення секреції реніну, а тому і утворення ангіотензину II. Останній обумовлює підвищення тонуусу стінок артеріол, стимуляцію вивільнення катехоламінів і активацію секреції альдостерона. Альдостерон активує реабсорбцію натрію з первинної сечі у кров. Це стимулює вивільнення АДГ, який збільшує ток рідини у судинне русло, відновлюючи ОЦК.

Під час гідремічної компенсації (2-3-тя доба після крововтрати) спостерігається олігоцитемічна гіпо- або нормоволемія.

Білкова компенсація відбувається завдяки активації синтезу протеїнів в печінці і виявляється через декілька годин після крововтрати. Признаки підвищеного синтезу білків реєструється протягом 1,5 - 3 тижнів і більше в залежності від інтенсивності крововтрати. В печінці синтезуються прокоагулянти у поєднанні з активацією реакцій гомеостазу. Це сприяє збільшенню гомеостатичного потенціалу, тромбуванню дефекта судинного русла і зниженню інтенсивності або зупинці кровотечі.

Клітинна (кістковомозкова) компенсація. Гіпоксія має змішаний характер: гемічна, циркуляторна, дихальна (обумовлена зменшенням величини легеневої перфузії). Завдяки фізико-хімічним змінам у тканинах і біологічних рідинах (збільшення вмісту іонів водню, натрію, продуктів гідролізу АТФ та ін.) відбуваються

стимуляція синтезу речовин, що активують проліферацію гемопоетичних клітин кісткового мозку та лімфоїдної тканини. Ведуча роль належить еритропоетину.

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Охарактеризуйте відмінності фракцій крові.
2. Дайте визначення гематокриту і вкажіть фактори, що впливають на його показник.
3. Визначте причини та прояви нормоволемії (полі- та олігоцитемічної).
4. Охарактеризуйте причини та прояви гіперволемії (нормо-, полі- та олігоцитемічної).
5. Поясніть особливості стану організму за розвитку нормоволемії (нормо-, полі- та олігоцитемічної).
6. Назвіть основні ланцюги патогенезу постгеморагічних змін організму.
7. У чому проявляються адаптаційні зміни при крововтратах.
8. Надайте характеристику серцево-судинній компенсації при крововтратах.
9. Визначте значення гідремічної компенсації при крововтратах.
10. Охарактеризуйте значення та термін білкової та клітинної компенсації.

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ НА ТЕМУ ПОРУШЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ

План

1. Характеристика фаз згортання крові.
2. Механізм розвитку уповільнення згортальної функції крові.
3. Механізм розвитку прискорення згортання крові.
4. Швидкість осідання еритроцитів та її залежність від чинників.
5. Осмотична резистентність еритроцитів та її зміни.
6. Порушення білкового складу крові (гіпо-, гіпер та парапротеїнемія).

1. Характеристика фаз згортання крові

Здатність крові згортатися є біологічно захисним механізмом, що охороняє організм від крововтрат при різних ушкодженнях. Поряд зі згортаючими факторами в крові містяться антизгортальні речовини, що забезпечують рідкий стан крові і розчинення вже утвореного фібрину.

Процес згортання крові здійснюється в 3 фази і являє собою ферментативну аутокаталітичну реакцію, попередні продукти якої каталізують подальший перебіг реакції до утворення фібринового згустку.

Перша фаза – утворення активного тромбoplastину (за термінологією Шмідта – тромбокінази). Розрізняють плазмовий (кров'яний) і тканинний тромбoplastин.

Тканинний тромбoplastин бере участь у зовнішній (швидкій) системі згортання. Зовнішня система включається при пошкодженнях кровоносних судин, пораненнях, травмах. З пошкоджених клітин і тканин вивільняється готовий тканинний тромбoplastин, який активується проконвертином (VII фактор). Процес згортання крові у зовнішній системі йде 30-40 с.

Плазмовий тромбoplastин бере участь у внутрішній (сповільненій) системі згортання. Тут згортання крові йде набагато повільніше (5-8 хв) у зв'язку зі складністю процесу утворення плазмового тромбoplastину. Пусковим механізмом його утворення є

активація фактора XII при його контакті зі зміненою внутрішньою стінкою судини (уповільнення кровотоку, стаз, запалення).

У наступних реакціях, активуються фактори XI, IX і т.д., здійснюється аутокаталітична реакція, що переходить у 2-гу фазу згортання.

Друга фаза – утворення тромбіну з протромбіну під впливом активного тромбoplastину та іонів кальцію (2- 5с).

Третя фаза – утворення фібрину з фібриногену під впливом тромбіну (3-5 с). Спочатку утворюється фібрин-мономер (розчинний у сечовині фібрин). Потім відбуваються полімеризація і формування нерозчинного фібрину.

Фібрин-стабілізуючий фактор XIII (ФСФ) забезпечує міцність і нерозчинність фібринових тяжів. На цьому закінчується процес гемокоагуляції. Надалі під впливом ретрактозиму тромбоцитів здійснюється ретракція згустку.

Утворившийся фібрин піддається асептичному розчиненню за участю ферментів фібринолітичної системи. За Бюркером час згортання крові людини становить в середньому 5-6 хв (початок утворення перших ниток фібрину).

У фізіологічних умовах згортальні і антизгортальні компоненти крові знаходяться у динамічній рівновазі, яка регулюється нейроендокринними механізмами. При різних захворюваннях порушується процес взаємодії між згортальними і антизгортальними факторами, між згортанням і фібринолітичною системою крові. Ці порушення можуть призвести до уповільнення згортання крові і кровоточивості (геморагічний діатез) або до прискорення згортання і тромбоутворення.

Механізм розвитку уповільнення згортальної функції крові. Основними механізмами, що відіграють роль в уповільненні згортання крові, є: 1) нестача одного або декількох факторів згортання-прокоагулянтів (плазмових і пластинкових); 2) надлишок антикоагулянтів (гепарин, антитромбін і ін.); 3) активація фібринолітичної системи. При порушенні згортання крові можливі тривалі кровотечі та крововиливи в органи (геморагічний синдром, геморагічний діатез). Нижче наводяться деякі причини, що сприяють кровоточивості.

Гемofilія. Це спадкове захворювання, зчеплене зі статевою X-хромосою. Гемofilія А обумовлена дефіцитом VIII фактора (антигемofilного глобуліну). Порушується перша фаза згортання

(утворення тромбопластину) і весь процес згортання крові (рис. 13, табл. 2).

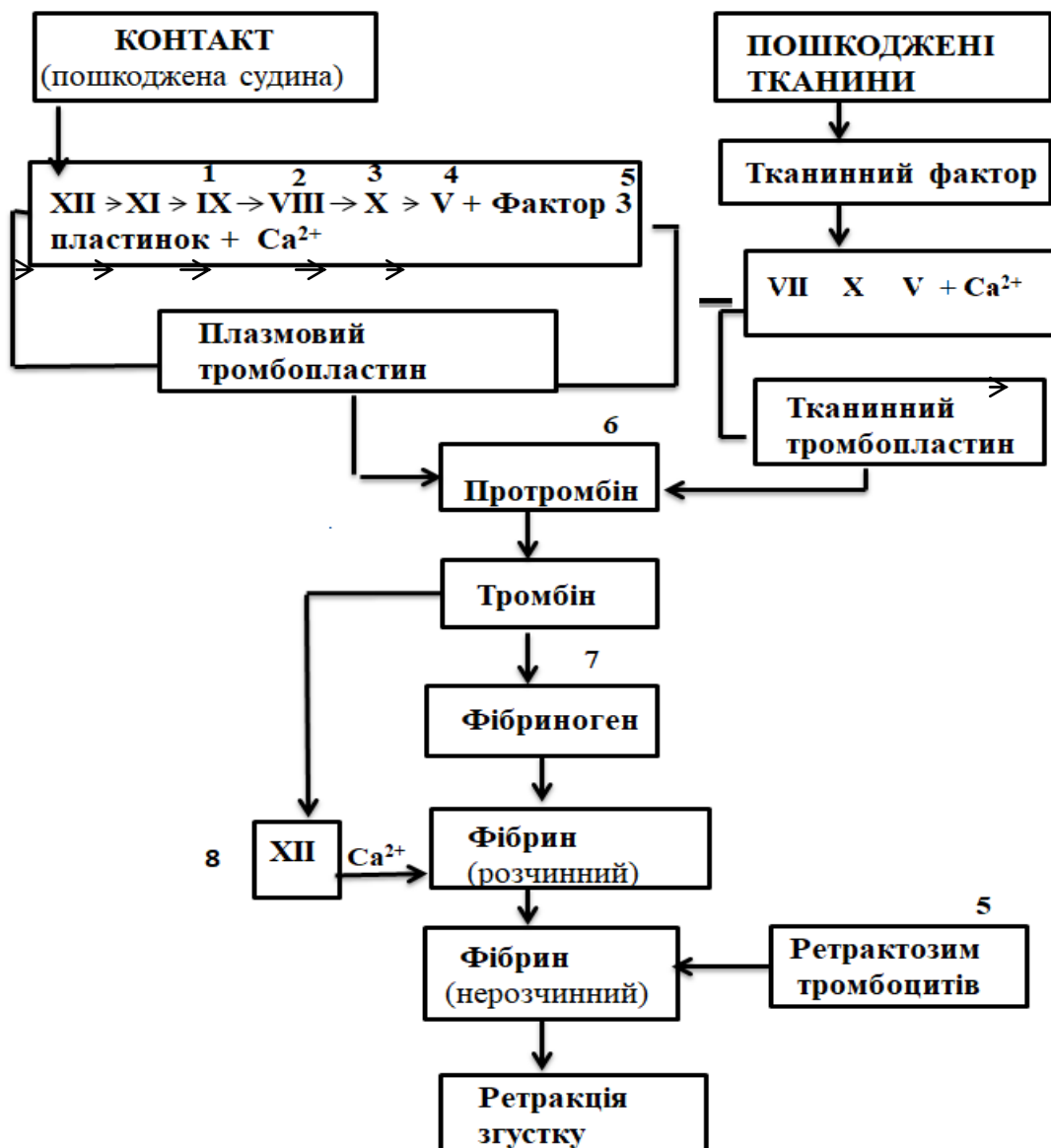


Рис. 13. Схема порушення згортання крові

1 – гемофілія В; 2 – гемофілія А; 3 – гемофілія С; 4 – Парагемофілія; 5 – тромбоцитопенія; 6 – протромбінемія; 7 – гіпофібриногенемія; 8 – дефіцит фібринстабілізуючого фактора [цит. за Б. Ф.Літвицьким, 2003].

Після незначних травм (екстракція зуба, поріз при голінні і ін.) кров не згортається протягом тривалого часу. Гемофілічні кровотечі виникають при падінні рівня антигемофільного глобуліну нижче 30% норми. Рідше зустрічається гемофілія В, пов'язана з недостатністю фактора ІХ (фактор Крістмаса) і гемофілія С внаслідок

дефіциту фактора X. Описані випадки гемофілії без обтяженої спадковості

Таблиця 2. Приклади уповільнення згортання крові

Фактор	Механізм
Гемофілія А	Дефіцит фактора VIII (антигемофільного глобуліну)
Зменшення кількості тромбоцитів (хвороба Верльгофа, променева хвороба, алергічна тромбоцитопенія)	Нестача тромбоцитарних факторів згортання і ретрактозиму
Дифузні пошкодження паренхіми печінки (гепатити, цироз, отруєння фосфором і ін.)	Недостатня кількість протромбіну, проконвертину, фібриногену
Гіпо- і авітаміноз К, механічна жовтяниця	Зменшення протромбіну
Передозування гепарину	Інактивація протромбіну, тромбіну, плазмового тромбопластину
Передозування дикумарину	Гальмування синтезу протромбіну, проконвертину
Анафілактичний і пептоний шок	Збільшене надходження в кров гепарину і антитромбіну
Великі пошкодження тканин, акушерська патологія, операція на легенях, матці, передміхуровій залозі	Надмірне надходження в кров тканинних активаторів, інтенсивний фібриноліз і зменшення рівня фібриногену

Тромбоцитопенія. Вона виникає або внаслідок зменшення продукції тромбоцитів в кістковому мозку або внаслідок руйнування їх протитромбоцитарними антитілами. Утворення тромбоцитів зменшується при гіпо-, апластичних станах кісткового мозку, при лейкозі, променевій хворобі, симптомокомплексі Верльгофа. Для останнього характерна наявність в крові гігантських, функціонально неповноцінних тромбоцитів (порушується їх визрівання і відшнуровування від мегакаріоцитів). Падіння кількості тромбоцитів нижче критичного рівня (менше $30-50 \times 10^3$ в 1 мкл) супроводжується спонтанними кровотечами (з носа, ясен, матки, кишечника), крововиливами в шкірні покриви і інші органи.

Геморагічний синдром обумовлений, тим, що при тромбоцитопенії підвищується проникність капілярів і падає їх тонус внаслідок нестачі серотоніну. Порушується згортання крові через відсутність тромбоцитарних факторів згортання і сповільнюється

ретракція згустку за рахунок дефіциту ретрактозиму. Тривалість кровотечі по Дуке подовжується до 10 хв і більше (в нормі вона становить 2-3 хв).

Схильність до кровоточивості відзначається і в тих випадках, коли в крові циркулюють якісно неповноцінні тромбоцити за нормальної їх кількості. Сюди відносяться спадкові тромбастенії. Неповноцінність тромбоцитів обумовлена дефектом їх ферментів або порушенням вивільнення з тромбоцитів внутрішньопластинчастих факторів. При цьому тромбоцити втрачають здатність прилипати до поверхні (адгезія) і прилипати один до одного (агрегація). При зниженні адгезивності і агрегації тромбоцитів виникає тривала кровотеча з пошкодженої судини, так як порушується утворення гемостатичного тромбу.

Г і п о п р о т р о м б і н е м і я. Синтез протромбіну знижується, при дифузних ураженнях печінки і авітамінозі К. Порушуються 2-а і 3-я фази згортання крові, можливі спонтанні кровотечі.

Гіпо- і афібриногенемія характеризується порушенням третьої фази згортання крові – фази утворення фібрину. Причинами гіпофібриногенемії є: 1) недостатній синтез фібриногену в печінці; 2) зміна структури молекули фібриногену (дісфібриногенемія); 3) інтенсивний фібриноліз при активації фібринолітичної системи,

Дісфібриногенемія характеризується порушенням процесу полімеризації фібрину, він не утворює характерну сітку, кров погано згортається. Таке явище може спостерігатися при інфекційних захворюваннях, інтоксикаціях, променевому ураженні.

Найбільш виражене і стрімке падіння рівня фібриногену в крові пов'язано з посиленням його розпадом під впливом протеолітичного ферменту, плазміну (фібринолізину). У крові міститься його попередник – плазіноген, який активується тканинними та іншими активаторами.

При оперативних втручаннях і великих пошкодженнях тканин (особливо легень, матки, передміхурової залози) звільняються тканинні активатори, що призводить до надмірного утворення плазміну. Плазмін оказує протеолітичну дію на фібриноген, фібрин та інші фактори згортання. Руйнування цих компонентів супроводжується різким падінням рівня фібриногену в крові (нижче 1 г/л) і кровотечею, яка може стати смертельною.

Механізм розвитку прискорення згортання крові. Прискорення згортання крові залежить від; 1) збільшення в крові

концентрації прокоагулянтів (тромбопластин, тромбін та ін.); 2) падіння активності природних антикоагулянтів (гепарин, антитромбін та ін.); 3) гальмування процесу фібринолізу; 4) збільшення кількості тромбоцитів (еритремія).

У механізмі скорочення часу згортання крові найбільше значення має прискорення I-шої фази згортання - фази утворення тромбопластину. Прискорене його утворення призводить до більшого перетворення протромбіну у тромбін, який є активатором безлічі факторів згортання (табл. 3).

Швидке введення в кровотік тромбопластину і тромбіну викликає у експериментальних тварин масивне внутрішньосудинне згортання крові з летальним результатом. Збільшення вмісту тромбіну в кількості, здатній викликати внутрішньосудинне згортання крові у людини, явище патологічне і можливо лише в разі одномоментного надходження в кров значної кількості тромбопластину (травма, операція з великим пошкодженням тканин, відшарування плаценти, шок різної етіології). При цьому згортання крові може статися в судинах, віддалених від поверхні рани.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (синдром ДВС) супроводжується значним витрачанням факторів коагуляції з наступним їх дефіцитом. Виникають кровотечі і крововиливи («коагулопатія використання»).

Важливою причиною прискорення часу згортання крові є недолік природних антикоагулянтів (гепарин, антитромбін, а також пригнічення процесу фібринолізу). Пригнічення фібринолізу виявлено у робітників гарячих цехів і на тютюновому виробництві. Фібриноліз гальмується при алкогольній інтоксикації. Тимчасове прискорення згортання крові відзначається при порушенні симпатoadреналової системи (біль, страх, операційна травма, стресові стани). Викликане різними причинами внутрішньосудинне згортання крові, навіть масивне, не завжди веде до утворення тромбів. Гіперкоагуляція в здоровому організмі компенсується активацією кінінової системи і фібринолізу. Зазначені взаємовідносини порушуються при ряді захворювань і при патологічних станах.

Таблиця 3. Приклади прискорення згортання крові

Фактор	Механізм
Пошкодження судинної стінки	Активація XII фактора згортання крові
Значні запалення, поранення, післяопераційний період, опіки, крововтрата	Надмірне утворення тромбопластину
Порушення ліпідного обміну (атеросклероз, ожиріння)	Зниження рівня вільного гепарину і прискорення утворення тромбопластину і тромбіну. гальмування фібринолізу
Надмірне введення вітаміну К	Гіперпротромбінемія, посилення утворення тромбіну

Передтромботичний стан. Передумовою виникнення передтромботичного стану є поєднання прискорення часу згортання крові і пригнічення фібринолізу. Такий стан розвивається у хворих на атеросклероз, гіпертонічну хворобу, ревматизм, а також при порушенні ліпідного обміну і розвитку ожиріння. Стійкість до тромбозу знижується з віком.

Порушення ліпідного обміну, характерні для атеросклерозу і гіпертонічної хвороби) спричинені накопиченням в крові великої кількості загальних ліпідів, холестерину і ліпопротеїнів. Фермент ліпопротеїнова ліпаза (ЛПЛ), яка є необхідною для їх розщеплення, активується гепарином. Тому, велика кількість ліпідів в крові призводить до виснаження запасів гепарину. З дефіцитом цього антикоагулянту прискорюється згортання крові і гальмується фібриноліз. поряд з цим ускладнюється розчинення утворених тромбів. Таке порушення призводить до множинного тромбоутворення і тромбоемболічних ускладнень.

2. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та її залежність від чинників

Визначенням швидкості осідання еритроцитів широко користуються в клініці з діагностичною метою. У нормі ШОЕ становить в середньому 4-10 мм/год (у новонароджених 2 мм/год). Величина ШОЕ змінюється при багатьох захворюваннях і залежить від наступних чинників:

Від кількісного і якісного складу білків плазми крові. Наприклад, при запальних процесах і деяких інфекційних

захворюваннях збільшується в крові вміст великодисперсних білків (глобулінів і фібриногену), що веде до прискорення ШОЕ.

У нормальному середовищі негативно заряджені еритроцити взаємно відштовхуються. Слабо заряджені великодисперсні білки, адсорбуючись на еритроцитах, зменшують поверхневий заряд, еритроцити починають зближуватися і швидше осідають.

Від в'язкості крові і кількості еритроцитів. Прискорення ШОЕ відзначається при зменшенні в'язкості крові (гідремія) і зниженні числа еритроцитів (анемія). Зі збільшенням в'язкості крові (зневоднення) і кількості еритроцитів (еритремія) ШОЕ сповільнюється.

Від вмісту холестерину і лецитину в крові. Відмічено, що холестерин прискорює ШОЕ, так як адсорбується на еритроцитах. Лецитин сповільнює ШОЕ.

Від зміни відносної щільності еритроцитів. Наприклад, при введенні в кров гіпертонічного розчину еритроцити втрачають воду, зморщуються, їх відносна щільність збільшується, ШОЕ прискорюється. При гіперкапнії (асфіксія, серцева декомпенсація) еритроцити, навпаки, вбирають воду, їх відносна щільність зменшується, ШОЕ сповільнюється.

У фізіологічних умовах ШОЕ прискорюється при інтенсивній фізичній роботі, у другій половині вагітності.

3. Осмотична резистентність еритроцитів та її зміни

Осмотичною резистентністю еритроцитів називають стійкість їх в гіпотонічних розчинах. Мінімальну осмотичну резистентність визначають за гіпотонічним розчином хлористого натрію такої концентрації, при якій гемолізуються тільки найменш стійкі еритроцити (в нормі 0,44-0,46% розчину NaCl). Максимальна осмотична резистентність відповідає розчину хлористого натрію, в якому повністю гемолізуються всі еритроцити (в нормі 0,32-0,28 % розчину NaCl). За певних умов відмічається зміна осмотичної резистентності еритроцитів, механізм цих змін надано у таблиці 4.

Осмотична стійкість еритроцитів залежить від ступеня їх зрілості, форми і від зміни складу плазми. Форма еритроцитів характеризується співвідношенням між його товщиною і діаметром. Це співвідношення називається індексом сферичності і відповідає в нормі 0,27-0,28.

У фізіологічному розчині (0,85 % NaCl) еритроцити зберігають свій об'єм, а в гіпертонічному розчині втрачають воду, зморщуються. У гіпотонічному розчині вони поглинають воду, їх об'єм збільшується до певного «критичного» рівня, підвищення якого супроводжується гемолізом, виходом гемоглобіну в кров. Якщо об'єм еритроцитів у фізіологічному розчині прийняти за 100%, то критичний об'єм еритроцитів людини складе 146%, кролика – 137%, вівці – 126%.

Таблиця 4. Зміни осмотичної резистентності еритроцитів

Збільшення		Зменшення	
Причини	Механізм зміни	Причини	Механізм зміни
Механічна жовтяниця. Артеріосклероз	Адсорбція холестерину на еритроцитах	Серцева недостатність	Гіперкапнія, набухання еритроцитів
Рак шлунка та інших органів. Амілоїдоз	Адсорбція продуктів білкового розпаду на еритроцитах	Спадкова сфероцитарная гемолітична анемія	Кулясті еритроцити з високим індексом сферичності
Крововтрата	Поява в крові незрілих еритроцитів з малим індексом сферичності	Старіння еритроцитів	Придбання сфероїдної форми, збільшення проникності оболонки

Індекс сферичності може значно перевищувати норму, наприклад при спадковій сфероцитарній анемії, коли успадковуються кулясті еритроцити. При цьому захворюванні відзначається різке зниження осмотичної стійкості еритроцитів, мінімальна резистентність їх дорівнює 0,6 – 0,7% NaCl. Сферичної форминабувають еритроцити, які завершують життєвий цикл. Більш осмотично стійкими є еритроцити, що надійшли в кровотік з кісткового мозку, особливо менш зрілі клітини (ретикулоцити, поліхроматофіли), які мають сплюснену дископодібну форму і малий індекс сферичності.

4. Порушення білкового складу крові

Гіпопротеїнемія – зменшення загальної кількості білка в крові, що виникає головним чином за рахунок зменшення альбумінів.

До патогенетичних факторів розвитку гіпопротеїнемії відносяться: розрідження крові, порушення синтезу білків крові; вихід сироваткових білків з кровоносного русла без подальшого повернення в судини.

До чинників, що викликають порушення синтезу білків крові в організмі, належать: голодування, порушення засвоєння харчових білків, порушення функції печінки (продукує білки), авітамінози, виснаження організму внаслідок тривалої інтоксикації або злоякісних новоутворень та ін.). При захворюваннях печінки (гепатити, цироз) знижується вміст в плазмі крові альбуміну, фібриногену, протромбіну. Зустрічаються спадкові дефекти синтезу тих чи інших білкових фракцій крові: афібриногенемія і агаммаглобулінемія. Недостатність синтезу гамма-глобуліну пов'язана з повною відсутністю плазматичних клітин у всіх тканинах і значним зменшенням кількості лімфоцитів в лімфатичних вузлах.

Основними наслідками гіпо- або агаммаглобулінемії є зниження імунітету через порушення продукування антитіл (гамма-глобулінів), відсутність реакції на гомологічні трансплантати (не утворюються антитіла до чужорідної тканини і можливе її приживлення).

При дефіциті гаптоглобіна, білка з фракції альфа-глобулінів, порушується зв'язування і транспорт гемоглобіну, який вивільняється при фізіологічному гемолізі еритроцитів, і гемоглобін втрачається з сечею. Зниження синтезу антигемофільного глобуліну з фракції бетта2-глобулінів призводить до кровоточивості.

При нестачі трансферину, що відноситься до бета1 глобулінів, порушується перенесення заліза.

Вихід білків з кровоносного русла спостерігається при: а) крововтратах, пораненнях, значних крововиливах; б) плазмовтратах, зокрема при опіках; в) підвищенні проникності стінки капілярів, наприклад при запаленні і венозному застої.

При значних запальних процесах падає в крові вміст альбумінів внаслідок їх виходу з судин в інтерстиціальний простір. Велика кількість альбумінів виявляється також в асцитній рідині при портальній гіпертонії і серцевій недостатності.

Гіпоальбумінемія може виникати при порушенні процесів реабсорбції білка в нирках. Зі зменшенням вмісту альбумінів падає онкотичний тиск крові, що призводить до виникнення набряків.

При абсолютному зниженні кількості альбуміну в крові порушується зв'язування і транспорт катіонів кальцію, магнію), гормонів (тироксину), білірубіну та інших речовин, що супроводжується рядом функціональних розладів.

Гіперпротеїнемія – збільшення вмісту білків в крові. Найчастіше розвивається відносна гіперпротеїнемія внаслідок згущення крові. Абсолютна гіперпротеїнемія, як правило, пов'язана з гіперглобулінемією. Наприклад, збільшення вмісту гамма-глобулінів характерно для інфекційних захворювань, коли відбувається інтенсивна продукція антитіл. Гіпергаммаглобулінемія може виникати як компенсаторна реакція на нестачу в крові альбумінів, наприклад при хронічних захворюваннях печінки (цироз).

Переважання глобулінів над альбумінами змінює альбумін-глобуліновий коефіцієнт у бік його зменшення (в нормі 2-2,5).

Парапротеїнемія – поява в крові незвичайних білків.

Приклад парапротеїнемії – поява ненормальних гаммаглобулінів при γ -мієломі (плазмоцитомі). Це різновид лейкозів. Загальна кількість білка в крові збільшується до 12-15% за рахунок патологічних імуноглобулінів, що продукуються пухлинними клонами плазматичних клітин. Плазматичні клітини у великій кількості з'являються в крові, складаючи до 60% і більше від загального числа лейкоцитів. Патологічний мієломний білок, не має властивості антитіл. Відкладаючись у нирковій тканині, він сприяє розвитку ниркової недостатності. При мієломі різко прискорюється ШОЕ (60-80 мм/год), внаслідок переважання глобулінів над альбумінами.

Існує рідкісне захворювання – *макроглобулінемія Вальденстрема*, викликане пухлиноподібним розростанням клітин лімфоїдного ряду і підвищеною продукцією макроглобуліну з молекулярною масою понад 1 000 000, що належить до імуноглобулінів класу М (IgM); в нормі їх є не більше 0,12 %. Підвищення вмісту цього білка до 80 % від загальної кількості в плазмі, викликає збільшення в'язкості крові, що порушує роботу серця.

До незвичайного білка з класу IgM відноситься також кріоглобулін – холододовий преципітуючий протеїн, який з'являється

при аутоімунних і злоякісних захворюваннях. При охолодженні він випадає в осад, викликаючи некроз тканин і сприяє утворенню тромбів.

При деяких патологічних процесах і захворюваннях змінюється в крові відсоткове співвідношення окремих білкових фракцій, хоча загальний вміст білка істотно не змінюється.

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Надайте характеристику складу та функції білків плазми крові.
2. У чому проявляється патогенез гомеостазу за умов порушення фізико-хімічних властивостей крові?
3. Охарактеризуйте фази згортання крові.
4. Визначте механізми порушення процесу згортання крові та фактори, що їх зумовлюють.
5. Охарактеризуйте причини, що обумовлюють зміни осмотичної резистентності мембрани еритроцитів.
6. Визначте патологічні зміни стану клітин за умов порушення їх властивостей (осмотична резистентність еритроцитів).
7. Визначте значення судинно-тромбоцитарного гомеостазу.
8. Надайте характеристику стадіям ферментативно-коагуляційного гомеостазу.
9. Охарактеризуйте зміни білкового складу плазми крові та її властивостей.
10. Які порушення обумовлені зміною складу білків у крові?

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ НА ТЕМУ ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕРИТРОЦИТІВ

План

1. Основні критерії анемії
2. Морфологічні варіанти еритроцитів.
3. Патогенетична класифікація анемії.
4. Етіологія і патогенез постгеморагічної анемії (внаслідок крововтрат).
5. Етіологія та патогенездизеритропоетичних анемії (порушення утворення еритроциту): гіпохромні, нормохромні, гіперхромні.
6. Гемолітичні анемії. Етіологія, патогенез первинних (спадкових)гемолітичних анемії: мембранопатії, ферментопатії, таласемії, гемоглобінопатії.
7. Етіологія і патогенез вторинних(надбаних) гемолітичних анемії: токсичні, імунні, механічні.

Анемія це стан, що характеризується зменшенням загального вмісту гемоглобіну і концентрації гемоглобіну в одиниці об'єму крові. В більшості випадків супроводжується еритропенією.

За критеріями ВООЗ діагностичними критеріями анемії вважаються:

у чоловіків число еритроцитів < 4,0 млн/мкл, НЬ < 130 г/л, Ht<39 %:
у жінок число еритроцитів < 3,8 млн/мкл. НЬ <120 г/л, Ht<36%.

Основні критерії анемії:

- **Гематокрит (HCT) (гематокритна величина)** – частина об'єму крові, яка припадає на еритроцити. Гематокрит відображає об'єм еритроцитів, але не враховує їх кількість (це необхідно враховувати при оцінці даного показника) і поряд з гемоглобіном і еритроцитами застосовується для оцінки еритроцитарної системи.

- **Морфологія еритроцитів.** У нормі діаметр еритроцита становить 7-8 мкм (нормоцити), мікроцити – середній діаметр менше 6,7 мкм, макроцити – діаметр більше 8,5 мкм, мегалоцити – більше 11,5 мкм.

- **Середній об'єм еритроцита (MCV)** – кількісний показник об'єму еритроцитів. У залежності від значень MCV відбувається

диференціація анемії на мікроцитарні, нормоцитарні і макроцитарні. Даний показник допомагає у визначенні причин розвитку анемії.

- **Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН)** – за клінічним значенням аналогічний кольоровому показнику. На підставі значень МСН розрізняють нормохромні, гіперхромні і гіпохромні анемії.

- **Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (МСНС)** – цей показник характеризує ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном і не залежить від об'єму еритроцитів, що дозволяє використовувати даний показник для контролю за проведенням лікування (відображає рівень гемоглобіноутворення).

- **Розподіл еритроцитів за величиною (RDW)** в аналізі крові є показник ступеня анізоцитозу, або різномірності еритроцитів за об'ємом. За допомогою нього визначають присутність в крові червоних клітин, які значно перевищують за об'ємом середнє значення і різницю між великими і маленькими клітинами.

- **Ступінь регенерації еритроцитів** визначають по кількості ретикулоцитів у периферійній крові. В нормі їх кількість становить 0,5-1,5 % (5-15 %).

- **Кількість ретикулоцитів** є показником роботи червоного паростка кісткового мозку. Збільшення кількості ретикулоцитів свідчить про напружений еритропоез (гемолітична, залізодефіцитна анемія). Зменшується кількість – при неефективному еритропоезі (апластична, цианокобаламіндефіцитна анемія, лейкози).

- **Концентрація гемоглобіну.** В залежності від рівня гемоглобіну розрізняють легку ступінь анемії (80-100 г/л), середню ступінь – (60-80 г/л), тяжку ступінь – (вміст гемоглобіну нижче 60 г/л).

За умов розвитку анемії або дії патологічних чинників розрізняють **морфологічні варіанти еритроцитів**: порушення розміру (мікроцити, макроцити, мегалоцити), порушення форми (сфероцити, дрепаноцити, овалоцити, акантоцити, шизоцити, стоматоцити), наявність включень у цитоплазмі (зернистість Шюфнера, п'ятнистість Маурера), порушення обез'ядрювання еритроциту (кільця Кебота) (рис. 14).

Морфологічні варіанти еритроцитів

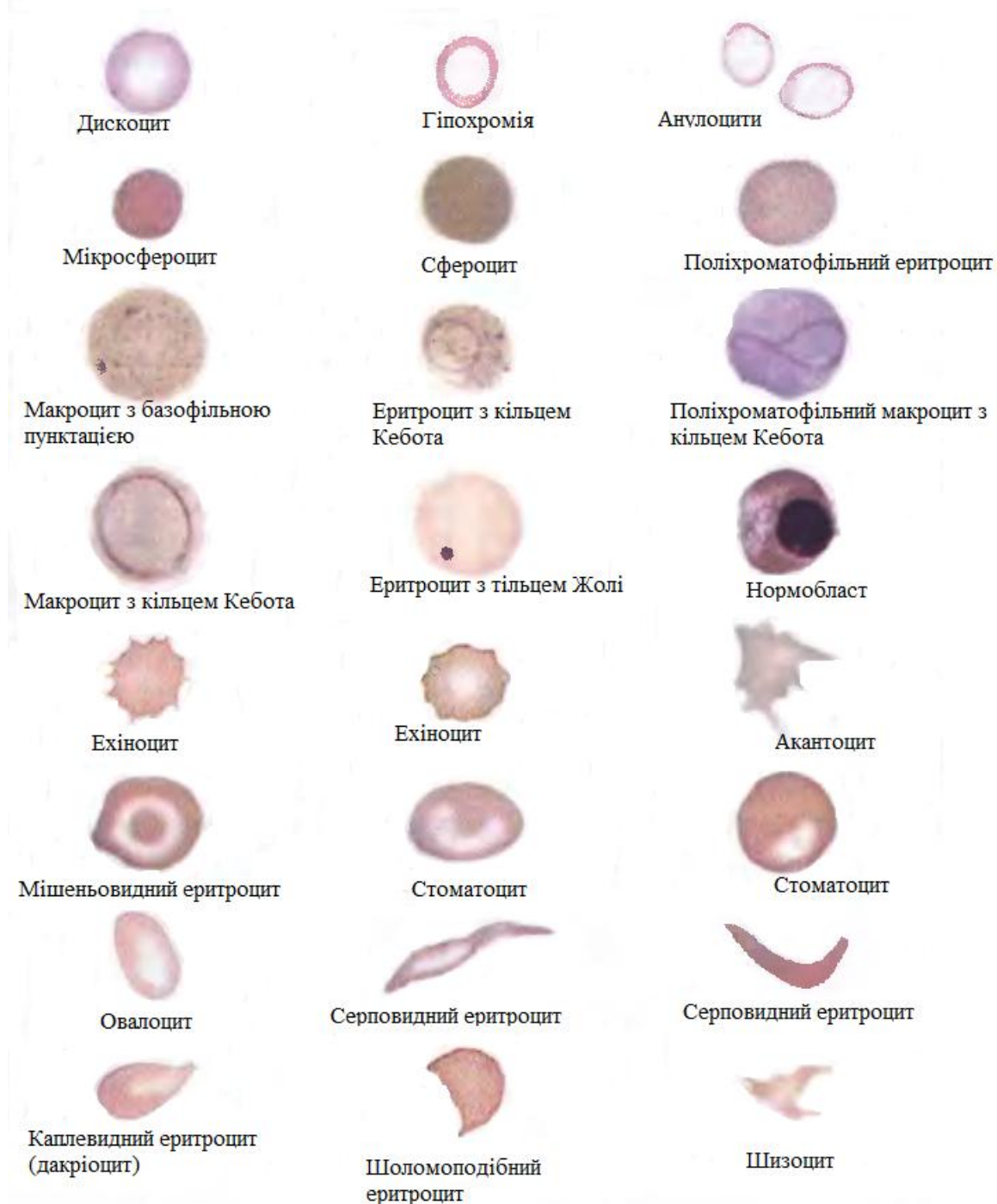


Рис. 14. Патологічні форми еритроцитів та включень у цитоплазмі [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Диференціювання анемії відбувається за такими критеріями:

Причина. Первинні (спадкові, вроджені) і вторинні (набуті) анемії.

Патогенез. Постгеморагічні (внаслідок крововтрат), гемолітичні (руйнування еритроцитів) та дизеритропоетичні (порушення утворення еритроциту).

Тип кровотворення. Нормобластні (нормоцитарні) і мегалобластні (мегалоцитарні) анемії.

Регенераторна здібність еритроїдного паростка. Регенераторні (гіперрегенераторні), гіпорегенераторні, арегенераторні, апластичні анемії.

Розмір еритроциту. Нормоцитарні, мікроцитарні, макроцитарні, мегалоцитарні анемії.

Гострота розвитку. Гострі (розвиваються впродовж декількох діб) і хронічні (спостерігаються декілька тижнів-років) анемії (рис. 15, 16).

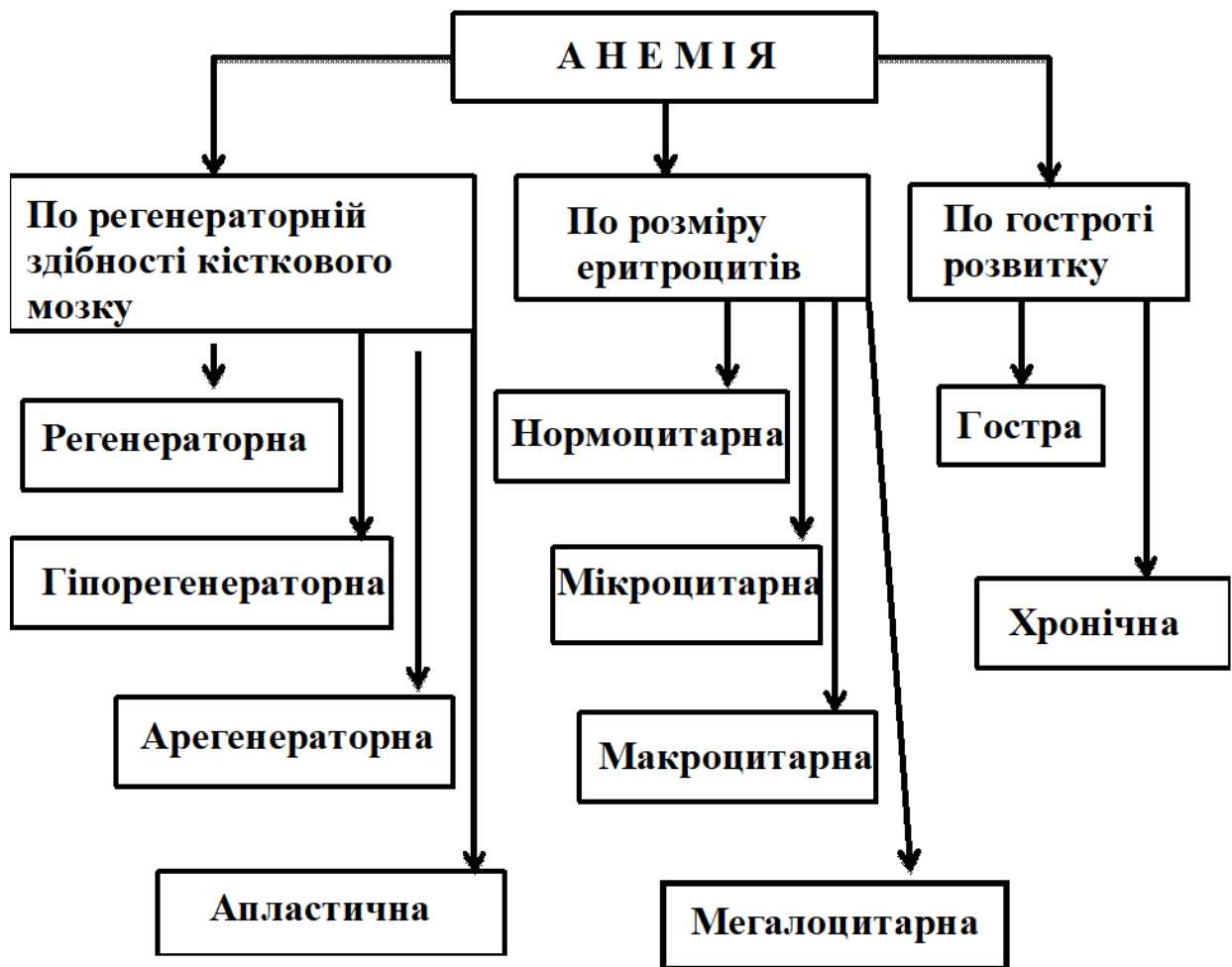


Рис.15. Диференціювання анемії за різними критеріями

Класифікація анемії по патогенезу наведена на рисунку 16.

Патогенетична класифікація анемії

I. Анемії внаслідок крововтрати:

- Гостра постгеморагічна анемія.
- Хронічна постгеморагічна анемія.

II. Анемії, обумовлені недостатністю еритропоезу (Дизеритропоетичні):

1. Гіпохромні анемії.

- Залізодефіцитна анемія.
- Анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів.

2. Нормохромні анемії:

- Анемії хронічних захворювань.
- Анемія при хронічній нирковій недостатності.
- Апластичні анемії.
- Анемії при пухлинних і метастатичних ураженнях кісткового

мозку.

3. Гіперхромні (Мегалобластні) анемії:

- Анемії, обумовлені дефіцитом вітаміну B₁₂
- Фолієводефіцитна анемія.

III. Анемії внаслідок посиленого руйнування еритроцитів (Гемолітичні анемії):

1. Анемії, обумовлені позаеритроцитарними факторами.

- імунні гемолітичні анемії:
- ізоімунні гемолітичні анемії; аутоімунні гемолітичні анемії.
- гемолітичні анемії, обумовлені механічним пошкодженням еритроцитів.

2. Анемії, обумовлені еритроцитарними факторами:

Гемолітичні анемії, пов'язані з порушенням структури мембрани еритроцитів (еритроцитопатії спадкові та набуті):

- гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури білків мембрани еритроцитів (мікросфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз);
- гемолітичні анемії, обумовлені порушенням структури ліпідів мембрани еритроцитів (акантоцитоз).

Гемолітичні анемії, обумовлені дефіцитом ферментів еритроцитів (еритроцитарні ензимопатії): пов'язані з недостатністю активності ферментів гліколізу; активністю ферментів пентозофосфатного шунта; активністю ферментів глутатіонової системи.

Гемолітичні анемії, пов'язані з порушенням синтезу глобіну (гемоглобінопатії):

- таласемії;
- гемолітичні анемії, обумовлені носієм аномальних гемоглобінів (HbS, HbC, HbD, HbE і ін.);

3. Гемолітична анемія, обумовлена соматичною мутацією клітин – попередників мієлопоєзу.

- Пароксизмальна нічна гемоглобінурія

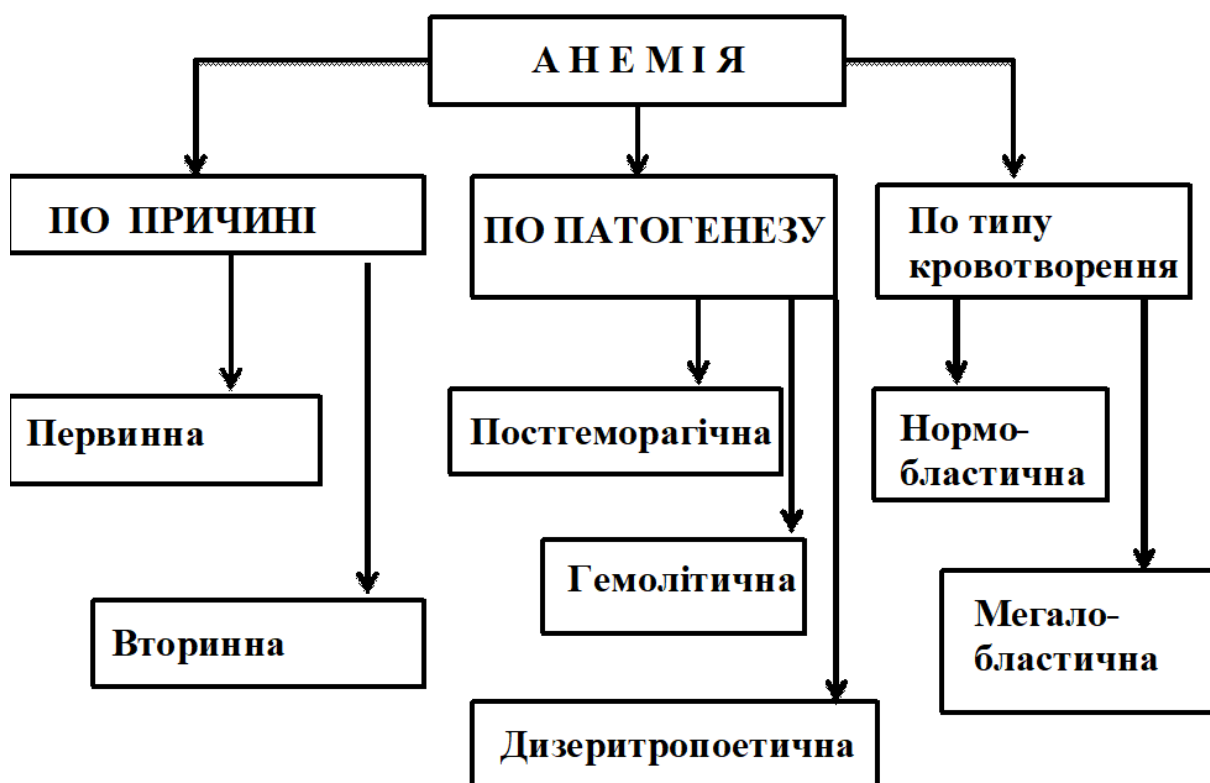


Рис.16. Диференціювання анемії за причиною, патогенезом і типом кровотворення

I. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ПОСТГЕМОРАГІЧНОЇ АНЕМІЇ (внаслідок крововтрат)

- Гостра постгеморагічна анемія.
- Хронічна постгеморагічна анемія.

Це група анемії, які розвиваються внаслідок гострої (операції, поранення та ін.) або хронічної крововтрати (гемороїдальні, маткові, виразки шлунка і кишечника та ін.).

ГОСТРА ПОСТГЕМОРАГІЧНА АНЕМІЯ – нормохромна нормоцитарна гіперрегенераторна анемія, яка виникає внаслідок

гострої крововтрати у короткий період часу. Мінімальна втрата крові, що небезпечна для людини – 500 мл. Тяжкість стану залежить від кількості втрати крові, швидкості і джерела крововтрати.

Причини: масована кровотеча з пошкоджених великих судин або порожнин серця (травми і хірургічні втручання, позаматкова вагітність, порушення гемостазу, захворювання внутрішніх органів, що супроводжується кровотечею).

Патогенез і прояви:

✓ загальні признаки анемії (тахікардія, задишка, зниження артеріального і венозного тиску, блідість шкірних покривів та слизових оболонок).

✓ Наростаюче відчуття сухості у роті – важливий признак гострої крововтрати.

У розвитку постгеморагічної анемії виділяють три стадії: початкова, компенсаторна, термінальна. ПЕРИФЕРІЙНА КРОВ.

Перша доба: нормоцитемічна гіповолемія, зниження об'єму циркулюючих еритроцитів, але гематокрит, рівень гемоглобіну і кількість еритроцитів у одиниці об'єму крові у межах норми. У початковій стадії зменшується об'єм циркулюючої крові, розвивається циркуляторна гіпоксія

✓ **2-3 доба після крововтрати:** зниження рівня гемоглобіну нижче норми, зменшення кількості еритроцитів у одиниці об'єму крові, зниження гематокриту. Відмічається тромбоцитопенія, лейкопенія. У період рефлекторно-судинної компенсації – незначне зниження, а у період гідремичної компенсації – виражена нормохромна анемія (за рахунок надходження міжклітинної рідини).

✓ **4-5 доба після крововтрати:** еритропенія, зменшення гематокриту, зниження вмісту гемоглобіну. Гіпохромія еритроцитів (колірний показник нижче 0,85) завдяки сповільненню гемоглобінізації еритроцитів. Під дією еритропоетину із кісткового мозку у периферійній крові відмічається збільшення кількості молодих клітин еритроїдного ряду: ретикулоцитів, поліхроматофільних і оксифільних еритробластів (внаслідок регенераторної функції кісткового мозку). Тромбоцитопенія і лейкопенія. Анемія набуває гіпохромного характеру. Признаками вираженої регенераторної здібності кісткового мозку є виникнення нейтрофільного лейкоцитозу із зсувом вліво. Відмічається виражений ретикулоцитоз.

ХРОНІЧНА ПОСТГЕМОРАГІЧНА АНЕМІЯ

Причини: тривалі повторні кровотечі внаслідок порушення цілісності стінок судин (інфільтрація пухлинних клітин, венозна гіперемія, виразкові процеси у ШКТ, шкірі, слизових оболонках), ендокринопатій (дисгормональній аменореї), розлади гемостазу (порушення судинного, тромбоцитарного або коагуляційного механізму у пацієнтів з геморагічними діатезами).

Патогенез і прояви є результат наростаючого дефіциту заліза в організмі. Тому відносяться до залізодефіцитної анемії.

II. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ДИЗЕРИТРОПОЕТИЧНИХ АНЕМІЙ (гіпохромні, нормохромні, гіперхромні)

2.1. Гіпохромні анемії

Метаболізм заліза. Обмін заліза. У дорослої здорової людини в середньому міститься близько 3 – 4 г заліза (40 – 50 мг Fe/кг маси тіла). Близько 60 % (2,4 г) всього заліза знаходиться в гемоглобіні, а приблизно 30 % заліза входить до складу феритину – **депо заліза**. Депо заліза – величина непостійна і визначається різницею між надійшовшим і виділеним з організму залізом. Близько 9% заліза знаходиться в міоглобіні, білку який переносить кисень в м'язах. Приблизно 1% заліза входить до складу ферментів, таких як цитохроми, каталази, пероксидази та ін. Все залізо, що вивільняється при розпаді гемоглобіну та інших залізовмісних білків, знову утилізується. Тому його метаболізм в організмі дуже динамічний.

Всмоктування заліза. Здатність організму виводити залізо строго обмежена. Таким чином, процес всмоктування заліза є основним в підтримці гомеостазу заліза.

В цілому, тільки мала частина заліза, що міститься в продуктах, абсорбується. Кальцій пригнічує абсорбцію як гемового, так і негемового заліза. Найбільш ймовірно, що даний ефект здійснюється на загальному транспортному етапі в клітинах кишечника.

Залізо всмоктується як у вигляді гема (10% поглиненого заліза), і у негемовій (9%) формі за допомогою ворсинок верхньої частини тонкого кишечника. Збалансована щоденна дієта містить близько 5-10 мг заліза (гемового і негемового), але всмоктується лише 1-2 мг. **Гемове залізо** міститься лише в невеликій частині харчового раціону (м'ясні продукти). Воно дуже добре всмоктується (на 20-30 %) як залізопорфіриновий комплекс за допомогою спеціальних рецепторів. Не піддається впливу різних чинників в просвіті кишечника.

Велика частина харчового заліза – **негемове** (воно міститься в основному в листових овочах). Всмоктується як різновид заліза, що надходить з солей заліза. На процес абсорбції в кишечнику впливає ряд факторів: концентрація солей заліза, харчові продукти, рН, лікарські препарати. Ступінь засвоєння **негемового заліза** визначається цілою низкою чинників. Велика частина тривалентного заліза Fe (III) утворює нерозчинні солі, наприклад, с фітином, танніном і фосфатами, присутніми в продуктах харчування, і виводиться з калом. Біодоступність тривалентного заліза з харчових продуктів і синтетичних гідроокисних комплексів заліза (III) визначається швидкістю вивільнення заліза з них і концентрацією **залізов'язуючих білків**, таких як трансферин, феритин, муцини, інтегрини і мобілферрін.

Оксигеназа гема. Спеціальний фермент, стимулює розпад комплексу заліза і порфірину.

Транспорт заліза. У клітинах слизової оболонки тонкого кишечника, під час процесу всмоктування, закисне залізо Fe (II) перетворюється в окисне залізо Fe (III) для транспорту у організмі у складі трансферину. Трансферин синтезується печінкою. Він відповідає за транспортування заліза, яке всмокталось у кишечнику і заліза, що надходить із зруйнованих еритроцитів для повторного використання. У фізіологічних умовах зайняті приблизно 30% залізов'язуючих рецепторів трансферину плазми. Це визначає загальну залізов'язуючу здатність плазми як 100-150 мкг/100 мл. Молекулярна вага залізотрансферинового комплексу занадто велика для того, щоб виділятися нирками, тому він залишається в кровоносному руслі.

Зберігання заліза. **Ферритин** – це депо заліза, надходить з кісткового мозку, селезінки печінки у кров. Складається з білкової оболонки (апоферитин) усередині якої знаходиться атом заліза. Ферритин виявляється практично у всіх клітинах, представляючи залізо в розчинній, неіонній і нетоксичній формі. Найбільше його у попередників еритроцитів в кістковому мозку, макрофагах і ретикулоендотеліальних клітинах печінки. **Гемосидерин** пігмент, що утворюється при розпаді гемоглобіну і денатурації і депротейдізації білка ферритина. При надлишку заліза, частина його, що зберігається в печінці у вигляді гемосидерину, збільшується (рис. 17).

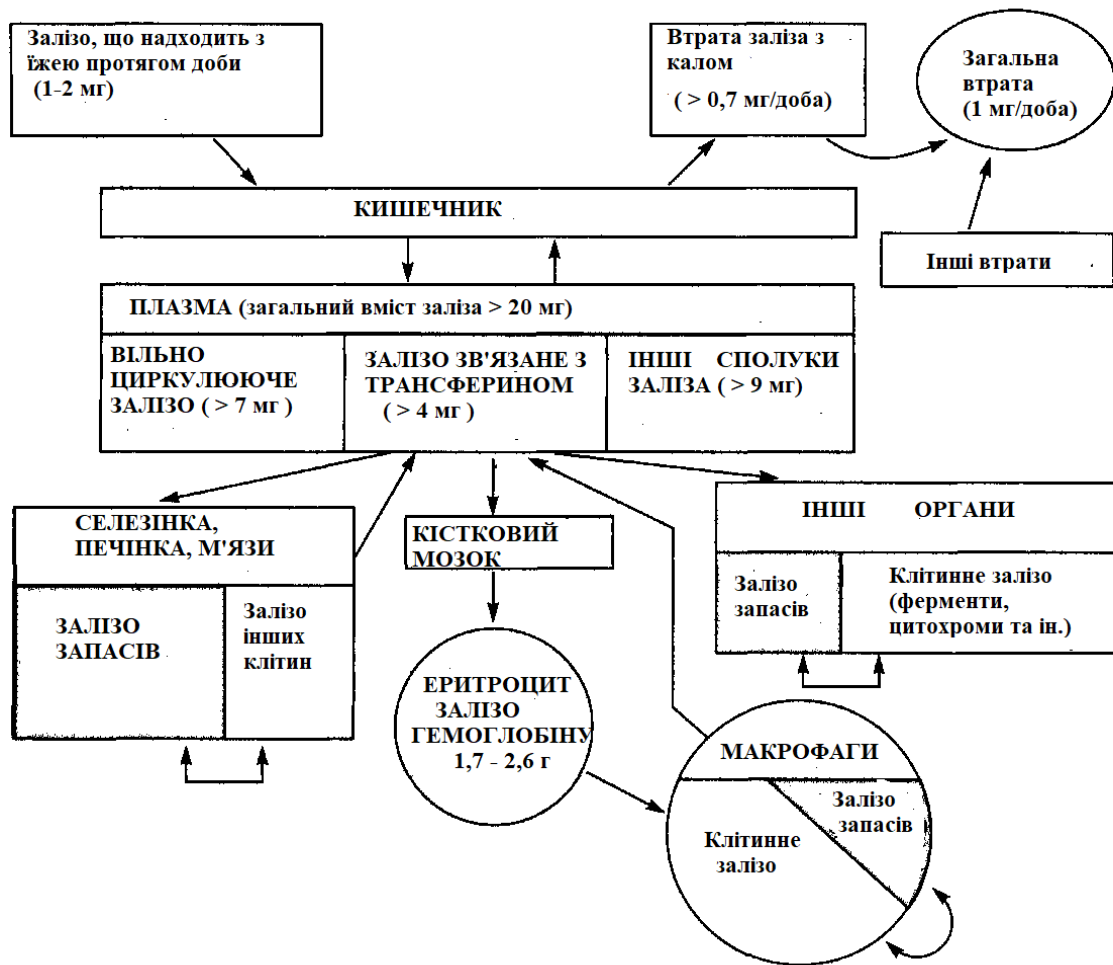


Рис. 17. Схема обміну заліза в організмі здорової людини
[цит. за Б. Ф. Литвицьким, 2003]

Регуляція метаболізму заліза. Коли організм насичений залізом, тобто, їм «заповнені» все молекули апоферитину і трансферину, рівень всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті зменшується. Навпаки, при знижених запасах заліза, ступінь його абсорбції збільшується. Коли майже весь апоферитин насичується, трансферину стає складно вивільняти залізо в тканинах. У той же час і ступінь насичення трансферину збільшується і він вичерпує всі свої резерви у зв'язуванні заліза

Кількість заліза, що міститься в їжі, також має велике значення. Відмінності між гемовим і негемовим залізом є вирішальними для розуміння особливостей їх біодоступності. Гемове залізо легко засвоюється, приблизно на 30 %. Його абсорбція мало залежить від складу їжі, в той час як негемове залізо добре всмоктується лише за певних умов. Якщо в їжі відсутні компоненти,

що сприяють всмоктуванню заліза (наприклад, аскорбінова кислота), засвоюється менше ніж 7 % заліза, що міститься в таких продуктах, як рис, кукурудза, квасоля, соя, пшениця. Слід зазначити, що деякі речовини, присутні в рибі та м'ясі, збільшують біодоступність негемового заліза. Таким чином, м'ясо одночасно є і джерелом гемового заліза і підсилює всмоктування негемового заліза.

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ (ЗДА) викликана нестачею заліза в організмі в результаті порушення балансу між його надходженням, використанням і втратою. Це найпоширеніший вид анемії (80% всієї захворюваності на анемії).

Етіологія. Найбільш частою причиною розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА) є повторні і тривалі, іноді масивні одноразові кровотечі, що призводять до втрати заліза разом з еритроцитами. Найчастіше це спостерігається при маткових, рідше шлунково-кишкових, ниркових, легневих кровотечах, при геморогічному синдромі.

ЗДА може виникати при порушенні надходження заліза з їжею (при годуванні дітей тільки коров'ячим або козячим молоком) і підвищеній витраті заліза в період росту, статевого дозрівання організму, при вагітності, лактації.

Крім того, до причин розвитку ЗДА відносяться: зниження всмоктування заліза при захворюваннях травного каналу (гіпоацидний гастрит, хронічний ентерит) або резекції його відділів, а також порушення транспорту заліза (гіпотрансферинемія при ураженні печінки, спадкова атрансферинемія), його утилізації з резервів (при інфекції, інтоксикації, глистній інвазії) і депонування (при гепатитах, цирозі печінки).

Патогенез. Екзогенний або ендогенний дефіцит заліза в організмі характеризується зменшенням і поступовим виснаженням резервів заліза, що проявляється зникненням гемосидерина в макрофагоцитах печінки і селезінки, зниженням до 2-5 % в кістковому мозку кількості сидеробластів (містять залізо у вигляді гранул феритину; їх число в нормі – 20-40 %). У крові знижується концентрація сироваткового заліза (гіпосидеремія досягає 1,8-2,7 мкм/л замість 12,5-30,4 мкм/л в нормі) і ступінь насичення їм трансферину, що призводить до зменшення транспорту заліза в кістковий мозок. Це у свою чергу призводить до: порушення включення заліза в еритроцитарні клітини, зниження синтезу гема в

гемоглобіні і деяких залізовмісних і заліозалежних ферментах (каталаза, глутатіонпероксидаза) в еритроцитах, що підвищує їх чутливість до гемолізуючої дії окислювачів. Збільшується неефективний еритропоез внаслідок зростання гемолізу еритрокаріоцитів в кістковому мозку і еритроцитів в крові. Тривалість життя еритроцитів зменшується.

В організмі при залізодефіцитній анемії виникають компенсаторні реакції – посилення абсорбції заліза в травному каналі, підвищення концентрації трансферину, гіперплазія еритроцитарного паростка, збільшення інтенсивності гліколізу і активності 2,3-дифосфоглицерата в еритроцитах, що сприяє кращій віддачі кисня тканинам. Однак ці реакції виявляються недостатніми, щоб поновити дефіцит заліза.

Виникають морфологічні зміни в еритроцитарних клітинах кісткового мозку: гіпохромія, пов'язана з недостатньою гемоглобінізацією, переваження базофільних нормобластів над ацидофільними в кістковому мозку, мікроцитоз, деструкція ядерних клітин (порушення мітозу, каріорексис, вакуолізація цитоплазми еритробластів і нормобластів).

Поряд з патологічними змінами еритропоезу дефіцит заліза в організмі призводить до зменшення міоглобіну і активності залізовмісних ферментів тканинного дихання. Наслідком гемічної і тканинної гіпоксії при залізодефіцитній анемії є атрофічні і дистрофічні процеси в тканинах і органах, особливо виражені в травному каналі (глосит, гінгівіт, карієс зубів, ураження слизової оболонки стравоходу, атрофічний гастрит з ахілією) і серці (дистрофія міокарда).

Картина крові. Залізодефіцитна анемія – це анемія з еритробластичним типом кровотворення, гіпохромна з низьким колірним показником (0,6 і менше) (рис. 18).

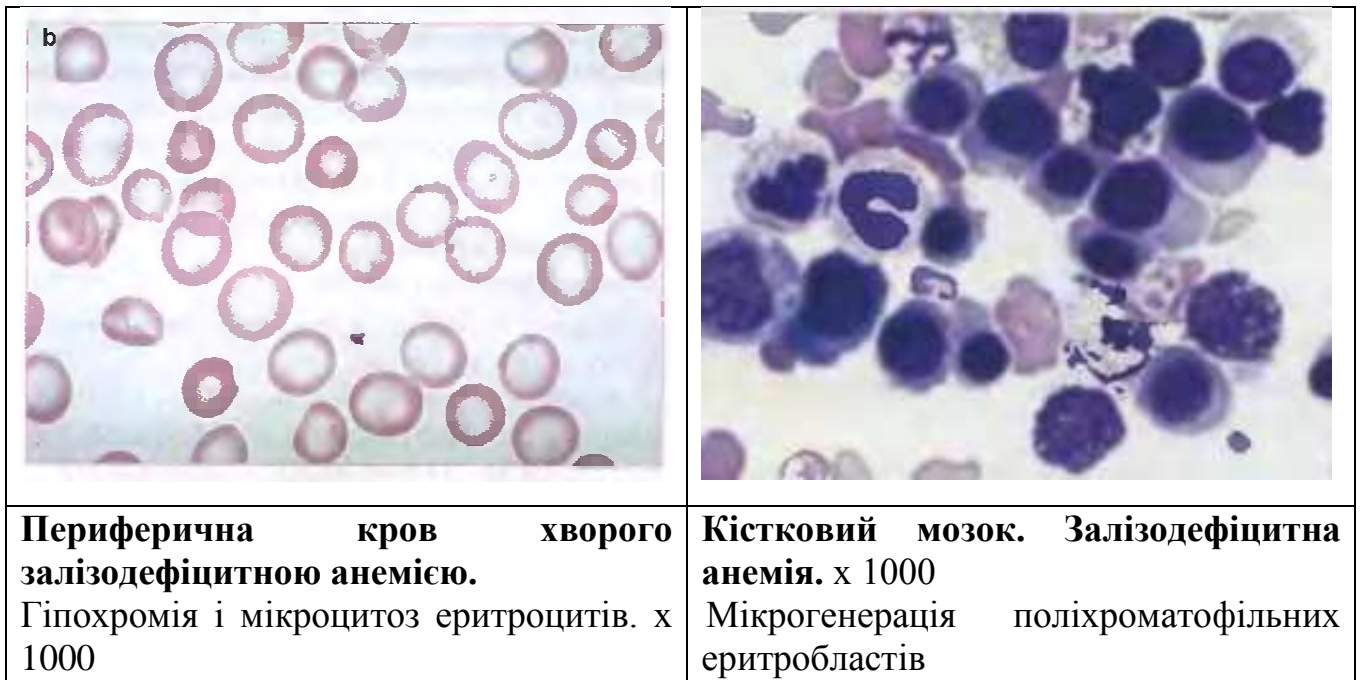


Рис. 18. Картина крові і кісткового мозку у хворих на залізодефіцитну анемію [цит. за С. А. Луговською, 2004].

Кількість гемоглобіну знижується в більшому ступені, ніж число еритроцитів. Для мазка крові характерні гіпохромія, "тіні" еритроцитів, анулоцити, мікроцитоз, пойкилоцитоз. Кількість ретикулоцитів залежить від регенераторної здатності еритроцитарного паростка (регенераторна або частіше гіпорегенераторна анемія).

Розвитку анемії передуює період **латентного дефіциту заліза** (тканинний дефіцит заліза без анемії). На ранній стадії клінічні симптоми та лабораторні показники зазвичай залишаються в межах норми. Лише підвищена абсорбція $^{50}\text{Fe}^{3+}$ в кишечнику, що реєструється радіоізотопним методом. Пізніше розвивається **сидеропенічний синдром**, обумовлений дефіцитом заліза в тканинах (сухість шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся, зміна слизових, м'язова гіпотонія, часті ОРЗ, перекручення смаку та нюху).

Лабораторні показники метаболізму заліза на цій стадії характеризуються гіпоферритінемією, зниженням концентрації сироваткового заліза, збільшенням вмісту трансферину і розчинних рецепторів для трансферину, а також загальної залізов'язувальної здатності (ЗЗЗ). В кістковому мозку знижується відсоток сидеробластів, однак синтез гемоглобіну на цій стадії не порушується і **еритроцитарні показники** (Hb, RBC, MCV, MCH, MCHC) зберігаються в межах норми.

Залізодефіцитна анемія проявляється гіпоксичним (слабкість, запаморочення, серцебиття, задишка) і сидеропенічним синдромом. Протягом ЗДА виділяють регенераторні і гіпорегенераторні стадії.

Регенераторна стадія ЗДА характеризується нормальною клітинністю кісткового мозку, помірною гіперплазією клітин червоного ряду (40-60 % від загальної кількості мієлокаріоцитів), переважанням базофільних і поліхроматофільних еритрокаріоцитів, наявністю мікрогенерацій поліхроматофільних еритробластів.

Периферична кров. Кількість еритроцитів знаходиться в межах норми. При ЗДА відзначається зниження гемоглобіну. MCH (менше 27 пг). MCHC (менше 310 г/л), MCV (менше 78 фл). RDW може залишатися нормальним або незначно підвищеним. У регенераторній стадії залізодефіцитної анемії еритроцитарна гістограма має звичайну форму і лише зміщується ліворуч.

Вміст ретикулоцитів, кількість лейкоцитів і тромбоцитів при ЗДА залишається в межах норми. При хронічних кровотечах може спостерігатися незначний тромбоцитоз або тромбоцитопенія. ШОЕ частіше буває нормальною. Морфологічною ознакою залізодефіцитної анемії є **гіпохромія еритроцитів і анізоцитоз зі схильністю до мікроцитозу.**

Гіпорегенераторна стадія ЗДА. При тривалому перебігу ЗДА виснажується проліферативна активність кісткового мозку, зростає неефективний еритропоез, що призводить до зменшення кількості мієлокаріоцитів, зниження числа еритроцитів, появи макроцитів, можлива затримка дозрівання гранулоцитів. Різко знижений відсоток сидеробластів в кістковому мозку. **В аналізі крові спостерігається зниження кількості еритроцитів, гемоглобіну, MCH, MCHC, можлива лейкопенія з нейтропенією, ШОЕ – в нормі або незначно підвищена.** Присутність мікро- і макроцитів призводить до підвищення MCV і RDW, Може спостерігатися анізохромія еритроцитів і різного ступеня вираженості поїкілоцитоз.

АНЕМІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПОРУШЕННЯМ СИНТЕЗУ ПОРФИРИНІВ (СИДЕРОБЛАСТНІ АНЕМІЇ)

Сидеробластні анемії можуть бути спадковими і набутими (мієлодиспластичний синдром, токсичні – свинець, етанол; лікарські – ізоніазид, азатіоприн, мельфалан; аліментарні – дефіцит піридоксину, міді).

Порфірії (спадкові сидеробластні анемії) розвиваються за умов зниження активності ферментів, необхідних для синтезу порфірину. Це обумовлює накопичення токсичної дельта-амінолевулінової кислоти та призводить до порушення утворення гемоглобіну і, в наслідок цього, розвитку анемії (рис. 19).

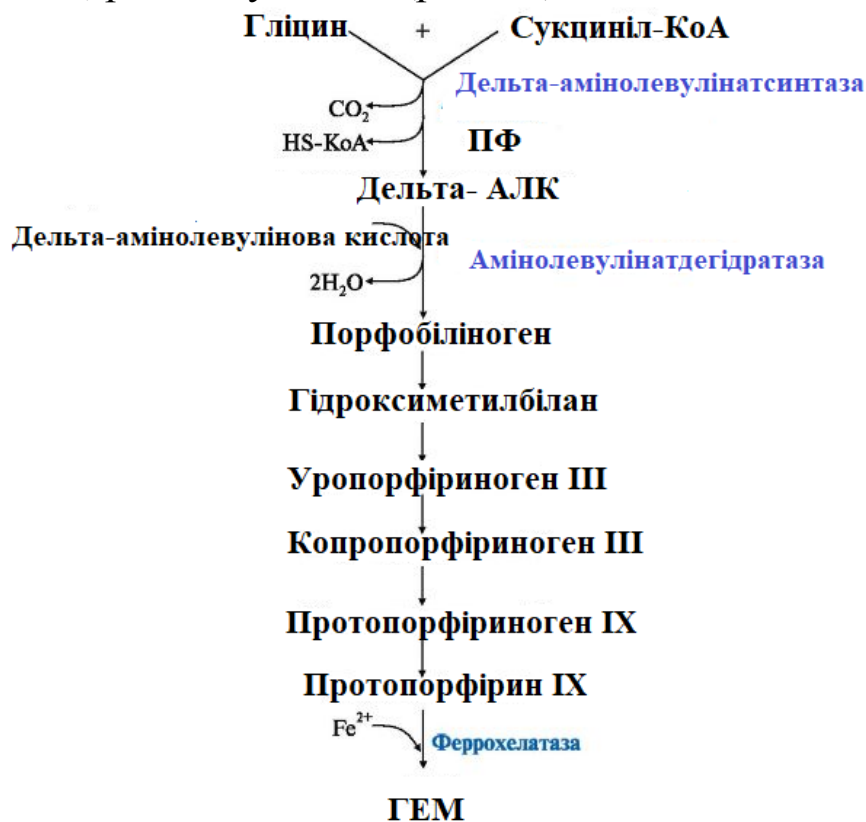


Рис. 19. Схема синтезу гему [цит. за Т. Т. Березовим, 2004]

Клінічні прояви хвороби залежать від ступеня вираженості анемії і ознак гемосидерозу. Дефект синтезу порфірину призводить до недостатньої утилізації заліза для синтезу гема, тому з'являються в периферичній крові гіпохромні мікроцитарні еритроцити і еритрокаріоцити з різним ступенем накопичення заліза в мітохондріях (рис. 20).

У кістковому мозку виявляють «кільцеподібні сидеробласти» ядровмістні еритроїдні клітини з навколоядерним віночком, що представляє собою заповнені залізом мітохондрії, розташовані у вигляді перинуклеарного кільця. «Кільцеподібні» сидеробласти є діагностичною ознакою цих анемії (рис. 20).

У периферичній крові відзначається гіпохромія, анізоцитоз, окремі мішенеподібні еритроцити. У сироватці крові – високий вміст заліза і феритину, підвищено насичення трансферину залізом (НТЗ). В кістковому мозку – гіперплазія червоного паростка, збільшено

відсоток базофільних, поліхроматофільних і знижена кількість оксифільних еритрокаріоцитів, багато «кільцеподібних» сидеробластів.

При свинцевому отруєнні розвивається анемія, що характеризується насамперед порушенням утворення порфіринів, підвищенням руйнування еритроцитів у зв'язку з пошкодженням еритроцитарної мембрани і розладом активності деяких ферментів.

Отруєння свинцем часто спостерігаються при видобуванні свинцевих руд, в акумуляторному виробництві, виробництві білил, сурика, в кабельному виробництві, виготовленні куль, у поліграфічному виробництві, при малярних роботах з застосуванням білил, при застосуванні інсектофунгіцидів, що містять свинець, при вживанні їжі з глиняного посуду кустарного виробництва (органічні кислоти їжі утворюють зі свинцем розчинні солі і розвивається свинцеве отруєння).



Рис. 20. Сидеробласти кісткового мозку та еритроцити периферичної крові за умов сидеробластної анемії [цит. за С А. Луговською, 2004]

При свинцевому отруєнні у кістковому мозку збільшується кількість **еритрокаріоцитів**, при фарбуванні на залізо спостерігається багато гранул заліза, що кільцем оточують ядро. Свинець блокує ферменти, що беруть активну участь у синтезі гему. В результаті *в сечі накопичується дельта-амінолевулінова*

кислота, а в еритроцитах – протопорфірин. У зв'язку з порушенням синтезу гему збільшується вміст заліза сироватки, воно відкладається в органах.

При свинцевому отруєнні дещо знижено швидкість біосинтезу глобіну. Це також сприяє розвитку гіпохромії.

Клінічні прояви свинцевого отруєння: ураження нервової системи, травного тракту, крові. Легке отруєння викликає астенію, головний біль, запаморочення, зниження пам'яті, поганий сон, виникають болі в кінцівках. Важка інтоксикація – до виражених порушень нервової системи: синдрому рухового поліневриту (уражаються розгиначі кистей та пальців рук), появи парезів кінцівок, ознаки енцефалопатії, ністагму, порушення мови, тремтіння. Шкіра землисто бліда із сіруватим відтінком, що пов'язано з анемією, зі спазмом судин, а також з відкладенням у шкірі порфіринів. Нерідко виявляється свинцева облямівка на яснах у вигляді вузької лілової смуги.

Зміни крові при легкому свинцевому отруєнні: помірна анемія зі зниженим колірним показником (гіпохромна анемія). При тяжкому отруєнні – виражена гіпохромна анемія, в еритроцитах визначається базофільна пунктація. Вміст ретикулоцитів, як правило, підвищено до 3-8 %, а лейкоцитів, тромбоцитів та ШОЕ – у межах норми.

2.2. Нормохромні анемії (обумовлені недостатністю еритропоезу)

АНЕМІЯ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Анемії, які розвиваються при різних захворюваннях, називають *вторинними, симптоматичними.* У клінічній практиці інколи виявлену анемію важко віднести до одного з варіантів анемій. У подібних ситуаціях лабораторні ознаки можуть мати поряд з рисами залізодефіцитних анемій ознаки інших анемій: мегалобластної, гемолітичної та ін. Анемії, які супроводжують інфекційні, ревматичні і пухлинні захворювання, отримали умовну назву «анемії хронічних захворювань» (АХЗ).

АХЗ зустрічається при хронічних запальних процесах різних органів (легень, нирок, печінки), в т.ч. викликаних інфекційними агентами, при системних захворюваннях сполучної тканини, при ендокринній патології і новоутвореннях різних локалізацій.

Патогенез вторинних анемій складний; найчастіше має місце поєднання декількох чинників, що ведуть до анемії. Нерідко при АХЗ

порушуються процеси засвоєння заліза; наприклад, всмоктування заліза знижується при лихоманці; може бути заблокований перехід заліза з ретикулоендотеліальних клітин в еритробласти кісткового мозку або підвищене споживання заліза при активації ПОЛ нееритроїдними клітинами і бактеріями.

У патогенезі АХЗ певна роль належить активації інгібіторів еритропоєтину: фактора некрозу пухлин, середньомолекулярних токсинів, що веде до пригнічення еритропоєзу. У ряді випадків при наявності тих чи інших захворювань спостерігаються мікрокрововтрати; лікування цитостатиками і радіоактивними методами також нерідко супроводжується анемією, що має характер панцитопенії. Активація клітин ретикулогістіоцитарної системи веде до скорочення тривалості життя еритроцитів і розвитку анемії гемолітичного характеру.

Зміни загальних лабораторно-гематологічних показників:

1. **Морфологічні:** діаметр еритроцитів частіше нормальний; має місце змішаний анізоцитоз, макро- і мікроцитоз еритроцитів; еритроцити частіше нормохромні, форма їх не змінена.

2. **Функціональні:** вміст ретикулоцитів в нормі або дещо підвищений; кістковомозкове кровоутворення не порушено; еритропоєз відбувається за нормобластним типом; в деяких випадках (при гіперспленізмі) спостерігається невелике підвищення вмісту зрілих клітин гранулопоєза за рахунок уповільнення їх елімінації з кісткового мозку; помірно пригнічене відшнуровування тромбоцитів; при трепанобіопсії виявляється розширення плацдарму кровоутворення без ознак анаплазії. клітин гемопоєзу; середня тривалість життя еритроцитів скорочена; рівень вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти залишається в нормі, а вміст еритропоєтину – нормальний або злегка підвищений, підвищений і рівень інгібуючих факторів еритропоєзу.

Анемії при хронічних запальних (та інфекційних) захворюваннях. Найчастіше анемія розвивається при гнійних захворюваннях легенів, нирок та інших органів через місяць після початку хвороби. Гемоглобін знижується до 110-90 г/л; **анемія нормохромна, нормоцитарна, рідше гіпохромна.** Кількість ретикулоцитів нормальна або зменшена. **Рівень феритину** в межах норми, а вміст сироваткового заліза знижений; **кількість сідероцитів в кістковому мозку в нормі** на відміну від залізодефіцитних анемій, при якій рівень феритину в сироватці крові

знижений та вміст сидероцитів в кістковому мозку зменшено. Важливою відмінністю анемії при хронічних запальних захворюваннях від істинної залізодефіцитної анемії є також **нормальний рівень трансферринових сироваткових рецепторів** (рис. 21).

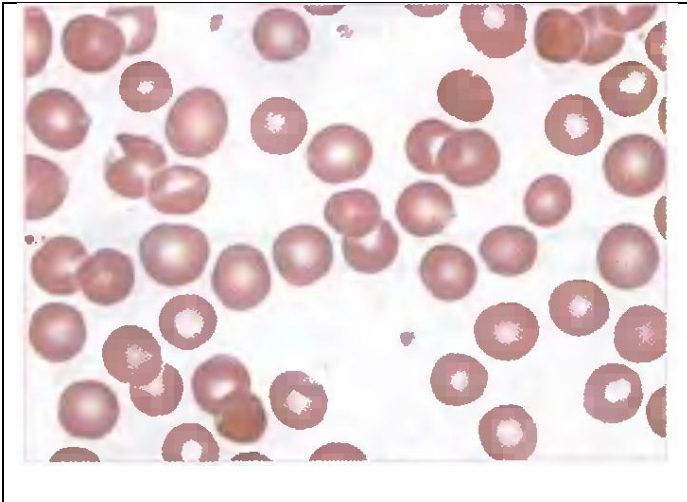


Рис. 21. Периферична кров при АХЗ. Нормохромна нормоцитарна анемія. (x 1000) [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Зміни метаболізму заліза характеризуються **перерозподільним дефіцитом заліза** (зниження сироваткового заліза, ОЖСС, трансферину, НТЗ і підвищення вмісту сироваткового феритину).

У деяких випадках анемія стає провідним симптомом прихованого захворювання (сечовивідної системи, інфекційного ендокартиту, гнійних процесів в черевній порожнині).

Гострі захворювання бактеріальної, протозойної і вірусної природи також можуть супроводжуватися анемією, поряд з цим в патогенезі анемії при лептоспірозі має значення підвищення активності Г-6-ФДГ в плазмі крові і зниження його активності в еритроцитах, що супроводжується гемолітичною анемією з підвищеним вмістом вільного білірубіну і вільного гемоглобіну в сироватці крові, наростанням кількості ретикулоцитів (табл. 5).

Таблиця 5. Диференційно-діагностичні ознаки залізодефіцитних і залізоперерозподільних анемій на тлі запальних захворювань

Ознака	Залізодефіцитна анемія	Залізо-перерозподільна анемія
Виразність анемії	Різна	Рідко нижче 90 г/л
Об'єм еритроцитів	мікроцитоз	Норма або мікроцитоз
Гіпохромія еритроцитів	Завжди	Часто (близько 50% випадків)
Сироваткове залізо	Різко знижено	Помірно знижено або норма
ОЗСС	Підвищена	Знижена або норма
Ферритин сироватки	Знижений	Підвищений або норма
Кількість сидеробластів в кістковому мозку	Різко знижена	Підвищена або норма
Клінічні та інші ознаки активного запального процесу	Відсутні	Часто присутні

Анемія при хронічній нирковій недостатності

Анемія один з найбільш характерних синдромів, які супроводжують перебіг хронічної ниркової недостатності (ХНН). Ознаки анемії, як правило, з'являються раніше розвитку вираженої азотемії.

Гематологічні ознаки ниркової анемії: нормохромна нормоцитарна, рідко гіпохромна мікроцитарна анемія, різного ступеня вираженості з переважанням ехіноцитів (рис. 22).

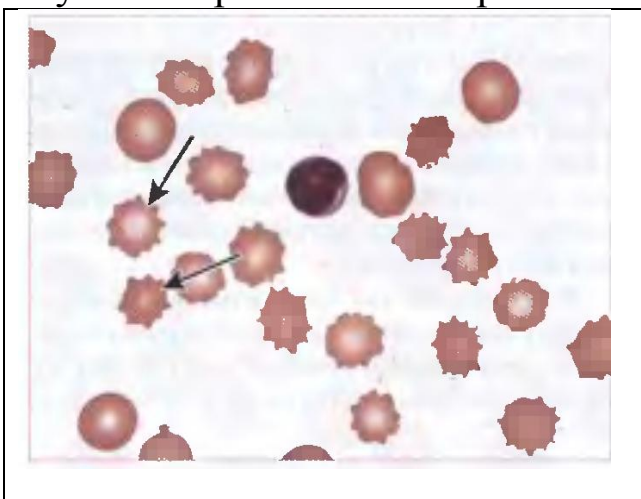


Рис. 22. Периферична кров при хронічній нирковій недостатності. Серед еритроцитів переважають ехіноцити (вказані стрілкою). x1000 [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Еритроцити нерідко фрагментовані, кількість ретикулоцитів варіює, зазвичай нормальна; еритропоез неефективний. При наявності ДВС-синдрому визначається тромбоцитопенія; можливі як лейкопенія, так і лейкоцитоз. Анемія при хронічній нирковій недостатності нормохромна. Кістковий мозок виглядає нормально. Ретикулоцитів мало. До початку гемодіалізу рівень заліза в крові в нормі (потім – знижений).

В термінальній стадії хронічної ниркової недостатності анемія спостерігається у кожного хворого. Патогенез її пов'язаний з декількома механізмами: з токсичним впливом на еритропоез так званих середніх молекул, що пригнічують ефект еритропоєтину; втратою заліза з еритроцитами при еритроцитурії і при програмному гемодіалізі, ДВС-синдромі, при якому спостерігаються і кровоточивість, і гемоліз.

Розвиток термінальній стадії ХНН виявляється вираженою уремією, що поєднується з тяжкою анемією, в патогенезі якої основне значення належить абсолютному чи відносному дефіциту ендogenous еритропоєтину (еЕПО).

Клітинний склад кісткового мозку залишається нормальним. Залежно від ступеня зниження продукції ЕПО відзначається нормальний або знижений вміст еритрокаріоцитів. Підвищення кількості РАБ-позитивних еритроїдних клітин у хворих ХНН підтверджує наявність неефективного еритропоезу.

Анемія при системних захворюваннях сполучної тканини обумовлена порушенням синтезу еритропоєтину, дефіцитом заліза внаслідок крововтрати з виразок і ерозій шлунково-кишкового тракту, що розвиваються при тривалому прийомі протизапальних засобів, дефіцитом вітаміну В₁₂ за рахунок зниження кислото- і ферментоутворюючої функції шлунка в результаті атрофічного гастриту. Разом з тим встановлено, що рівень еритропоєтину при ревматоїдному артриті навіть підвищений. Найбільш часте захворювання цієї групи (**ревматоїдний артрит**) супроводжується анемією у 16 – 65% випадків. Розвитку анемії сприяє **підвищений рівень запальних цитокінів**: фактора некрозу пухлин, інтерлейкін-1 і інтерлейкін-6; при цьому спостерігається зворотна кореляція між рівнем цитокінів і вмістом сироваткового заліза.

Для з'ясування патогенезу анемії при захворюваннях сполучної тканини проводять дослідження сироваткового заліза, ОЖСС,

феритину, антитіл до еритроцитів по реакції Кумбса. При відсутності даних, що свідчать про залізодефіцитну анемію, а також про аутоімунну анемію, виникає необхідність дослідження вмісту еритропоєтину і цитокінів.

У патогенезі анемії при хронічному гепатиті і цирозі печінки беруть участь різні фактори: крововтрата з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка – розвивається залізодефіцитна анемія; у частини хворих можливий дефіцит фолієвої кислоти, в той час як рівень вітаміну В₁₂, навпаки, підвищений за рахунок його виходу з гепатоцитів, в цих випадках спостерігається мегалобластна анемія; при аутоімунних гепатитах, явищах гіперспленізму анемія має аутоімунний характер.

Ендокринна патологія, перш за все гіпотиреоз, гіпокортицизм, гіпопітуїтаризм, часто супроводжується анемією. Анемія на тлі гіпотиреозу обумовлена зниженням вироблення еритропоєтину, порушенням всмоктування заліза, а також дією антитіл проти вітаміну В₁₂ і парієтальних клітин шлунка. У цих випадках розвивається або анемія з ознаками дефіциту заліза, або дефіцит вітаміну В₁₂, або аутоімунна гемолітична анемія.

Анемія при злоякісних новоутвореннях має багатофакторний характер. В її патогенезі: хронічна крововтрата, дефіцит вітаміну В₁₂ (при раку фундального відділу шлунка), гемоліз (іноді в дебюті раку шлунка спостерігається гемолітична анемія). Анемія розвивається в результаті витіснення кістковомозкового кровотворення метастатичними пухлинними клітинами, а також на тлі прийому цитостатиків.

При анемії внаслідок новоутворень нерідко спостерігаються лейкоїдні реакції з появою в периферичній крові мієлоцитів, метамієлоцитів, а також еритрокаріоцитів. Симптоматичне лікування анемії, як правило, неефективно. Анемія нерідко зустрічається у людей похилого віку – в 10-25% випадків. В основі анемії в цьому віці також лежать хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту, нирок, ревматоїдний артрит, ревматична поліміалгія і ін.

Таким чином, анемія при хронічних захворюваннях внутрішніх органів різної етіології може мати риси всіх її варіантів; більш того, різні варіанти анемії можуть поєднуватися.

ГІПОПЛАСТИЧНА (АПЛАСТИЧНА) І МЕТАПЛАСТИЧНА АНЕМІЇ

Гіпопластична анемія – анемія, при якій уражається еритроцитарний паросток кісткового мозку на тлі глибокої депресії кровотворення і різко знижується продукція еритроцитів, а також гранулоцитів і тромбоцитів (панцитопенія).

Класифікація. Гіпопластична анемія по етіології ділиться на придбану і спадкову. За патогенезом придбана гіпопластична анемія є дизрегуляторною, мієлотоксичною, імунною.

Етіологія. Гіпопластична анемія розвивається при дії наступних екзогенних факторів:

1. Хімічних: - лікарських засобів (сульфаніламідів, левоміцетин, хлорамфенікол, цитостатики, протитуберкульозні препарати), бензолу і його похідних, пестицидів;
2. Іонізуючої радіації;
3. Інфекційних – вірус гепатиту, грипу, інфекційного мононуклеозу, збудники туберкульозу, скарлатини.

До ендогенних факторів виникнення гіпопластичної анемії відносяться генетичні дефекти еритропоезу, гіпофункція ендокринних залоз (тимусу, щитовидної залози, яєчників), утворення аутоантитіл до клітин еритропоетичної тканини, порушення вироблення еритропоетину при захворюваннях нирок і збільшення інгібіторів еритропоетину.

Патогенез. У патогенезі гіпопластичної анемії можна виділити 3 головних механізми, що обумовлюють пригнічення гемопоезу, в тому числі еритропоезу:

- зменшення кількості клітин - попередників еритроцитарного ряду під впливом прямої пошкоджуючої дії етіологічних факторів або ж мутації, в результаті якої різко знижується мітотична активність клітин кісткового мозку, порушується їх склад (наприклад, підвищується вміст фетального гемоглобіну);
- імунне ушкодження еритропоетичних клітин кісткового мозку і еритропоетину антитілами і Т-лімфоцитами;
- неповноцінність стромального мікрооточення еритропоетичних клітин, внаслідок чого порушується їх проліферативна функція і здатність до диференціювання.

Таким чином, при гіпопластичній анемії всі ці 3 механізми призводять до зниження утворення клітин еритроцитарного і, як правило, одночасно гранулоцитарного і тромбоцитарного рядів у

зв'язку з тим, що може вражатись клітина – попередниця мієлопоезу, загальна для цих трьох рядів. Відбувається різке збіднення кісткового мозку клітинними елементами, кровотворна тканина заміщається жирною. Відзначається неефективний еритропоез з укороченням тривалості життя еритроцитів. Інтрамедулярні руйнування еритрокаріоцитів поєднуються з посиленням гемолізу еритроцитів у крові, селезінці і печінці. Крім того, тяжкість перебігу гіпопластичної анемії посилюють кровоточивість, що виникає внаслідок тромбоцитопенії, і інфекційні ускладнення, що розвиваються на тлі гранулоцитопенії.

Картина крові. Гіпопластична анемія протікає частіше як нормохромна, нормо- або макроцитарна анемія з різким зниженням еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів (особливо гранулоцитів) та тромбоцитів (панцитопенія) (рис. 23).

Збільшення числа ретикулоцитів в мазку крові служить показником компенсаторного посилення регенерації в окремих ділянках кісткового мозку.



Рис. 23. Гематологічні прояви при гіпо- і апластичних дізєритропоетичних анеміях

Метапластична анемія – анемія, при якій порушення еритропоезу обумовлено витісненням або заміщенням еритропоетичної тканини пухлинними метастазами, лейкозними інфільтратами, сполучною, жировою тканиною.

Апластична анемія (АА) – захворювання, що характеризується різким пригніченням кістковомозкового кровотворення, гальмуванням процесів проліферації і диференціювання клітинних елементів з розвитком глибокої панцитопенії у периферичній крові.

Клінічна картина визначається анемічним і геморагічним синдромом. Основні прояви АА обумовлені пригніченням нормального кровотворення, гіпоксією тканин і органів (задишка, тахікардія, слабкість, запаморочення) і різкою тромбоцитопенією (синці, петехії, носові кровотечі, менорагії і інші кровотечі). В результаті вираженої нейтропенії розвиваються запальні процеси.

Кількість міелокаріоцитів у кістковому мозку знижено (менше $40 \times 10^9/\text{л}$). Спостерігається затримка дозрівання клітин трьох паростків кровотворення. Зазвичай кількість бластних клітин знаходиться в межах норми. На тлі зниження загального числа гранулоцитів підвищено відносний вміст лімфоцитів, плазматичних клітин (до 10-12%). Зустрічаються макрофаги, ліпофаги (рис. 24).

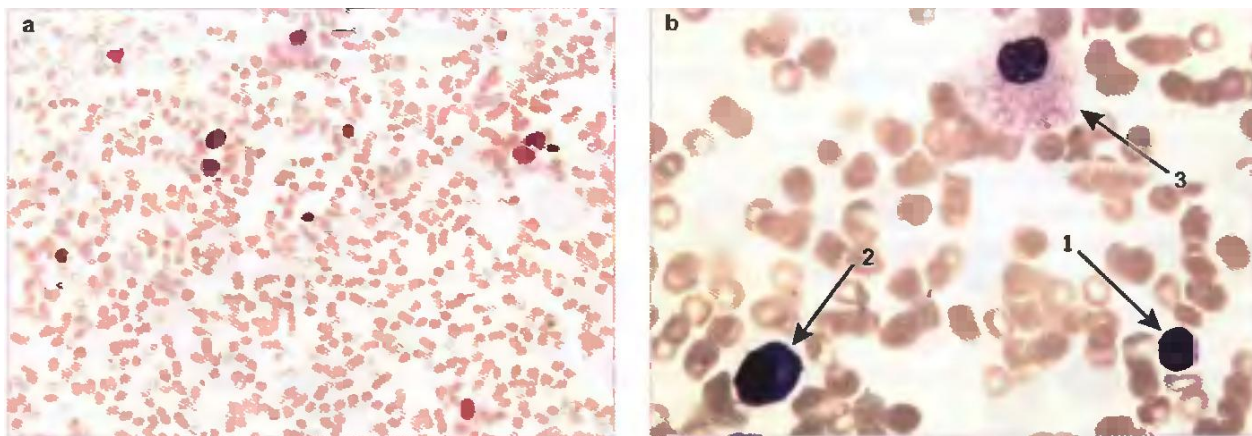


Рис. 24.(а, б). Кістковий мозок хворого на апластичну анемію. Знижена кількість міелокаріоцитів. Лімфоцит (1), плазматична клітина (2), макрофаг (3). а–х200, б–х1000 [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Еритропоез характеризується: абсолютним зменшенням кількості еритрокаріоцитів і порушенням їх диференціювання, у кістковому мозку зростає кількість сидеробластів і сидероцитів, різко знижена кількість мегакаріоцитів.

У периферичній крові відзначається виражена нормохромна анемія з різким зниженням концентрації гемоглобіну (25-80 г/л), кількості еритроцитів ($0,7-2,5 \times 10^{12}/л$), помірним анізоцитозом з тенденцією до макроцитозу, пойкилоцитозу. Різко виражена тромбоцитопенія (до $2,0-25,0 \times 10^9/л$), іноді вмазках периферичної крові тромбоцити можуть бути відсутніми (рис. 25).

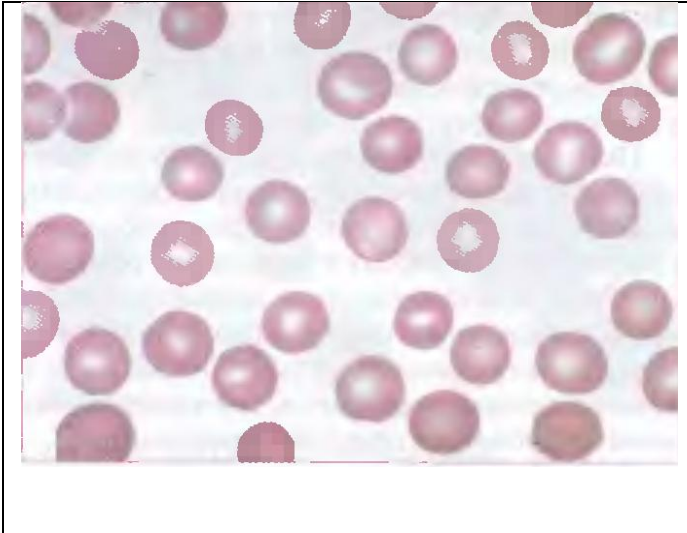


Рис. 25. Периферична кров при апластичній анемії. У препараті відсутні тромбоцити $\times 1000$ [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Вміст ретикулоцитів варіює від 0,3 до 0,9%. Характерним для апластичної анемії є виражена лейкопенія з абсолютною нейтропенією і відносним лімфоцитозом. У разі приєднання інфекції може спостерігатися зсув вліво до мієлоцитів. У більшості випадків анемії ШОЕ прискорена.

2.3. Гіперхромні анемії (обумовлені недостатністю еритропоезу)

ЦΙΑНОКОБАЛАМІН- та ФОЛІЄВОДЕФІЦІТНА АНЕМІЇ. Анемії обумовлені порушенням синтезу нуклеїнових кислот і заміщенням еритробластичного типу кровотворення мегалобластичним.

Етіологія. Вони можуть бути як спадковими так і набутими. Причини їх розвитку: нестача вітамінів у раціоні (вигодовування дітей козячим молоком, сухими сумішами); порушення всмоктування вітамінів у тонкій кишці (резекція кишки, дивертикули, алкоголізм); підвищене використання вітамінів під час вагітності; порушення депонування вітамінів при дифузному ураженні печінки (гепатит, цироз). Дефіцит цианокобаламіну виникає при порушенні утворення

внутрішнього фактора Касла.

Патогенез. У результаті нестачі ціанокобалаїну в організмі накопичується метилмалонова кислота, токсична для нервових клітин, а в нервових волокнах синтезуються жирні кислоти зі зміненою структурою і порушується мієлінізація волокон. Розвивається фунікулярний мієлоз (дегенерація задніх і бокових канатиків спинного мозку), вражаються черепні і периферійні нерви з розвитком неврологічної симптоматики.

При дефіциті ціанокобаламіна (його коферменту метилкобаламіну) не відбувається перетворення фолієвої кислоти у її коферментну форму (тетрагідрофолієву кислоту) без якої не можливий синтез тімідинмонофосфату, який входить до складу ДНК.

Уповільнення процесів проліферації призводить до збільшення розмірів мієлоцитів, метамієлоцитів, паличко- та сегментоядерних нейтрофілів (рис. 26).

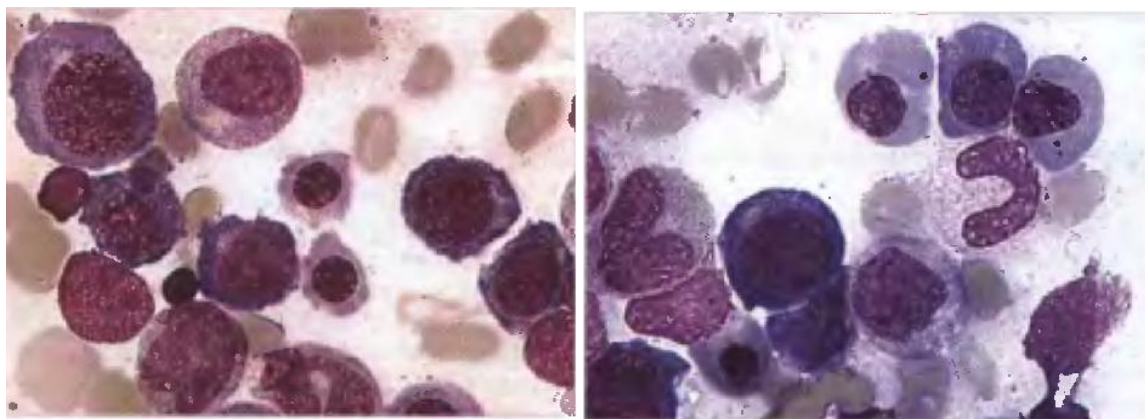


Рис. 26. Картина кісткового мозку при мегалобластній анемії [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Внаслідок цього розвивається анемія і клітини з патологічною дегенерацією з'являються як у кістковому мозку так і в крові. Спостерігається лейко- і тромбоцитопенія з атипічними клітинами (наприклад, гігантські полісегментовані нейтрофільні гранулоцити розміром 20-30 мкм, з 8-10 сегментами).

Картина крові. В₁₂- і фолієводефіцитні анемії – це анемії з мегалобластичним типом кровотворення, гіперхромні, макроцитарні. Вміст еритроцитів і гемоглобіну в крові при цих анеміях може різко знижуватись, однак кольоровий показник 1,4-1,8 у зв'язку з наявністю у крові великих за об'ємом мегалобластів і мегалоцитів, насичених гемоглобіном. Внаслідок цього розвивається анемія і

клітини з патологічною дегенерацією з'являються як у кістковому мозку так і в крові (рис. 27).

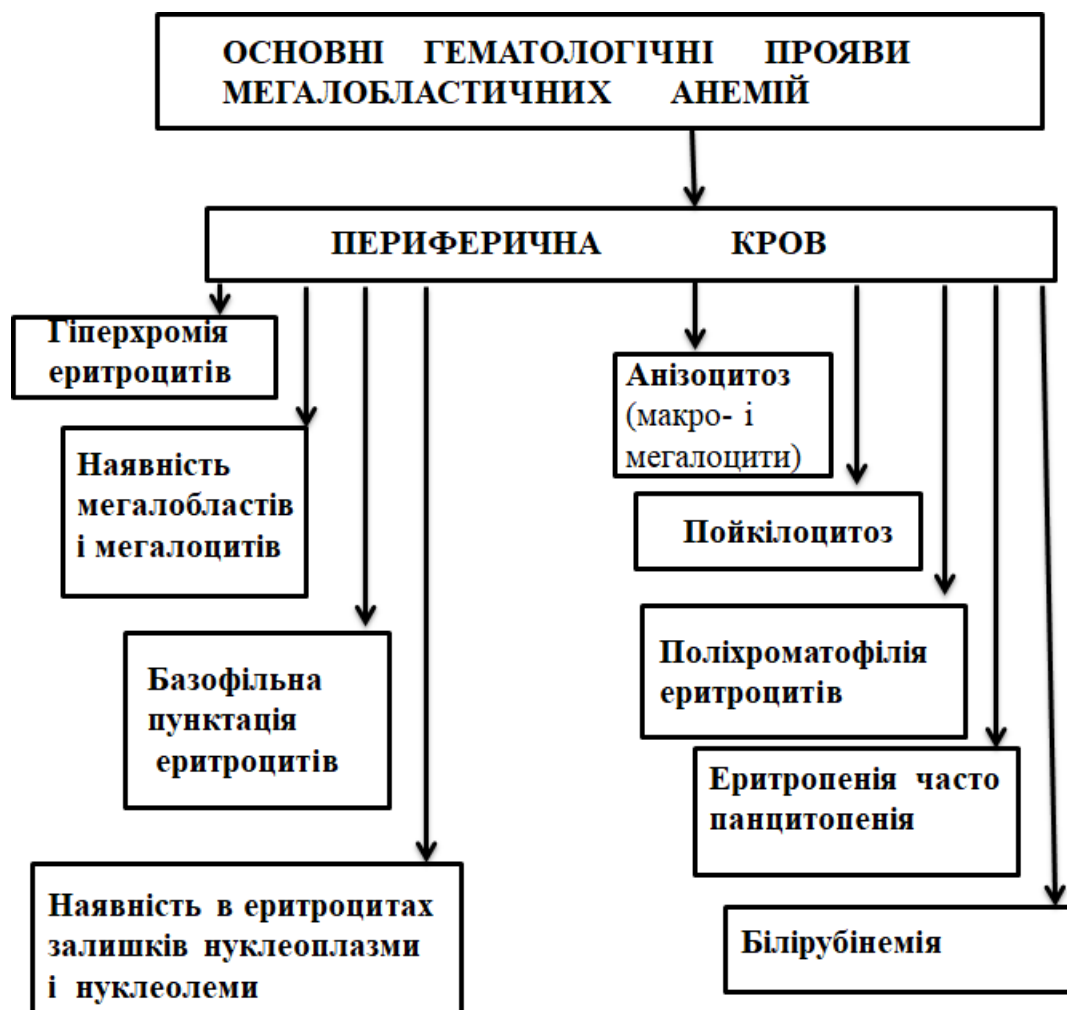


Рис. 27. Гематологічні прояви у периферичній крові при мегалобластичних анеміях

В мазку крові з'являються клітини патологічної регенерації кісткового мозку – **мегалоцити** (інтенсивно забарвлені клітини діаметром 10-12 мкм і більше, відсутнє центральне просвітлення, дещо овальної форми) та поодинокі **мегалобласти** (крупні клітини розміром 12-15 мкм з базофільною, поліхроматофільною або ацидофільною цитоплазмою і ніжносітчастим, зазвичай ексцентрично розташованим ядром).

В крові зустрічається багато дегенеративно змінених еритроцитів: пойкилоцитоз, анізоцитоз, гіперхромні мегало- і макроцити, мегалоцити з включеннями у вигляді тілець Жоллі, кілець Кебота, еритроцити з базофільною зернистістю (рис. 28).

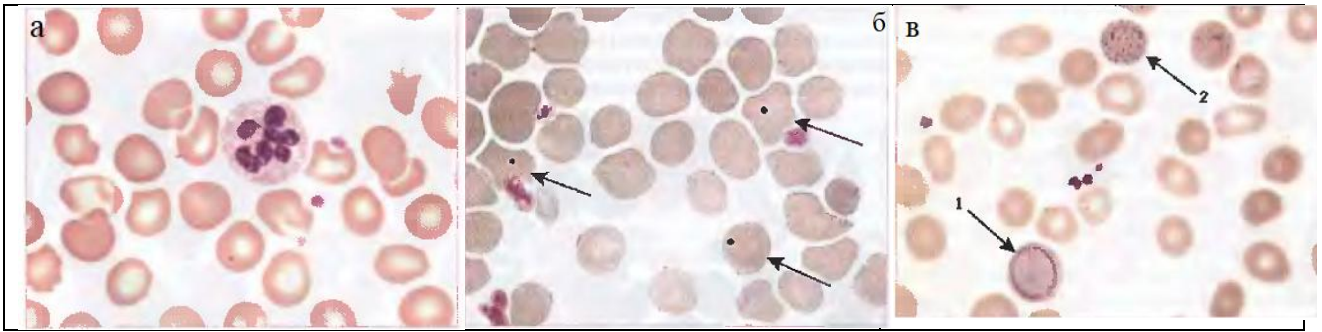


Рис. 28. Периферична кров при мегалобластній анемії.

Гіперсегментовані нейтрофіли (а), тільця Жоллі (б), кільце Кебота (1) та базофільна пунктуація (2) в еритроциті при V_{12} -дефіцитній анемії (в) (вказані стрілками). x1000 [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Зменшується кількість клітин фізіологічної регенерації (ретикулоцити, поліхроматофіли), у кістковому мозку спостерігається подразнення еритроцитарного паростка з переважанням мегалобластичного еритропоезу. Спостерігається лейко- і тромбоцитопенія з атипічними клітинами (гігантські полісегментовані нейтрофільні гранулоцити розміром 20-30 мкм, з 8-10 сегментами).

III. ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ

По етіології гемолітичні анемії поділяють на спадкові (первинні) і набуті (вторинні). При спадковій гемолітичній анемії гемоліз обумовлений зниженням осмотичної та механічної резистентності еритроцитів з генетично детермінованими порушеннями структури мембрани, метаболізму, синтезу гемоглобіну, тому розрізняють спадкові: мембранопатії, ферментопатії та гемоглобінопатії (рис. 29).

ПЕРВИННІ (СПАДКОВІ) ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ.

1. Мембранопатії (мікросфероцитарна анемія або хвороба Мінковського-Шоффара з аутомно-домінантною спадковістю) генетичний дефект складу або функції білків мембрани еритроцитів (найбільш розповсюджене порушення взаємодії спектрину з актином та білком 4.1 або дефіцитом білка 4.2 чи комбінованим дефіцитом анкірину і спектрину). Слабка взаємодія спектрин-актин призводить до фрагментації мембрани, зменшенню площини поверхні мембрани, підвищенню її проникності, збільшенню вмісту у клітині осмотично активних речовин. Це підвищує проникність у клітину натрію і води,

що змінює об'єм клітини.

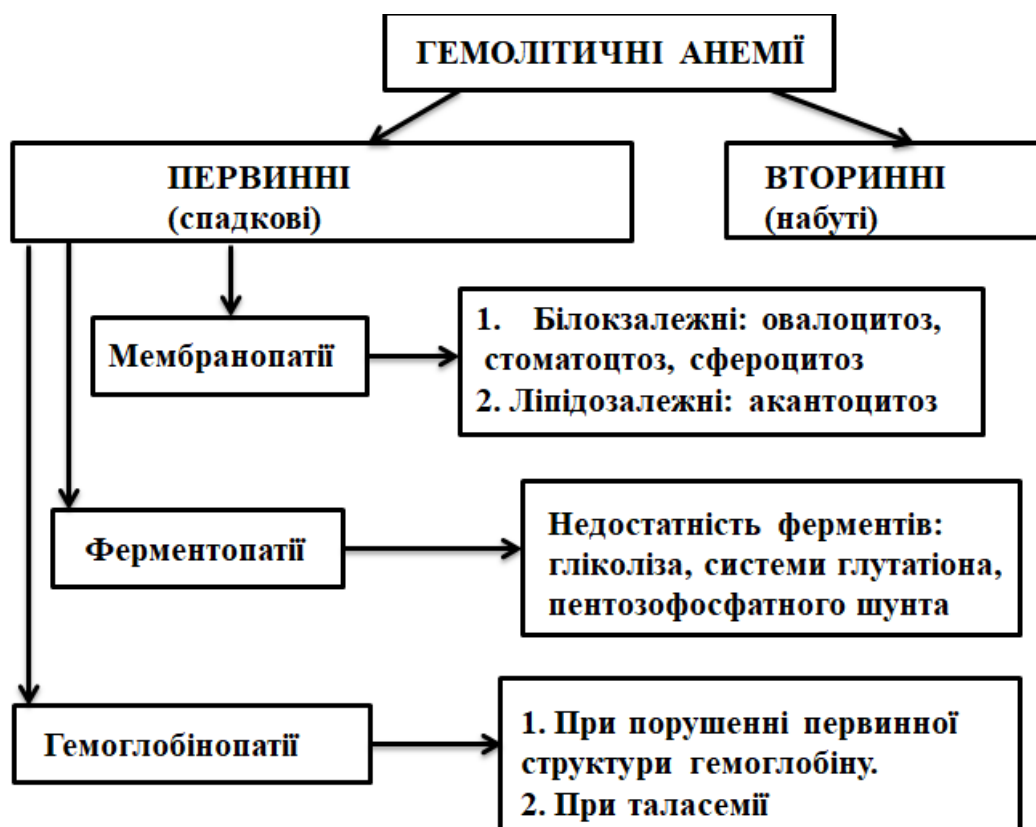


Рис. 29. Класифікація гемолітичних анемії

Порушення синтезу білків мембрани еритроциту і зв'язків між елементами цитоскелету призводить до порушення форми еритроциту (розвивається сфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз). Це обумовлює зниження осмотичної резистентності еритроцитів. Еритроцити зі зниженою еластичністю мембран та здібністю до деформації, при проходженні крізь синуси селезінки підлягають лізісу та фагоцитозу (знижується тривалість їх життя до 8-14 діб замість 120 у нормі) (внутрішньоклітинний гемоліз). Основною ознакою захворювання є гемолітичний синдром, що проявляється жовтяницею, спленомегалією і анемією.

Кістковий мозок: гіперклітинний, превалюють еритробласти (60-70 %). Кісткомозкове кровотворення гіпер- або регенераторне, внаслідок чого збільшується кількість міелокаріоцитів.

Периферична кров: поліхроматофілія і ретикулоцитоз (признак активного кісткомозкового еритропоезу). Мікросфероцити гіперхромні без центрального просвітлення (рис. 30).

Якщо захворювання виникає у дитячому віці, то порушується його розвиток, виражені клінічні ознаки: башений череп, збільшення

селезінки, загальна відсталість розвитку.

Гемолітичний криз виникає під впливом провокуючих факторів (інфекція, переохолодження, перевтома, вагітність та ін.).

Овалоцитоз – рідка форма спадкової хвороби, обумовлена молекулярним дефектом білків «скелету» мембрани, одним із них є спектри. Зменшується тривалість життя овалоцитів, характерним є внутрішньоклітинний гемоліз (рис. 30.).

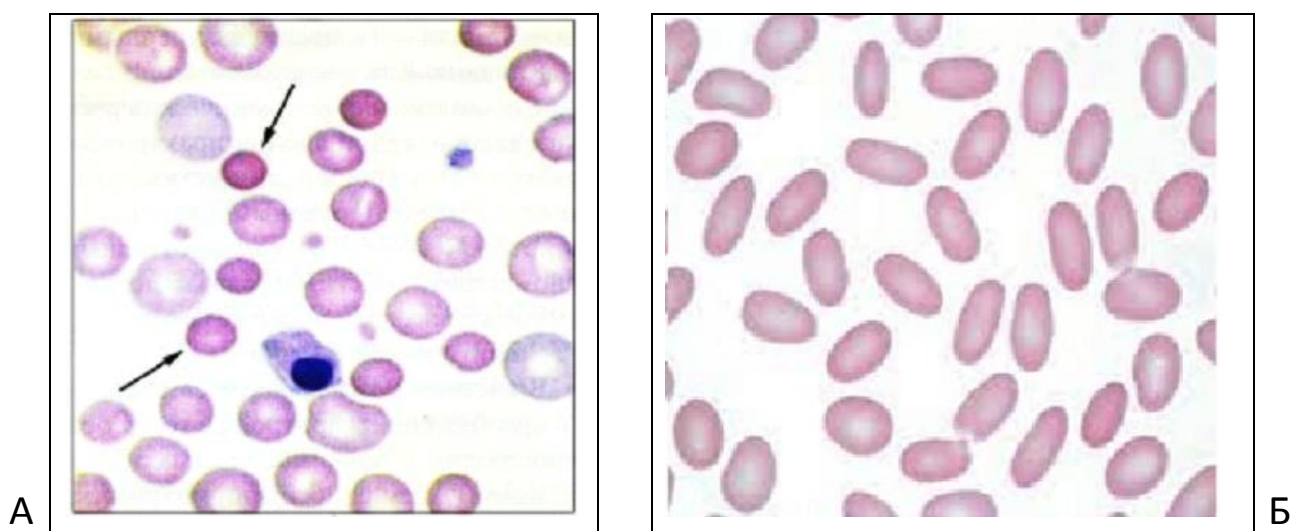


Рис. 30. Периферична кров: мікросфероцитоз (А) (хвороба Мінковського-Шофара) та овалоцитоз (Б) x 900[цит. за С. А. Луговською, 2004]

Анемія нормохромного характеру з високим ретикулоцитозом. Овалоцитоз еритроцитів може бути від 10 % до 50 %. Осмотична резистентність знижена, ШОЕ прискорена. Характерним є хронічна не тяжка течія з гемолітичними кризами які супроводжуються компенсованим або некомпенсованим гемолізом, жовтяницею і анемією. Характерна спленомегалія, конституціональні зміни скелету, трофічні виразки голілки та ін.(це може спостерігатись і при мікросфероцитозі).

Стоматоцитоз – особливості хвороби це наявність в центрі еритроциту незабарвленої ділянки округлої форми або у вигляді витягнутої світлої полоси (рис. 31). Об'єм еритроцитів і концентрація гемоглобіну в межах норми. Анемія супроводжується підвищеним вмістом ретикулоцитів і некон'югованого білірубину.

Акантоцитоз – це гемолітична анемія, яка пов'язана з порушенням ліпідного обміну, виникає при порушенні структури ліпідів мембрани еритроцитів. У мембрані знижується концентрація

лецитину, фосфатидилхоліну, підвищено вміст сфінгомієліну. Рівень холестерину нормальний або підвищений, а фосфоліпідів – в нормі або знижений. Ці порушення в еритроцитах викликають зниження плинності мембрани і зміни їх форми. Еритроцити набувають зубчастий контур, а при проходженні крізь судини селезінки підлягають внутрішньоклітинному гемлізу (рис. 31).

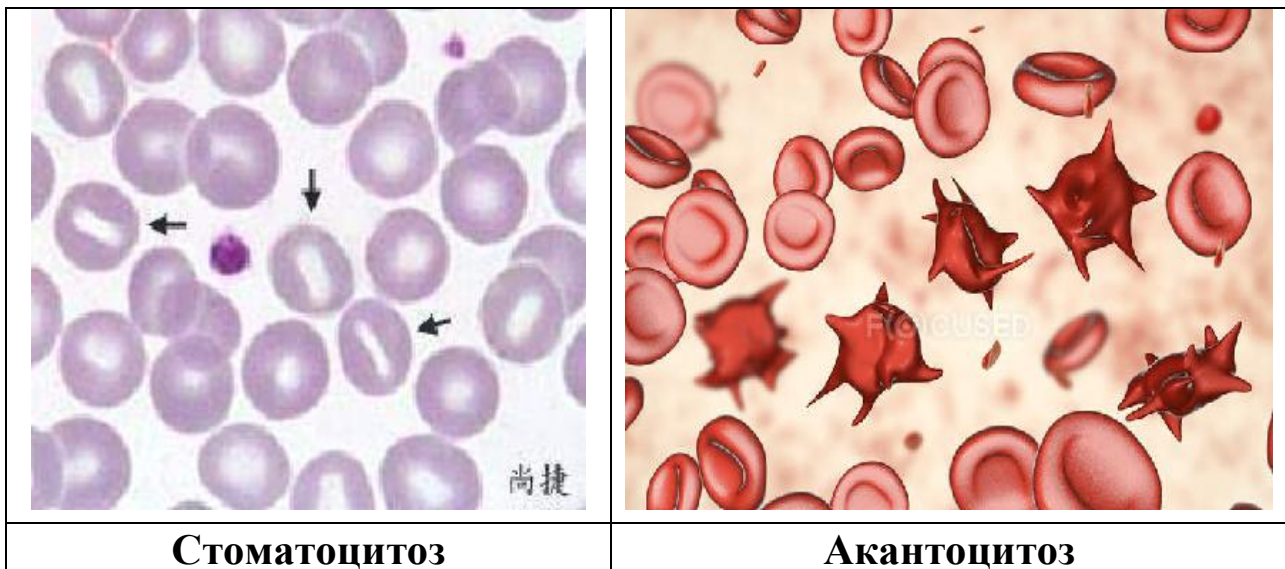


Рис. 31. Гемолітичні анемії обумовлені порушенням структури білків (стоматоцитоз) та ліпідів (акантоцитоз) мембрани еритроцитів x 900 [цит. за С. А. Луговською, 2004]

Клінічні прояви акантоцитозу – гемоліз еритроцитів, симптоми порушення обміну ліпідів: пігментний ретиніт, ністагм очей, тремор рук, атаксична хода. Анемія нормохромна, нормоцитарна, акантоцити можуть становити 40-80 % еритроцитів.

2. Ферментопатії – це спадкові захворювання, обумовлені недостатністю активності або на тлі генних мутацій ряду ферментів: гліколізу, пентозофосфатного шунта та системи глутатіона.

Анемії характеризуються порушенням білково-ліпідної структури і фізико-хімічного стану мембран еритроїдних клітин. Так гострий внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів (виникає на тлі застосування ліків з високою окислювальною властивістю), обумовлений пошкодженням клітинних мембран перекисями, розвивається внаслідок зниженого вмісту відновленого глутатіону. Порушення складу або функції білків мембрани еритроцитів призводить до її фрагментації, підвищення їх гемолізу.

3. Гемоглобінопатії – це спадкова форма анемії, обумовлена

порушенням первинної структури гемоглобіну або викликана делеціями (таласемія).

При спадковій гемоглобінопатії внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів обумовлений синтезом аномального або не властивого данному віку гемоглобіну. При серпоподібноклітинній анемії утворюється HbS (у β -ланцюгу глобіну глутамінова кислота замінена валіном), який у відновленому стані випадає у кристали і викликає деформацію еритроцитів (серповидна форма); гіпоксія сприяє посиленню гемоліза цих еритроцитів. При α -таласемії (генетичний дефект синтезу α -ланцюгів) відбувається гемоліз еритроцитів з аномальним гемоглобіном – Bart–Hb(γ_4) у новонароджених і HbH(β_4) у дорослих людей; при β -таласемії, коли порушено синтез β -ланцюгів і не утворюється HbA₁($\alpha_2\beta_2$), гемолізуються еритроцити, що містять фетальний гемоглобін ($\alpha_2\gamma_2$) або HbA₂($\alpha_2\delta_2$).

Внаслідок масивного гемолізу еритроцитів розвивається анемія з порушенням дихальної функції крові і розвитком **гіпоксії**. Гемоглобін, що утворюється при розпаді еритроцитів, циркулює у крові (гемоглобінемія) і з'єднується з гаптоглобіном у крупномолекулярний комплекс, який не проходить крізь нирковий фільтр. Якщо вміст вільного гемоглобіну у плазмі перевищує 20,9 ммоль/л (337 г/л) або вихідний рівень гаптоглобіна низький, тоді не зв'язаний з останнім гемоглобін починає виділятися із сечею (**гемоглобінурія**).

Частково гемоглобін поглинається клітинами макрофагоцитарної системи і розщеплюється в них до гемосидерина. **Гемосидероз** селезінки, нирок, печінки, кісткового мозку супроводжується реактивним розрощуванням сполучної тканини і порушенням функцій цих органів. Підвищене утворення з гемоглобіну жовчних пігментів обумовлює розвиток **гемолітичної жовтяниці**.

Також, внутрішньосудинний розпад еритроцитів може призвести до утворення тромбів і порушення кровопостачання тканин, звідси – трофічні виразки кінцівок, дистрофічні зміни в селезінці, печінці, нирках. В результаті надходження у судинне русло великої кількості еритроцитарного тромбопластину можливий розвиток ДВС-синдрому.

ВТОРИННІ (НАБУТІ) ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ.

В залежності від етіологічних факторів, що викликають гемоліз

еритроцитів, набуті гемолітичні анемії підрозділяють на:

✓ **Токсичні**, обумовлені дією екзогенних (сполуки свинцю, миш'як, нітробензол, фенілгідрозин, алкоголь, отрути бджіл, змії та ін.) і ендогенних гемолітичних отрут (дія збудників інфекційних і паразитарних хвороб: гемолітичний стрептокок, лейшманія);

✓ **Імунні** (гетеро-, ізо-, аутоімунні) – гемоліз відбувається під впливом комплексу антиген-антиеритроцитарне антитіло. Розвивається при переливанні видо-, групо- і резус-несумісної крові; резус-несумісності матері і плоду; утворення аутоантитіл проти власних еритроцитів за умов зміни їх антигенних властивостей під впливом ліків, вірусів, мікроорганізмів або у результаті соматичної мутації імуніцитів, коли виникає "заборонений" клон лімфоцитів, які продукують антитіла до нормальних антигенів еритроцитів (при лейкозі, системній червоній вовчанці і др.).

✓ **Механічні** – при механічному пошкодженні еритроцитів. Можуть виникнути при протезуванні кровоносних судин і клапанів серця, тривалому марші по твердому ґрунті, спленомегалії.

✓ **Мембранопатії** набуті – причина може бути пов'язана з соматичною мутацією проліферуючих клітин еритроцитарного ряду під дією вірусів, мікроорганізмів, лікарських препаратів з утворенням популяції еритроцитів з дефектом структури мембран (нічна пароксизмальна гемоглобінурія).

Патогенез. Механізм гемолізу при **набутій гемолітичній анемії** полягає у пошкодженні структури мембран еритроцитів. Одні гемолітичні фактори (наприклад, механічні) мають пряму пошкоджуючу дію, інші сильними окиснювачами і викликають спочатку метаболічні, а потім функціональні та структурні зміни у мембрані і стромі еритроцитів, що призводить до їх гемолізу. Багато гемолітичних отрут біологічного походження володіють ферментною активністю (лецитиназна активність стрепто-, стафілолізинів, отрут комах і змії), пошкоднують лецитин мембран.

При імунних гемолітичних анеміях IgG і IgM приєднують до еритроцитарної мембрани комплемент, який при цьому активується і викликає її ферментативний лізіс. Під дією гемолітичних агентів в мембранах еритроцитів утворюються пори через які з клітини виходять іони калію, фосфати, а іони натрію надходять до клітини. Внаслідок зсуву іонного балансу вода проникає у еритроцит, який при цьому набухає, приймає сферичну форму, його клітинна поверхня зменшується, знижується здатність до деформації. Такі

сфероцити не можуть пройти крізь міжендотеліальні пори синусів селезінки і фагоцитуються селезіночними макрофагоцитами. Коли об'єм еритроциту досягає критичного (146 % від початкового), а розмір пор мембрани перевищує 6 нм, відбувається гемоліз виходом гемоглобіну в плазму. Гемоліз еритроцитів при набутих гемолітичних анеміях відбувається переважно у кровоносному руслі. Однак, при резус-конфлікті (гемолітична хвороба новонароджених) антирезусні аглютиніни, викликають гемоліз резус-позитивних еритроцитів плоду або новонародженого не тільки внутрішньосудинно, але і в печінці і в селезінці (внутрішньоклітинний гемоліз).

Особливості змін у крові. При **спадковій гемолітичній анемії** відмічають посилену регенерацію еритроцитарного паростка часто з неефективним еритропоезом, коли у кістковому мозку руйнуються ядерні форми еритроцитів. У мазках крові поряд із регенеративними формами (високий ретикулоцитоз, поліхроматофілія, ядерні форми еритроцитів) знаходяться дегенеративно змінені форми клітин (мікросфероцити, дрепаноцити, мішеньоподібні, наявність базофільної пунктації).

Надбана гемолітична анемія по типу кровотворення еритробластична, по ступеню регенерації кісткового мозку – регенераторною, по кольоровому показнику – нормо- або гіпохромною. В мазках крові виявляють клітини фізіологічної регенерації і дегенеративно змінені еритроцити (пойкілоцитоз; розірвані, фрагментовані еритроцити, анізоцитоз). Поява великої кількості еритробластів і нормобластів характерно для гемолітичної хвороби новонароджених.

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Які етіологічні фактори обумовлюють зміни кількісного та якісного складу еритроцитів (розмір, форма, включення)?
2. Етіологія та патогенез розвитку анемії.
3. Класифікації анемії за різними признаками.
4. Які особливості клінічних проявів та цитологічних порушень при розвитку залізодефіцитної анемії?
5. Проаналізуйте і обґрунтуйте відміни етіології та патогенезу залізодефіцитної та залізорефрактерної анемії.
6. Чому за умов дефіциту ціанокобаламіну та фолієвої кислоти

розвиваються мегалобласні анемії?

7. Які основні гематологічні прояви мегалобластної анемії?
8. Які фактори обумовлюють розвиток гемолітичних анемії?
9. Визначте механізм розвитку спадкових гемолітичних анемії: мембранопатії, ферментопатії, таласемії, гемоглобінопатії.
10. Обґрунтуйте чинники і механізм розвитку набутої гемолітичної анемії.

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ НА ТЕМУ ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ

План

1. Поняття артеріальної гіперемії, фізіологічна і патологічна
2. Артеріальна гіперемія нейротонічного, нейропаралітичного, метаболічного типів
3. Венозна гіперемія. Етіологія та патогенез
4. Ішемія. Компресійна, обтураційна, ангіспастична
5. Інфаркт. Білий, геморагічний
6. Стаз. Істинний, ішемічний, венозний
7. Тромбоз. Види тромбів. Триада Вірхова
8. Емболія. Ендо- та екзогенна

Периферичним або органним називається кровообіг в межах окремих органів. До порушень периферичного кровообігу відносяться: артеріальна гіперемія, венозна гіперемія, ішемія, стаз, тромбоз і розлади мікроциркуляції.

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРЕМІЯ

Артеріальна гіперемія – це посилення кровотоку в органі або тканині внаслідок надмірного находження крові по артеріальним судинам.

Артеріальна гіперемія характеризується рядом функціональних змін і **клінічних ознак**: почервоніння, розширення дрібних артерій, артеріол, капілярів; пульсація дрібних артерій і капілярів; збільшення числа видимих оком судин; підвищення місцевої температури; збільшення обсягу гіперемірованої ділянки; підвищення тургору тканини; збільшення тиску в артеріолах, капілярах і венах; прискорення кровотоку; підвищення обміну.

Тургор тканин зростає, так як мікросудини розширюються і переповнюються кров'ю, а кількість тканинної рідини збільшується. Колір органу буває ало-червоним внаслідок того, що поверхнево розташовані судини в шкірі і слизових оболонках заповнені кров'ю з

високим вмістом еритроцитів (гематокритом) і підвищеною кількістю оксигемоглобіна. Причиною артеріальної гіперемії є вплив різних факторів зовнішнього середовища.

Артеріальну гіперемію поділяють на фізіологічну (робочу, або функціональну, реактивну) і патологічну.

Робоча гіперемія – це збільшення кровотоку в органі, що супроводжує посилення його функції (гіперемія підшлункової залози під час травлення, скелетного м'яза під час його скорочення, збільшення коронарного кровотоку при посиленні роботи серця, прилив крові до головного мозку при психічному навантаженні). Реактивна гіперемія являє собою збільшення кровотоку після його короткочасного обмеження. Розвивається зазвичай в нирках, головному мозку, шкірі, кишках, м'язах.

Патологічна артеріальна гіперемія виникає під дією патологічних подразників (хімічні речовини, механічні фактори, токсини, продукти порушеного обміну, що утворюються при запаленні, опіку, лихоманці). В окремих випадках умовою виникнення патологічної артеріальної гіперемії є підвищення чутливості судин до подразників (наприклад, при алергії).

Залежно від фактора, що викликає патологічну артеріальну гіперемію, розрізняють запальну, теплову, ультрафіолетову еритему та ін.

По патогенезу виділяють 2 види патологічної артеріальної гіперемії:

- нейрогенну (нейротонічного і нейропаралітичного типу)
- метаболічну, обумовлену дією місцевих хімічних (метаболічних) чинників. Залежно від умов виникнення метаболічна гіперемія може розглядатися і як фізіологічна.

Нейрогенна артеріальна гіперемія нейротонічного типу.

Типовим прикладом нейрогенної артеріальної гіперемії є почервоніння обличчя і шиї при патологічних процесах у внутрішніх органах (яєчниках, серці, печінці, легенях).

В експерименті на тваринах (кролики і собаки) нейрогенна артеріальна гіперемія вперше була відтворена Клодом Бернаром

шляхом подразнення лицьового нерва, що складається з парасимпатичних судинорозширювальних волокон. У відповідь виникала гіперемія і посилення секреції піднижешелепної слинної залози (вплив медіатора ацетилхоліну). При відсутності парасимпатичної іннервації розвиток артеріальної гіперемії обумовлено симпатичною (холінергічна, гістамінергічна, серотонінергічна і адренергічна) системою, яка представлена на периферії відповідними волокнами, медіаторами й рецепторами. Симпатичні холінергічні нерви розширюють дрібні артерії і артеріоли скелетних м'язів, м'язів обличчя, слизової оболонки щік, кишок. Їх медіатором також є ацетилхолін.

Нейрогенну артеріальну гіперемію нейропаралітичного типу можна спостерігати в клініці і в експерименті на тваринах при перерізанні симпатичних адренергічних волокон і нервів, що володіють судинозвужувальною дією. У 1842 р А.П. Вальтер вперше відзначив розширення судин лапки жаби при перерізці симпатичних волокон сідничного нерва. Пізніше К. Бернар (1851) спостерігав почервоніння і підвищення температури шкіри голови кролика на боці перерізання шийного вузла симпатичного стовбура. Особливо це помітно на вусі (хрящ) кролика. У людини і тварин тонічна імпульсація притаманна симпатичним нервам, що йде до судин шкіри верхніх кінцівок, вух, скелетної мускулатури, травного каналу та ін. Переріз цих нервів в кожному із зазначених органів викликає збільшення кровотоку по артеріальних судинах, підвищення обміну речовин і поліпшення функції органу.

Артеріальну гіперемію нейропаралітичного типу можна отримати і хімічним шляхом, блокуючи передачу центральних нервових імпульсів в області симпатичних вузлів (за допомогою гангліоблокаторів) або на рівні симпатичних нервових закінчень (за допомогою симпатолітичних або адреноблокуючих засобів).

Уявлення про існування фізіологічної і патологічної артеріальної гіперемії обумовленої місцевими **метаболічними** (хімічними) факторами, ґрунтується на тому, що ряд метаболітів викликає розширення судин, діючи безпосередньо на непосмуговані

м'язові елементи їх стінки, незалежно від іннерваційних впливів. Це підтверджується також тим, що повна денервація не запобігає розвитку ні робочої, ні реактивної, ні запальної артеріальної гіперемії. Розширення судин викликає недостатній вміст в крові кисню, надлишок вуглекислоти, неспецифічних метаболітів і неорганічних іонів (молочна кислота, органічні кислоти циклу Кребса, АТФ, АДФ, аденозин, іони калію), місцевих біологічно активних речовин (брадикінін, серотонін, гістамін, простагландини, ацетилхолін, γ -аміномасляна кислота) і гормонів, принесених в органи кров'ю. Важлива роль у збільшенні кровотоку при місцевих судинних реакціях відводиться зміні рН тканинного середовища: зсув реакції середовища в бік ацидозу сприяє розширенню судин.

Про те, наскільки велика роль метаболічного механізму у виникненні патологічної артеріальної гіперемії, свідчить тенденція до накопичення більшості з перерахованих факторів, що викликають гіперемію в патологічних умовах (опік, травма, запалення, дія ультрафіолетових променів, іонізуючої радіації і т.і.). Механізм судинорозширювальної дії зазначених речовин повністю ще не вивчений. Припускають, що гіпотонічна дія різних продуктів метаболізму ґрунтується на зниженні реактивності м'язового шару судинної стінки до розтягуючого впливу, який чинить тиск крові. В його основі може лежати блокування кальцієвого входу внаслідок закриття певної частини кальцієвих каналів в мембрані.

Результат артеріальної гіперемії може бути різним. У більшості випадків артеріальна гіперемія супроводжується посиленням обміну речовин і функції органу, що є пристосувальною реакцією. Однак можливі і несприятливі наслідки. При атеросклерозі, наприклад, різке розширення судини може супроводжуватися розривом його стінки і крововиливом у тканину. Особливо часто подібні явища спостерігаються в головному мозку при геморагічному інсульті.

ВЕНОЗНА ГІПЕРЕМІЯ

Венозна гіперемія – це збільшення кровонаповнення органа або ділянки тканини внаслідок утрудненого відтоку крові у венозну систему.

Етіологія. Виникає внаслідок механічних перешкод для відтоку крові з мікроциркуляторного русла у вени: закупорка тромбом, емболом, здавлювання пухлиною, рубцем, збільшеною маткою.

В окремих випадках венозної гіперемії є конституціональна слабкість еластичного апарату вен, недостатній розвиток і знижений тонус гладко-м'язових елементів їх стінок. Нерідко це носить сімейний характер. Професії, що вимагають щоденного тривалого (протягом багатьох годин) перебування у вертикальному положенні, призводять також до венозної гіперемії.

До основних **ознак** венозної гіперемії відносять: збільшення органа або ділянки тканини; ціаноз; місцеве зниження температури; набряк; підвищення тиску в венах і капілярах застійної області; уповільнення кровотоку; на завершальному етапі венозної гіперемії можливі маятникоподібний рух крові і стаз.

Основним фактором, що обумовлює місцеві зміни при венозній гіперемії, є кисневе голодування. Зменшення об'ємної швидкості кровотоку при венозному застої означає, що менша кількість кисню і поживних речовин приноситься з кров'ю в орган, а продукти обміну речовин не видаляються повністю. Тому тканини відчують гіпоксію (циркуляторного типу). Це в свою чергу призводить до порушення нормального функціонування тканин. Об'єм органу при цьому збільшується як внаслідок збільшення його кровонаповнення, так і – утворення набряку.

Збільшується проникність стінок капілярів, що також сприяє посиленню трансексудації рідини в тканинні щілини. В результаті змінюються механічні властивості сполучної тканини (підвищується еластичність, знижується пружність). Трансексудат, що вийшов з капілярів, викликає набряк тканин.

Орган або тканина при венозній гіперемії набуває синюшого відтінку (ціаноз) внаслідок того, що кровотік в капілярах при

венозному застої різко сповільнюється, кисень крові максимально використовується тканинами і велика частина гемоглобіну виявляється відновленою. Темно-вишневий колір відновленого гемоглобіну, просвічуючи через тонкий шар епідермісу, набуває блакитного відтінку.

Поряд з місцевими змінами при венозній гіперемії, особливо якщо вона викликана загальними причинами, мають місце і генералізовані порушення з дуже важкими наслідками. Найчастіше вони виникають при закупорці великих венозних колекторів – ворітної, нижньої порожнистої вени. Скупчення в них крові (до 90 % всієї крові) супроводжується різким зниженням артеріального тиску, порушенням живлення життєво важливих органів (серце, мозок). Внаслідок недостатності серця або паралічу дихання, можлива смерть.

ІШЕМІЯ

Ішемія (місцеве недокрів'я) – зменшення кровонаповнення органа або тканини в результаті обмеження або повного припинення надходження артеріальної крові внаслідок констрикції або закупорки артерій.

Етіологія. Здавлення артерії, обтурація просвіту, дія на нервово-м'язовий апарат артеріальної стінки. Відповідно до цього розрізняють компресійний, обтураційний і ангиоспастичний типи ішемії.

Компресійна ішемія виникає в результаті здавлювання артерій ззовні рубцем, лігатурою, пухлиною, стороннім тілом та ін.

Обтураційна ішемія є наслідком часткового звуження або повного закриття просвіту артерії бляшкою, тромбом або емболом. Інфільтративні і запальні зміни стінки артерії, що виникають при артерioskлерозі призводять також до обмеження місцевого кровотоку по типу обтураційної ішемії.

Ангіоспастична ішемія виникає внаслідок подразнення судинозвужуючого апарату судин і їх рефлекторного спазму, викликаного емоційним впливом (страх, біль, гнів), фізичними факторами (холод, травма, механічне подразнення), хімічними агентами, біологічними подразниками (токсини бактерій) і т.д. В

умовах патології ангіоспазм характеризується відносною тривалістю і значною виразністю, що може бути причиною різкого уповільнення кровотоку, аж до повної його зупинки.

Симптоми ішемії залежать головним чином від інтенсивності зменшення кровопостачання тканини. Колір органу стає блідим внаслідок звуження поверхнево розташованих судин і зниження кількості функціонуючих капілярів, а також різкого зменшення у крові еритроцитів (зниження місцевого гематокриту). Об'єм органу зменшується в результаті ослаблення його кровонаповнення і зниження кількості тканинної рідини. Температура поверхнево розташованих органів при ішемії знижується, так як віддача тепла починає превалювати над його доставкою. У внутрішніх органах температура при ішемії знижується, оскільки з їх поверхні тепловіддача не відбувається.

Зміни мікроциркуляції при ішемії призводять до обмеження доставки кисню і поживних речовин в тканини, а також до затримки в них продуктів обміну речовин. Накопичення недоокислених продуктів обміну (молочної, піровиноградної кислот і ін.) викликає зсув рН тканини в кислу сторону. Порушення обміну речовин призводить спочатку до зворотних, а потім до незворотних ушкоджень тканин.

Ішемія характеризується також порушенням чутливості у вигляді парестезії (відчуття оніміння, поколювання, «повзання мурашок»); больовим синдромом; зменшенням швидкості кровотоку, органу в об'ємі; зниженням артеріального тиску на ділянці артерії, розташованій нижче перешкоди; зменшенням відтворення міжтканинної рідини і зниженням тургору тканини; порушенням функції органу або тканини; дистрофічними змінами.

Різні тканини неоднаково чутливі до змін кровопостачання, тому порушення в них настають неоднаково швидко. За ступенем чутливості до ішемії на першому місці стоїть ЦНС, потім серцевий м'яз, нирки та інші внутрішні органи. Ішемія в кінцівках супроводжується болями, відчуттям оніміння, «повзання мурашок» і дисфункцією скелетних м'язів.

Якщо кровотік в області ішемії не відновлюється протягом відповідного часу, виникає омертвіння тканин, зване **інфарктом**. При патолого-анатомічному розтині в одних випадках виявляється так званий **білий інфаркт** (в процесі змертвіння кров не надходить в область ішемії і звужені судини залишаються тут заповненими лише плазмою без еритроцитів). В інших випадках – **червоний**, або **геморагічний інфаркт** (кров надходить у осередку ішемії настільки повільно, що тканина вмирає, стінки судин виявляються зруйнованими, і еритроцити як би «нафаршировують» всю тканину, фарбуючи її в червоний колір.

Результати ішемії, особливо тривалої, як правило, несприятливі. Ішемія життєво важливих органів (мозок, серце) має більш важкі наслідки, ніж ішемія нирок, селезінки, легенів, скелетної, м'язової, кісткової або хрящової тканини. Зазначені органи характеризуються високим рівнем енергетичного обміну, але, незважаючи на це, їх колатеральні судини функціонально не здатні компенсувати порушення кровообігу. Навпаки, скелетні м'язи, і особливо сполучна тканина, завдяки низькому рівню енергетичного обміну в них, більш стійка в умовах ішемії.

Нарешті, велике значення в розвитку ішемії має попередній функціональний стан органу або тканини. Утруднення припливу артеріальної крові в умовах підвищеної функціональної активності органу або тканини більш небезпечно, ніж в стані спокою. Особливо велика роль невідповідності функції органа і його кровопостачання при наявності органічних змін в артеріях. Це пов'язано з тим, що органічні зміни судинної стінки, з одного боку, обмежують її здатність до розширення при підвищеному навантаженні, а з іншого, роблять її більш чутливою до різних спазматичних впливів.

СТАЗ

Стаз – це уповільнення й зупинка течії крові в капілярах, дрібних артеріях і венах.

Розрізняють **істинний** (капілярний) стаз, що виникає внаслідок патологічних змін в капілярах або порушення реологічних

властивостей крові, **ішемічний** – внаслідок повного припинення припливу крові з відповідних артерій в капілярну мережу і **венозний**.

Венозний і ішемічний стази є наслідком простого уповільнення і зупинки кровотоку. Ці стани виникають з тих же причин, що і венозна гіперемія і ішемія. Венозний стаз може бути результатом стискання вен, закупорки їх тромбом або емболом, а ішемічний – наслідком спазму, стискання або закупорки артерій.

Усунення причини стазу веде до відновлення нормального кровотоку. Навпаки, прогресування ішемічного і венозного стазу сприяє розвитку істинного. При істинному стазі стовп крові в дрібних венах стає нерухомим, кров гомогенізується, еритроцити набухають і втрачають значну частину свого пігменту. Плазма разом з звільненим гемоглобіном виходить за межі судинної стінки. У тканинах осередку капілярного стазу відзначаються ознаки різкого порушення живлення, омертвіння.

Основними причинами, що викликають стаз в мікросудинах, є порушення реологічних властивостей крові. Реологічні властивості крові як неоднорідною рідини мають особливо важливе значення при її течії по мікросудинах, просвіт яких можна порівняти з величиною формених елементів. Під час руху в просвіті капілярів і прилеглих до них дрібних артерій і вен еритроцити і лейкоцити змінюють свою форму – згинаються, витягуються в довжину і т.д.

Нормальний перебіг крові по мікросудинах можливо тільки, якщо: 1) формені елементи можуть легко деформуватися; 2) вони не склеюються між собою і не утворюють агрегати, які могли б завадити кровотік і навіть повністю закупорювати просвіт мікросудин;

3) концентрація формених елементів крові не є надмірною. Ці властивості важливі, перш за все, для еритроцитів, так як їх число в крові людини приблизно в тисячу разів перевищує кількість лейкоцитів. Порушення реологічних властивостей крові в мікросудинах головним чином пов'язані зі змінами властивостей еритроцитів крові.

Основні фактори, що визначають порушення реологічних властивостей крові в мікросудинах організму: порушення

деформованості еритроцитів; порушення структури потоку крові в мікросудинах; посилена внутрішньосудинна агрегація еритроцитів, що викликає стаз крові в мікросудинах; зміна концентрації еритроцитів в циркулюючій крові.

Механізм розвитку справжнього стазу пояснюється внутрішньою капілярною агрегацією еритроцитів, тобто їх склеюванням і утворенням конгломератів, які ускладнюють кровотік. При цьому підвищується периферичний опір. Агрегація виникає в результаті зміни фізичних властивостей плазмолем еритроцитів під безпосередньою дією факторів, що проникають всередину капілярної судини.

Електронно-мікроскопічне вивчення феномена агрегації еритроцитів показало, що їх поверхня, гладка в нормальних умовах, при посиленій агрегації стає нерівною, «пухнастою», змінюються сорбційні властивості еритроцитів по відношенню до деяких барвників, що свідчить про порушення фізико-хімічного стану.

У патогенезі справжнього стазу важливе значення надається уповільненню кровотоку в капілярних судинах внаслідок згущення крові. Провідну роль при цьому відіграє підвищена проникність стінки капілярних судин, розташованих в зоні стазу. Цьому сприяють етіологічні фактори, що викликають стаз, і метаболіти, які утворюються в тканинах. Особливе значення в механізмі стазу відводиться біологічно активним речовинам (серотонін, брадикінін, гістамін), а також ацидотичному зрушенню тканинної реакції середовища і її колоїдний стан.

ТРОМБОЗ

Тромбоз – це прижиттєве відкладення на внутрішній поверхні кровоносних судин згустку стабілізованого фібрину і формених елементів крові.

Згустки крові можуть бути *пристінкові* (частково зменшують просвіт судин) і *закупорювальні*. Перший різновид тромбів найчастіше виникає в серці і стовбурах магістральних судин, другий – в дрібних артеріях і венах.

Залежно від того, які компоненти переважають у структурі тромбу, розрізняють *білі, червоні і змішані тромби*. У першому випадку тромб утворюють тромбоцити, лейкоцити, а також невелика кількість білків плазми; у другому – еритроцити, скріплені нитками фібрину; змішані тромби являють собою по черзі білі і червоні шари.

Причиною тромбозу найчастіше є захворювання, при яких уражається судинна стінка. Це, перш за все, захворювання запальної природи (ревматизм, висипний тиф, бруцельоз, сифіліс), а також атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, алергічні процеси.

Основний механізм тромбоутворення у вигляді **тріади Вірхова**.

1. Пошкодження судинного ендотелію, що виникає під дією фізичних (механічна травма, електричний шок), хімічних (NaCl, FeCl₃, HgCl₂, AgNO₃) і біологічних (ендотоксини мікроорганізмів) факторів в результаті порушення його живлення і метаболізму. Пристінковий тромб утворюється, перш за все, на ділянці пошкодження стінки судини. Це пояснюється, з одного боку, тим, що з пошкодженої внутрішньої оболонки судини виділяються фактори згортання крові, які активують процес тромбоутворення, а з іншого – локальним пригніченням процесу фібринолізу, утворення в ендотелії кровоносних судин простагландину I (простациклін) і його ендоперекісей, що надають в нормі виражену антиагрегаційну дію на тромбоцити. Крім того, потужним ендогенним інгібітором синтезу простагландину є адреналін, який сприяє тромбоутворенню при стресових станах, а також в тих випадках, коли морфологічне пошкодження внутрішньої оболонки судини не виявляється.

2. Порушення активності згортальної та противозгортальної систем крові і судинної стінки. Підвищення активності системи згортання крові за рахунок збільшення в ній концентрації прокоагулянтів (тромбін, тромбопластин), як і зниження активності протизгортальної (зменшення вмісту в крові антикоагулянтів або збільшення активності їх інгібіторів), в тому числі фібринолітичної, як правило, призводить до внутрішньосудинного згортання крові і тромбозу. Це обумовлено швидким і значним надходженням в

судинне русло факторів згортання крові, зокрема, тканинного тромбопластину, що спостерігається при шоку, гострому масивному гемолізі еритроцитів.

3. Уповільнення кровотоку (завихрення в області аневризми). Цей фактор, ймовірно, має менше значення, однак він дозволяє пояснити, чому в венах тромби утворюються в п'ять разів частіше, ніж в артеріях, в венах нижніх кінцівок – в три рази частіше, ніж у венах верхніх кінцівок, а також високу частоту тромбоутворення при перебуванні на тривалому постільному режимі.

Процес тромбоутворення умовно можна розділити на дві фази: фазу адгезії, агрегації і аглютинації тромбоцитів (**клітинна фаза**) фазу коагуляції (**плазматична фаза** згортання). Фізико-хімічна сутність клітинної фази (первинний гемостаз) полягає в зміні електричного потенціалу судинної стінки, заряду тромбоцитів та інших клітин крові, підвищенні адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів, що викликають їх осідання на ушкодженій («чужорідній») поверхні внутрішньої оболонки судин (адгезія) і «прилипання» один до одного (агрегація).

З моменту розпаду тромбоцитів і виходу тромбоцитарних факторів згортання крові в навколишнє середовище починається наступний етап тромбозу – плазматична фаза (фаза коагуляції крові). Фізико-хімічна і біохімічна суть цієї фази полягає в декількох послідовних перетвореннях за типом проензим-ензим.

Наслідки тромбозів можуть бути різними. З огляду на його значення як кровоспинний механізм при гострій травмі, що супроводжується кровотечею, тромбоз слід розглядати з загальнобіологічних позицій як пристосувальне явище. У той же час тромбоутворення при різних захворюваннях (атеросклероз, облітеруючий ендартеріт, цукровий діабет та ін.) може супроводжуватися важкими наслідками, викликаними гострим порушенням кровообігу в зоні тромбованих судин. Розвиток некрозу (інфаркту) в зоні тромбованої, позбавленої колатералей, судини – кінцевий етап тромбозу. Особливо значна роль тромбозу вінцевих артерій у розвитку інфаркту міокарда. Крім того, згідно з

тромбогенної теорії з пристінковим тромбоутворенням і внутрішньостінковим згортанням крові, що супроводжуються організаційно-пластичними процесами, пов'язують розвиток атеросклерозу.

Результати тромбозу: асептичне (ферментативне, аутолітичне) розплавлення; організація (розсмоктування з заміщенням сполучною тканиною); септичне (гнійне) розплавлення. Останнє особливо небезпечно, так як сприяє септикопемії і утворенню багатьох абсцесів в різних органах.

ЕМБОЛІЯ

Емболія – закупорка кровоносних або лімфатичних судин тілами, принесеними потоком крові або лімфи.

Залежно від характеру емболів розрізняють емболію **екзогенну** (повітряну, газову, сторонніми тілами, бактеріальну, паразитарну) і **ендогенну** (викликану тромбом, жиром, різними тканинами, навколоплідними водами). За локалізацією розрізняють емболію великого, малого кола кровообігу і системи ворітної вени. У всіх цих випадках рух емболів зазвичай здійснюється поступальним рухом крові.

Джерелом емболії великого кола кровообігу є патологічні процеси в легневих венах, порожнинах лівої половини серця, артеріях великого кола кровообігу; малого – патологічні зміни в венах великого кола кровообігу і правій половині серця.

До виникнення емболії ворітної вени ведуть патологічні зміни в басейні ворітної вени. Винятком є ретроградна емболія, коли рух ембола підпорядковується не гемодинамічним законам, а силі тяжіння самого ембола. Розрізняють також парадоксальну емболію, яка спостерігається при незрощенні міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки. В результаті чого емболи з вен великого кола кровообігу і правої половини серця переходять в ліву, минаючи мале коло.

ПОРУШЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

Мікроциркуляція – рух крові й лімфи по мікроциркуляторних кровоносному і лімфоносному руслах, що знаходяться в будь-якому органі чи тканині, за допомогою якого клітини отримують живлення і звільняються від метаболітів, катаболітів, в результаті змінюється кровоток, що відповідає потребам тканин.

Останнім часом в системі периферичного кровообігу умовно виділяють мікроциркуляторне, або судинне русло, яке в свою чергу відповідно до розподілу судин на кровоносні і лімфоносні ділиться на мікроциркуляторне кровоносне і лімфоносне русло.

Мікроциркуляторне кровоносне русло складається з судин, діаметр яких не перевищує 100 мкм, тобто артеріол, метартеріол, капілярних судин, венул і артеріоловенулярних анастомозів. У ньому здійснюється доставка поживних речовин і кисню до тканин і клітин, видалення з них вуглекислоти та шлаків, підтримується рівновага притікаючих та відтікаючих рідин, оптимальний рівень тиску в периферичних судинах і тканинах (рис. 32).



Рис. 32.Схема будови мікроциркуляторного русла: АВА-артеріовенозний анастомоз (цит. по О. В. Атаман, 2010)

Мікроциркуляторне лімфоносне русло представлено початковим відділом лімфатичної системи, в якому відбувається утворення лімфи і надходження її в лімфатичні капіляри. Процес утворення лімфи має складний характер і полягає в перенесенні рідини і розчинених в ній

речовин, в тому числі білків, через стінку кровоносних капілярних судин в міжклітинний простір, поширення речовин до периваскулярної сполучної тканини, надходженні капілярного фільтрату в кров, резорбції білків і надлишку рідини в лімфоновні шляхи і т.д.

Таким чином, за допомогою мікроциркуляторного кровообігу здійснюється тісна гематоінтерстиціальна і лімфоінтерстиціальна взаємодія, яка спрямована на підтримання необхідного рівня метаболізму в органах і тканинах відповідно до їх власних потреб, а також потреб організму в цілому.

Порушення мікроциркуляції поділяють на 3 типи: **внутрішньосудинні**, порушення, **пов'язані зі змінами самих судин**; **позасудинні**.

Недостатність лімфообігу – це стан, при якому лімфатичні судини не виконують свою основну функцію постійного й ефективного дренажу інтерстиціального простору.

Розрізняють такі форми недостатності лімфообігу.

1. *Механічна недостатність*. Виявляє себе утрудненням відтоку лімфи у зв'язку з наявністю органічних (стискання пухлиною, рубцем, облітерація лімфатичних судин при їх запаленні, тромбозі та ін.) або функціональних причин (підвищення тиску в магістральних венозних судинах, спазм лімфатичних судин, припинення м'язових скорочень та ін.).

2. *Динамічна недостатність*. Виникає тоді, коли об'єм трансудації міжклітинної рідини перевищує можливості лімфатичної системи забезпечувати ефективний дренаж інтерстиціальної тканини.

3. *Резорбційна недостатність*. Обумовлена структурними змінами інтерстиціальної тканини, накопиченням патологічних видів білків і сорбцією їх в інтерстиції.

Основними проявами недостатності лімфообігу в гострій стадії є набряк, накопичення білків і продуктів їхнього розпаду в інтерстиціальній тканині, а в хронічній стадії – розвиток фіброзу й склерозу.

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Надати визначення артеріальної гиперемії, фізіологічної і патологічної
2. Яке порушення місцевого кровообігу виникає на місці опіку?
3. Який вид розладів периферичного кровообігу спостерігається при ознаках розширення вен нижніх кінцівок, набряки стоп?
4. Про який розлад периферичного кровообігу свідчать припухлість, синюшність і похолодання кисті травмованої руки після накладення гіпсової пов'язки?
5. Яке порушення місцевого кровообігу буде спостерігатися після перерізання симпатичних α -адренергічних волокон?
6. Визначте поняття компресійної, obturaційної, ангіспастичної ішемії
7. Етіологія та патогенез інфаркту. Види (білий, геморагічний)
8. Поняття «Стаз». Істинний, ішемічний, венозний стаз
9. Характеристика основного механізму тромбоутворення у вигляді тріади Вірхова. Види тромбів.
10. Поняття емболія. Види. Який вид емболії буде мати місце у людей, що знаходяться у літаку на висоті 10000 м, в якому відбулася розгерметизація салону.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Адаптація – пристосування у відповідь на зміни умов існування клітин (в тому числі на вплив фактора, що ушкоджує).

Анемія – стан, що характеризується зменшенням загального вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів.

Анізоцитоз – патологічний стан при якому відбуваються зміни розмірів еритроцитів (виявляються нормо-, мікро- і макроформи).

Апластична анемія – захворювання, що характеризується різким пригніченням кістковомозкового кровотворення, гальмуванням процесів проліферації і диференціювання клітинних елементів з розвитком глибокої панцитопенії у периферійній крові

Артеріальна гіперемія – посилення кровотоку в органі чи тканині внаслідок надмірного находження крові по артеріальним судинам

Атрофія – крайня ступінь гіпотрофії.

Білкова компенсація – відновлення білкового складу плазми крові після крововтрати, завдяки активації синтезу протейніну печінці.

Венозна гіперемія – збільшення кровонаповнення органа або ділянки тканини внаслідок утрудненого відтоку крові у венозну систему

Гематокрит – це відношення об'єму еритроцитів до рідкої частини крові (плазми).

Гемодинаміка – рух крові в організмі

Гемолітична анемія – анемія, яка виникає внаслідок значного руйнування еритроцитів (гемолізу)

Гідремічна компенсація – відновлення об'єму циркулюючої крові після крововтрати за рахунок надходження рідини з тканин у судинне русло.

Гіперволемії – стани, що характеризуються збільшенням загального об'єму крові

Гіпертрофія – збільшення розмірів і маси клітини. Виділяють фізіологічну і патологічну гіпертрофію.

Гіповолемії – стани, що характеризуються зменшенням загального об'єму крові

Гіпопластична анемія – анемія, при якій уражається еритроцитарний паросток кісткового мозку на тлі глибокої депресії

кровотворення і різко знижується продукція еритроцитів, а також гранулоцитів і тромбоцитів

Гіпопротейнемія – зменшення загальної кількості білка в крові.

Гіпотрофія – зменшення розмірів і маси клітини

Гіпохромна анемія – це форма анемії з недостатнім вмістом гемоглобіну, тому кольоровий показник менше норми (0,8).

Гомеостаз (гомеокінез) – динамічна рівновага в даній клітині, що забезпечує оптимальну метаболічну і інформаційну підтримку

Дизеритропоетичні анемії – анемії, що обумовлені недостатністю еритропоезу.

Дилатація – розширення просвіту судин

Дисплазії – виникнення атипових клітин зі стійкими змінами їх структури, метаболізму та функції (клітинний атипізм)

Дистрофії – порушення обміну речовин, що супроводжуються розладом функцій клітин.

Дісфібриногенемія – порушенням процесу полімеризації фібрина.

Ембол – частка, яка в нормальних умовах в крові і лімфі відсутня

Емболія – закупорка кровоносних або лімфатичних судин тілами, принесеними потоком крові або лімфи

Етіологія – вчення про причини й умови розвитку хвороби

Ішемія (місцеве недокрів'я) – обмеження або повне припинення надходження артеріальної крові внаслідок констрикції або закупорки артерій.

Клітинна (кістковомозкова) компенсація – відновлення клітинного складу крові після крововтрати завдяки стимуляції синтезу речовин, що активують проліферацію гемопоетичних клітин кісткового мозку та лімфоїдної тканини.

Констрикція – звуження судин

Метаплазія – заміщення клітин, властивих даному органу, нормальними клітинами іншого типу

Метапластична анемія – анемія, при якій порушення еритропоезу обумовлено витісненням або заміщенням еритропоетичної тканини пухлинними метастазами, лейкозними інфільтратами, сполучною, жирковою тканиною.

Механізми пошкодження клітин

- ◆ розлади енергетичного забезпечення клітини;
- ◆ пошкодження мембран і ферментів;
- ◆ активація вільнорадикальних і перекисних процесів;
- ◆ дисбаланс іонів і води;
- ◆ порушення в геномі або експресії генів.

Нозологія – загальне уявлення про хвороби, окреме захворювання

Нормоволемія – стани, при яких не змінюється загальний об'єм крові

Нормоцитемічний – стан при якому не виявляється зміни гематокрита.

Олігоцитемічний – стан зі зниженням гематокритного числа.

Осмотична резистентність еритроцитів – метод оцінки фізико-хімічних властивостей еритроцитів, характеризує стійкість мембран еритроцитів у гіпотонічних розчинах.

Парапротейнемія – поява в крові незвичайних білків.

Патогенез – вчення про механізми розвитку і кінця хвороби

Патологічний процес – це поєднання місцевих і загальних реакцій, що виникають в організмі у відповідь на шкідливу дію хворобоутворюючого фактору

Патологічна реакція – це неадекватна реакція організму на дію як патологічних, так і фізіологічних факторів

Патологічний стан – це патологічний процес, який розвивається повільно або результат патологічного процесу

Патологічна фізіологія – це наука, яка вивчає загальні закономірності виникнення, розвитку і завершення хвороби

Пойкілоцитоз – патологічний стан при якому відбуваються зміни форми еритроцитів (сферо-, овало-, дрепано-, акантоцити та ін).

Поліцитемічний – стан з збільшенням гематокриту.

Порфірії – група захворювань, які спричинені недостатньою активністю ферментів, які приймають участь у синтезі гема

Постгеморагічна анемія – анемія, яка виникає внаслідок крововтрати.

Ремісія – це тимчасове поліпшення стану хворого або зникнення клінічних проявів патологічного процесу

Рецидив – це новий прояв хвороби після уявного або неповного її припинення

Серцево-судинна компенсація – адаптивні механізми серцево-судинної системи (стимуляція роботи серця, зміна тону судин) для компенсації крововтрати.

Стадії хвороби – початок, власне хвороба, вихід

Стаж – уповільнення і зупинка кровотоку в капілярах, дрібних артеріях і венах

Термінальний стан – це необоротне згасання функцій організму перед біологічною смертю

Типові форми патології клітин: дистрофії, дисплазії, метаплазія, гіпотрофія (атрофія), гіпертрофія, а також некроз і патологічні форми апоптозу.

Тріади Вірхова – 1) пошкодження судинного ендотелію, 2) порушення активності загортальної та протизгортальної, 3) уповільнення кровотоку

Тромбоз – прижиттєве відкладення на внутрішній поверхні кровоносних судин згустку стабілізованого фібрину і формених елементів крові

Фактори згортання крові – група речовин, що містяться у плазмі крові та тромбоцитах і забезпечують згортання крові (більшість з них білки).

Хвороба – це порушення нормальної життєдіяльності організму при впливі на нього шкідливих факторів

Швидкість осідання еритроцитів – це час спонтанного осідання еритроцитів у капілярі або пробірці, є неспецифічним тестом показника запальної реакції організму. Залежить від великої кількості різних патологічних і фізіологічних факторів.

ПЕРЕЛІК КОНТРОЛЬНИХ ПИТАНЬ

1. Надайте характеристику поняттям «Предмет, завдання і методи патологічної фізіології. Види експерименту»
2. Охарактеризуйте причини і умови хвороби, етіологічні фактори, фактори ризику. Патогенез. Процеси патогенезу
3. Назовить чинники, ознаки ушкодження клітини. Механізми загибелі клітин.
4. Що таке перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантна система клітини?
5. Охарактеризуйте роль фосфоліпаз, іонів кальцію, натрію та калію, змін білкових молекул у патогенезі клітинного ушкодження.
6. Надайте характеристику складу та функції білків плазми крові.
7. У чому проявляється патогенез гомеостазу за умов порушення фізико-хімічних властивостей крові?
8. Охарактеризуйте процеси метаболізму та властивості мембран еритроцитів. Визначте патологічні зміни стану клітин за умов порушення їх властивостей. (Осмотична резистентність еритроцитів).
9. Визначте особливості фізіологічних властивостей різних форм лейкоцитів.
10. Визначте значення судинно-тромбоцитарного та ферментативно-коагуляційного гомеостазу. Надайте характеристику стадіям.
11. Охарактеризуйте зміни складу плазми крові та її властивостей. Механізми порушення процесу зсідання крові та фактори, що їх зумовлюють.
12. Які етіологічні фактори обумовлюють зміни кількісного та якісного складу еритроцитів (розмір, форма, включення)?
13. Проаналізуйте і обґрунтуйте відмінності етіології та патогенезу постгеморагічних хронічних та гострих анемії.
14. Які особливості клінічних проявів та цитологічних порушень при розвитку залізодефіцитної анемії?
15. Які етіологічні фактори обумовлюють порушення синтезу порфіринів?
16. Чому за умов дефіциту ціанокобаламіну та фолієвої кислоти розвиваються мегалобласні анемії.
17. Які фактори обумовлюють розвиток гемолітичних анемії?
18. Охарактеризуйте етіологію та патогенез спадкових гемолітичних анемії, обумовлених порушенням синтезу мембрани еритроцитів.
19. Завдяки яким генетичним аномаліям відбуваються таласемії та гемоглобінопатії?
20. У чому полягає патогенетичний механізм розвитку імунних гемолітичних анемії (аутоімунних та алоімунних) та гемоглобінурії?
21. Надайте визначення артеріальної гіперемії, венозної гіперемії, ішемії, стазу, тромбозу, емболії.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основна

1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Навчальний посібник – Вінниця: Нова книга, 2017. – 512 с.
2. Атаман О. В. Патофізіологія в 2 т. Т 1. Загальна патофізіологія: підручник для студентів вищ. мед. навч. закладів. – Вінниця: Нова книга, 2012. – 592 с.
3. Патологічна фізіологія: Підручник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів / за ред. М.С. Регеди та А.І. Березнякової. 2-ге вид., перероблене і доповнене. – Львів: Магнолія, 2021. – 490 с.
4. Патофізіологія / За ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя. – К.: ВСВ «Медицина», 2017. – 736 с.
5. Костенко В. О. Патофізіологія системи крові / В. О. Костенко, О. Є. Акімов, А. М. Єлінська, І. О. Ковальова / Навч. посібник. – К.: Магнолія, 2020. – 164 с.
6. Третьяк Н. М. Гематологія: Навч. посібник – К.: Зовнішня торгівля. – 2005. – 240 с.
7. Клінічна фізіологія: підручник / В. І. Філімонов, Д. І. Маракушин, К. В. Тарасова та ін. – 2-е вид. – К.: ВСВ "Медицина", 2022. – 776 с.
8. Філімонов В. І. Клінічна фізіологія. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 736 с.

Додаткова

1. Гуцаленко О. О. Гематологія. Навчальний посібник. – Полтава: Верстка, 2012. – 696 с.
2. Гематологія. / М. Т. Ватутін, Н. В. Калінкіна, О. В. Склянна, О. В. Кетінг, О. К. Кашанська, А. М. Шевельок. – Донецьк: Каштан, 2012. – 346 с.
3. Клінічна біохімія: Підручник /Д. П. Байків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків та ін./ За ред. О. Я. Склярєва. – К.: Медицина, 2006. - 432 с.
4. Боднар Я. Я., Файфура В. В. Патологічна анатомія і патологічна фізіологія людини. – 2019. – 494 с.
5. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. – Тверь.:Триада, 2004. – 242 с.

УДК 616-092(075.8)

Навчальне видання

Макаренко Ольга Анатоліївна, Коломійчук Тетяна Вікторівна

**ОКРЕМІ ГЛАВИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ
Конспект лекцій**

Українською мовою

Формат 60x90/16. Ум. друк. арк. 6,3
Тираж 100 прим. Зам. № 22/005

Видавець і виготовлювач

С.Л. Назарчук

65009, Одеса, Фонтанська дорога, 10.

Тел. 050 905 23 77. Е-mail: selen_odessa@ukr.net

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7024 від 23.12.2019.

