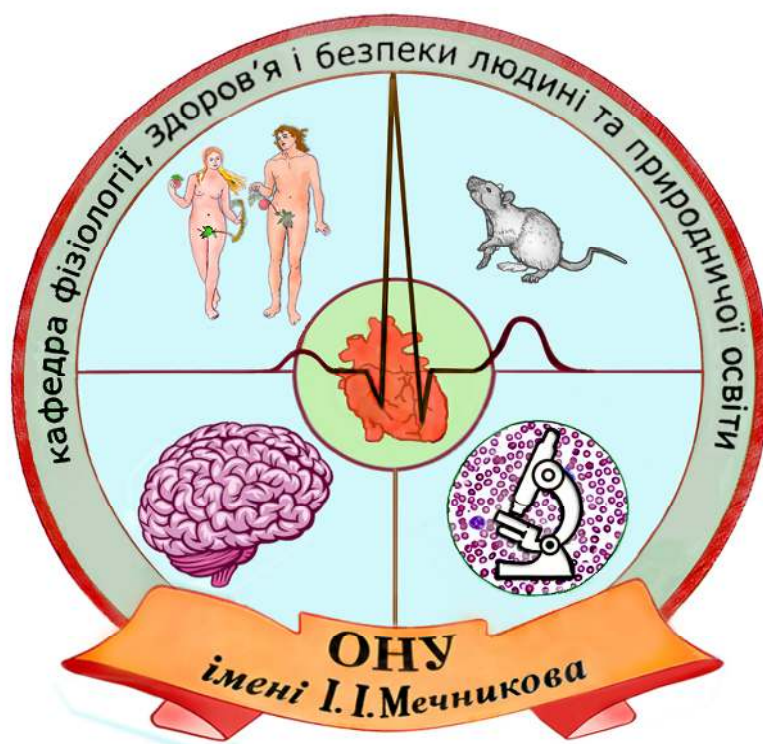


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. І. МЕЧНИКОВА
БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ФІЗІОЛОГІЇ, ЗДОРОВ'Я І БЕЗПЕКИ ЛЮДИНИ та ПРИРОДНИЧОЇ ОСВІТИ

О. А. Макаренко

ТИПОВІ ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ



ОДЕСА
2024

УДК 616-00
M151

Автор:

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

Рецензенти:

К. Й. Черничко – канд. біол. наук, доцент кафедри зоології, гідробіології та загальної екології Одеського національного університету імені І. І. Мечникова

І. М. Михейцева – доктор 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 № 5 від 07.12.2023 р.*

Макаренко О. А.

M151

Типові патологічні процеси : конспект лекцій /
О. А. Макаренко. – Одеса : Видавець С. Л. Назарчук,
2024. – 111 с.

«Типові патологічні процеси : конспект лекцій» складено відповідно до робочої програми навчальної дисципліни «Типові патологічні процеси», яка викладається здобувачам третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти за спеціальністю «091 Біологія та біохімія». Конспекти лекцій можуть бути використані при вивченні дисципліни «Патологічна фізіологія» здобувачами другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальностями «091 Біологія та біохімія», «226 Фармація, промислова фармація», «014.05 Середня освіта. Біологія та охорона здоров'я».

УДК 616-00

© О. А. Макаренко, 2024

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Конспект лекції № 1 на тему «Запалення».....	5
Конспект лекції № 2 на тему «Гарячка»	20
Конспект лекції № 3 на тему «Алергія».....	28
Конспект лекції № 4 на тему «Гіпоксія»	39
Конспект лекції № 5 на тему «Патологія тканинного росту. Пухлини»	48
Конспект лекції № 6 на тему «Голодування»	63
Конспект лекції № 7 на тему «Типові порушення білкового обміну».....	67
Конспект лекції № 8 на тему «Типові порушення жирового обміну».....	76
Конспект лекції № 9 на тему «Типові порушення вуглеводного обміну».....	82
Конспект лекції № 10 на тему «Патологія кислотно-лужного стану».....	93
Конспект лекції № 11 на тему «Порушення водно-електролітного балансу»	98
Перелік контрольних питань.....	109
Список рекомендованої літератури	110

ВСТУП

Важливим кроком у напрямку підготовки фахівців, які широко ерудовані в галузі фундаментальних медико-біологічних концепцій, а також розуміють закономірності виникнення і розвитку загальних патологічних станів, є доскональне знання основ загальної патологічної фізіології. У сучасних умовах впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, техногенного, інформаційного та емоційного навантаження, виникнення нових нозологічних форм патологій, розвитку хвороб цивілізації є актуальним набуття глибоких знань і навичок з патологічної фізіології. Придбані знання дозволять використовувати їх для рішення проблем діагностики та профілактики хвороб, а також реабілітації хворих, у котрих розвився той чи інший патологічний стан.

В розділі загальної патофізіології виділяють типові патологічні процеси, які розвиваються за однаковими основними закономірностями, незалежно від причини, локалізації, виду тварини та індивідуальних особливостей організму. Знання етіології та патогенезу типових патологічних процесів необхідні для формування у здобувачів патогенетичного мислення, а також створення бази, що визначатиме професійну компетентність і загальну ерудицію.

Надійні знання основ та закономірностей типових патологічних процесів можуть бути використані для створення і розробки патогенетично обґрунтованих схем профілактики та лікування найбільш поширених сучасних патологічних станів.

Лекції окремого розділу патології – типові патологічні процеси, безперечно, зацікавлять не тільки майбутніх медиків, але будуть дуже корисними для біологів, фармацевтів, які набувають знання в галузі здоров'я людини.

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 1 НА ТЕМУ ЗАПАЛЕННЯ

План

1. Етіологія, патогенез, стадії запалення
2. Місцеві та загальні ознаки запалення
3. Реакція мікросудинного русла
4. Медіатори запалення
5. Фагоцитоз
6. Види ексудатів
7. Значення запалення

Запалення – типовий патологічний процес, який є результатом пошкодження тканини і проявляється як структурні, метаболічні та функціональні порушення зі змінами мікроциркуляції.

Запалення відноситься до найбільш поширених патологічних процесів. Практично усі галузі медицини пов'язана з діагностикою, профілактикою та лікуванням запальних процесів або явищ.

Запалення може виникати у різних органах і тканинах тварин або людини (апендицит, ангіна, гепатит, пневмонія) у результаті механічної травми, впливу температури, вірусів, бактерій та ін. Запалення має свої особливості у кожному випадку, або завжди є загальне, що і становить його сутність як типового патологічного процесу.

Етіологія, патогенез (стадії) запалення

Розрізняють **екзогенні** (зовнішні) фактори:

- **Біологічні:** бактерії, віруси, гриби, найпростіші, черви, комахи.
- **Хімічні:** кислоти і луги, отрути.
- **Фізичні:** чужорідне тіло, тиск, розрив, термічні впливи (холод, тепло), променева енергія (рентгенівська, ультрафіолетова, радіоактивна).

Та **ендогенні** (внутрішні) фактори, які виникають в самому організмі внаслідок іншого захворювання: (жовчні або сечові

каміння, тромб, комплекси антиген-антитіло, осередки некрозу, гематома та ін.

У патогенезі запалення умовно розрізняють три стадії:

- **альтерацію**
- **ексудацію**
- **проліферацію.**

Зазначені процеси не завжди строго послідовні і перекриваються в часі (рис. 1).

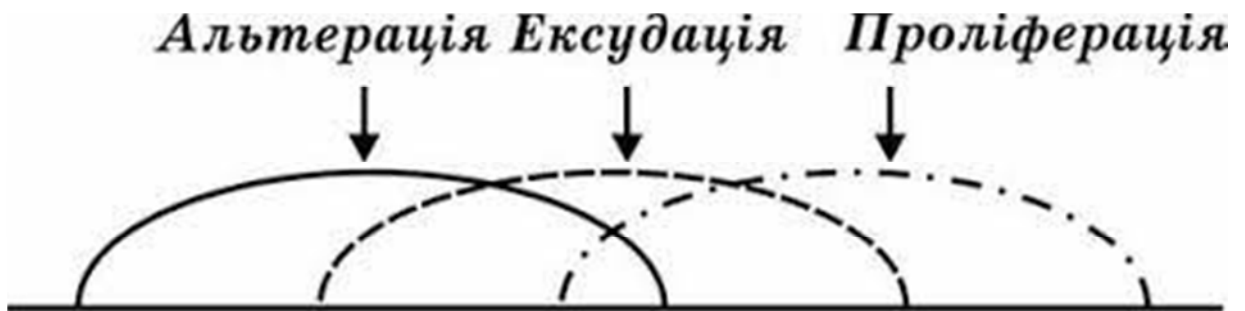


Рис. 1. Патогенез запалення (стадії) (цит. за О.В. Атаман, 2017)

Альтерація – ушкодження клітин і позаклітинних структур та утворення медіаторів. Альтерацію викликає пошкоджуючий агент, який за силою і тривалості перевершує адаптаційні можливості тканини. Розрізняють первинну і вторинну альтерацію.

Первинна альтерація – результат шкідливої дії запального фактору. **Вторинна** альтерація – наслідок впливу на тканину, мікросудини і кров активних метаболітів кисню та лізосомальних ферментів, які вивільняються з клітинних лізосом.

Ексудація – вихід рідини крові, яка містить електролітні білки через судинну стінку у вогнище запалення, тобто пошкоджену тканину. Ексудат – рідина, яка вийшла з судин і просочує вогнище запалення, або зосереджується у порожнини (наприклад, при запаленні ока – в передній камері ока, при запаленні серцевого м'яза – в перикардіальній області).

Ексудація здійснюється за такими механізмами:

- підвищення проникності судинної стінки;
- збільшення гідростатичного тиску у судинах;
- збільшення осмотичного і онкотичного тиску у тканині.

Проліферація – розмноження клітин сполучної тканини. Охоплює: розмноження клітин, тобто власну проліферацію; синтез позаклітинних компонентів сполучної тканини: колагену, еластину,

протеогліканів, глікопротеїнів. Супроводжується значним посиленням анаболічних процесів.

Місцеві ознаки запалення – пентада Цельса-Голена:

Припухлість, почервоніння, жар, біль і порушення функції

- **Припухлість** (tumor): ацидоз і підвищення осмотичного тиску збільшують ексудацію і локальний набряк.
- **Почервоніння** (rubor) – результат розширення судин та одночасного підвищення припливу яскраво-червоної артеріальної крові завдяки вмісту оксигемоглобіну.
- **Жар** (calor) – наслідок надходження в тканини теплішої артеріальної крові і посилення обміну речовин.
- **Біль** (dolor) – результат подразнення чутливих нервових закінчень медіаторами болю (брадикінін, гістамін, недоокислені продукти обміну), а також, в якійсь мірі, і внаслідок натягу тканини при набряку, яке сприяє здавленню чутливих нервових закінчень.
- **Порушенням функції** органу або системи (functio laesae) – проява вираженого запального процесу, що супроводжується змінами метаболізму, кровообігу, іннервації в тканинах.

Загальні ознаки запалення

- **лейкоцитоз** (збільшення числа лейкоцитів в одиниці об'єму периферичної крові) і зміна лейкоцитарної формули. Лейкоцити фагоцитують і знищують мікроорганізми.
- **гарячка** розвивається під впливом пірогенів, які утворюються нейтрофільними лейкоцитами, підсилює вироблення імуноглобулінів і підвищення активності лейкоцитів.
- **збільшення швидкості осідання еритроцитів ШОЕ** внаслідок зміни заряду еритроцитів.
- **зрушення білкових фракцій крові:** зниження рівня альбумінів на тлі збільшення глобулінів.

Метаболізм при запаленні можна охарактеризувати як «пожежу обміну» внаслідок різкої активації обміну речовин «горіння». Як і під час пожежі утворюється багато недоокислених продуктів: поліпептиди, жирні кислоти, кетонові тіла. Процеси катаболізму і анаболізму зачіпають усі види обміну: вуглеводний, жировий, білковий, електролітний.

Реакція мікросудинного русла

Реакція мікросудин виникає практично одночасно з пошкодженням тканини. Найбільш ранній і дуже короткочасною (від 10-20 с до кількох хвилин) реакцією мікросудин на ушкодження є **констрикція (спазм)** артеріол, яка обмежує місцевий кровоток і здійснюється адреналіноподібними речовинами.

Однак переважна реакція мікросудинного русла на ушкодження – **вазодилатація** (розширення судин) або **артеріальна гіперемія**. У місці пошкодження розкриваються усі артеріовенозні анастомози, розслабляються прекапілярні сфінктери і усі капіляри, підвищується обмін речовин, збільшується приплив до вогнища запалення лейкоцитів, активізується лімфатична система.

По мірі розвитку запалення артеріальна гіперемія змінюється **венозною** завдяки змінам реологічних властивостей крові (згущенню крові, крайовому розташуванню лейкоцитів та ін.), підвищенню проникності кровоносних стінок, набряку ендотелію судин та прекапілярних тканин.

Під впливом факторів крові, судинної стінки і пошкодженої тканини спочатку відбувається **венозна гіперемія** (утруднення відтоку крові по венах), а потім – **стаз** (повна зупинка потоку крові). Стаз викликає агрегати еритроцитів, які зчіплюються один з одним та з ендотелієм. Ці еритроцити у подальшому піддаються лізису.

Основні фізико-хімічні зміни в осередку запалення

- **Гіперосмія** – підвищення осмотичного тиску у результаті збільшення вмісту іонів калію (вихід калію з пошкоджених клітин та звільнення калію з внутрішньоклітинних білків).
- **Гіперонкія** – підвищення онкотичного тиску у результаті утворення низькомолекулярних білків і надходження білків в тканину з плазми крові при ексудації.
- **Ацидоз** – зміна рН середовища в сторону «закислення» як наслідок накопичення молочної кислоти, амінокислот, вільних жирних кислот і трикарбонових кислот. Механізми розвитку: активізація гліколізу, лізосомальних протеаз, ліпаз і фосфоліпаз, порушення циклу Кребса і тканинного дихання.

Медіатори запалення

Це біологічно активні речовини, відповідальні за виникнення або підтримку запального процесу. Медіаторна ланка є головною у патогенезі запалення. За походженням медіатори ділять на:

- **клітинні** – гістамін, серотонін, лізосомальні ферменти, цитокіни, похідні арахідонової кислоти
- **гуморальні** – утворюються в рідких середовищах організму: похідні комплементу, кініни, фактори антизсідальної системи.

По синтезу розрізняють «преформовані» і «знову утворені» медіатори. Преформовані медіатори синтезуються постійно у відсутності пошкодження. Вони накопичуються в спеціальних сховищах і вивільняються з них повільно після виникнення пошкодження (дії гістаміну). Синтез таких медіаторів як простагландини відбувається відразу у відповідь на ушкодження.

Один з найбільш важливих механізмів ушкодження є вихід з пошкоджених лізосом кілька десятків **лізосомальних ферментів** з високою активністю та здатні гідролізувати саму клітину і міжклітинні утворення. До лізосомальних ферментів відносять нейтральну протеїназу, катепсину, колагеназу, еластазу, активатор плазміногену, кислу ліпазу, фосфоліпазу А₁, А₂, холінестеразу, лізоцим, гіалуронідазу, кислі ДНКазу та РНКазу. В перший час виникнення запалення працюють лізосомальні протеази типу хімотрипсина, а пізніші – катепсину.

Похідні арахідонової кислоти – простагландини, тромбосани, простацикліни, лейкотрієни (рис. 2).



Рис. 2. Похідні арахідонової кислоти - медіатори запалення (цит. за О.В. Атаман, 2017)

Фосфоліпаза A_2 активується іонами кальцію, після чого під її дією з фосфоліпідів клітинних мембран відбувається вивільнення арахідонової кислоти. Далі існують два шляхи перетворення арахідонової кислоти: **циклооксигеназний** зі утворенням "класичних" простагландинів E2, D2, F2, тромбоксанів та простациклінів, або **ліпоксигеназний** зі утворенням лейкотрієнів C4, D4, E4.

Простагландини розширюють артеріоли, звужують венули, збільшують проникність судин, а також знижують больову чутливість нервових закінчень.

Тромбоксани формуються у тромбоцитах, звужують артеріоли і викликають агрегацію тромбоцитів.

Простацикліни вивільняються з ендотелію судин, їх дія антагоністична тромбоксанам: розширюють артеріоли і пригнічують агрегацію тромбоцитів.

Лейкотрієни утворюються у лейкоцитах та базофілах тканин. Вони стимулюють хемотаксис лейкоцитів у місці запалення, а також збільшують проникність кровоносних судин.

Цитокіни – велика група біологічно активних речовин білково-пептидної природи, яка регулює взаємодію між різними типами клітин. Виробляються активованими лімфоцитами (лімфокіни), моноцитами і макрофагами (монокіни), а також нейтрофілами, фібробластами, ендотеліоцитами, тканинними базофілами. Існує близько 50 цитокінів, які відповідно до ефектів поділяють на 4 види:

- Інтерлейкіни (ІЛ) регулюють взаємодію між різними видами лейкоцитів, беруть участь у імунних реакціях та розвитку алергії.
- Інтерферони (ІНФ) – білки, які здійснюють неспецифічний противірусний захист.
- Гемопоетичні колонієстимулюючі фактори (КСФ) або гемопоетини здійснюють регуляцію кровотворення в червоному кістковому мозку.
- Фактори, які здатні пригнічувати ріст пухлин - фактор некрозу пухлин (ФНП)

Цитокіни бувають прозапальні та протизапальні, а їхні ефекти виявляються в осередку запалення - на місцевому рівні або на рівні організму.

Дія цитокінів:

- вторинна альтерація: ФНП- β (лімфотоксин) – продукт активації макрофагів і Т-лімфоцитів спричиняє цитоліз, посилює генерацію вільних радикалів у вогнищі запалення, індукують синтез колагеназ і деградацію колагену.
- еміграція лейкоцитів: ІЛ-1, ФНП, ІНФ- γ призводять до утворення в ендотелії судин адгезивних білків, які викликають крайове стояння (прилипання до поверхні ендотелію) нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. У осередку запалення ІЛ-6, ІЛ-8 збільшують хемотаксис лейкоцитів.
- проліферація – одна з властивостей багатьох цитокінів у вогнищі запалення. Так, ІЛ-1, ФНП активують синтез колагену і водночас новоутворення кровоносних судин (ангіогенез).
- загальні прояви запалення – особливо велике значення має ІЛ-1.

Протизапальний медіатор, зокрема ІЛ-10, – пригнічує синтез лейкоцитами багатьох активних учасників запального процесу.

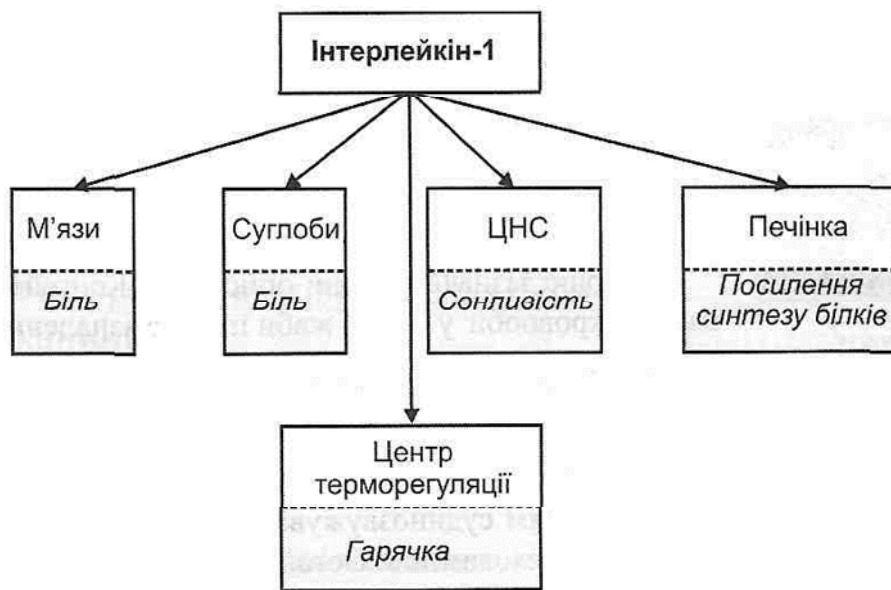


Рис. 3. Деякі ефекти ІЛ-1 (цит. за О.В. Атаман, 2017)

Основні функціональні ефекти кінінів:

- розширення артеріол (артеріальна гіперемія)
- підвищення проникності судинної стінки
- подразнення нервових закінчень (біль).

Кініни калідин і брадикінін – найважливіші, складаються з 9 і 10 амінокислот, відповідно. У крові є неактивний протеолітичний фермент калікреїноген. Активні протеази крові (лізосомальні ферменти, фактор Хагемана, трипсин, тромбін, плазмін, ін.)

відщеплюють ділянки калікреїногену і він перетворюється у активну форму – калікреїн. Калікреїн відщеплює від α_2 -глобуліну плазми крові (кініногену) пептиди з утворенням кінінів.

Комплемент і продукти його активації

Комплемент, що активувався, викликає вторинну альтерацію у осередку запалення. Проміжні продукти активації C3a й C5a є сильними хемотаксинами для нейтрофілів і призводять до дегрануляції тканинних базофілів. Побічні продукти (C3b) мають властивості опсонінів, тобто полегшують фагоцитоз бактерій. Проміжні продукти зі протеазною активністю здатні активувати систему зсідання крові та калікреїн-кінінову систему.

Еміграція лейкоцитів

Вихід лейкоцитів із судин в тканину від лат. *emigrare* - виселятися, переселятися. Лейкоцити, що емігрують у тканину, долають два бар'єри судинної стінки, а саме – ендотелій та базальну мембрану. Проходячи крізь ендотелій і міжендотеліальні щілини, нейтрофіли і макрофаги випускають псевдоподії між ендотеліоцитами і "розсовують" клітини.

Нейтрофільні лейкоцити – перші лейкоцити, які інфільтруються у вогнищі запалення, ефективно захищають від бактерій та грибкових інфекцій. Це короткоживучі рухливі клітини, які швидко знаходять свої мішені і фагоцитують. Якщо рана не інфікована, вміст нейтрофілів у вогнищі швидко знижується і через 2-3 доби серед лейкоцитів запалення переважають макрофаги.

Макрофаги вогнища запалення відбуваються з **моноцитів** крові, які починають емігрувати з мікросудин на кілька годин пізніше нейтрофілів. Це незрілі клітини, які диференціюються в різні типи макрофагів уже після свого вступу до вогнищі запалення, де вони перетворюються в активні, так звані запальні макрофаги, які захищають організм від інфекційних агентів за допомогою фагоцитозу. Здатні виробляти лізосомні ферменти і кисневі радикали.

Відмінності між нейтрофілами і макрофагами:

- тривалість життя макрофагів у вогнищі запалення значно більша (місяці), ніж у нейтрофілів (1-2 дні).
- макрофаги здатні розпізнавати, а потім поглинати пошкоджені клітини власного організму, в тому числі і нейтрофіли, які нежиттєздатні.

- активовані макрофаги утворюють поліпептидні гормони – медіатори «відповіді гострої фази»: ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6.

Надзвичайна роль макрофагів пов'язана зі «прибиранням» запального ексудату. Вони синтезують і секретують нейтральні протеази, що руйнують колагенові і еластинових волокна сполучної тканини: еластазу, колагеназу, активатор плазміногену. Утворені дрібні фрагменти поглинаються, потім знищуються макрофагами.

Фагоцитоз

Одна з найважливіших функцій лейкоцитів, що вийшли з судин в осередок запалення – фагоцитоз. Це процес поглинання і переварювання клітиною різних агентів, які є або стають чужорідними для організму або для окремих його частин. Розрізняють 4 стадії: наближення (хемотаксис), прилипання, поглинання, перетравлення.

1) **Хемотаксис** – явище активного руху лейкоцитів до хімічних агентів (наприклад, продукти протеолізу тканин). «Пусковий» механізм хемотаксису – переміщення лейкоцитів за градієнтом концентрації речовин, що з'являються у вогнищі запалення. Розрізняють хемотаксис позитивний (рух до об'єкта фагоцитозу) та негативний (рух від об'єкта фагоцитозу). Позитивний хемотаксис викликається мікробами та мікробними продуктами. Найбільш сильні хемоаттрактанти бактеріального походження – ліпополісахариди (бактеріальні ендотоксини). Негативний хемотаксис викликають речовини, подібні хініну.

2) **Прилипання** або атракція. Імуноглобуліни плазми однією частиною своєї молекули зв'язуються з поверхнею мікроба, а іншою – з лейкоцитами, так відбувається фіксація мікроба на поверхні нейтрофіла. Найбільш важливими сироватковими опсонінами, що сприяють фагоцитозу бактерій лейкоцитами і моноцитами, є система комплементу і імуноглобуліни.

3) **Захоплення**, або занурення об'єкта в фагоцит. Розрізняють два механізми занурення: об'єкт фагоцитозу втягується в фагоцит, а краї мембрани змикаються над об'єктом. Або шляхом створення псевдоподій, які обволікають об'єкт фагоцитозу і змикаються над ним так, що, як і в першому випадку, фагоцитована частка виявляється укладеної в вакуоль усередині клітини. Фагоцити здатні поглинати об'єкт обома способами.

4) Внутрішньоклітинне **перетравлення** тісно пов'язане з двома процесами: продукцією активних форм кисню – головних бактерицидних речовин фагоцитів, які починають посилено поглинати кисень. Виникає так званий «респіраторний вибух», що пов'язано з утворенням різних токсичних продуктів (гіпохлорит, токсичні хлораміни і ін.). Висока концентрація продуктів «респіраторного вибуху» створюється всередині фагосоми, тоді як цитоплазма фагоцитів захищається від шкідливої дії цих речовин супероксиддисмутазою і каталазою.

Другий процес – дія кислих лізосомальних гідролаз, які переміщені в травну вакуоль під час контакту. Розрізняють **завершений** фагоцитоз зі повним руйнуванням об'єкту і **незавершений** - мікроби залишаються життєздатними, руйнують об'єкт і використовують його в якості джерела поживних речовин. Частилки, які не були гідролізовані фагоцитами і залишаються в клітинах тривалий час, обволікаються плівкою з мукополісахариду. Ці частки після загибелі клітини повторно фагоцитуються або виводяться видільною системою. Фагоцитоз відбувається у інтервалі рН від 6,5 до 8.

Активація фагоцитозу здійснюється при гіперемії, лихоманці, імунізації, підвищенні реактивності організму, а зниження інтенсивності спостерігається при гіпотермії, гіповітамінозах, дефіциті статевих гормонів, гіпотиреозі. Порушення фагоцитозу може бути результатом придбаної недостатності фагоцитозу на тлі білкового голодування, променевої хвороби, тривалої гормональної терапії, старечого віку.

І. І. Мечников є засновник загально біологічної інтерпретації центральної ланки реакції запалення та фагоцитозу. Запалення розглядав не як прояву хвороби, а як захисну реакцію організму від неї.

Класифікація запалення.

Запалення класифікується за:

- виразністю процесу: альтеративне, ексудативне і проліферативне;
- реактивністю організму: нормоергічне, гіпоергічне і гіперергічне;
- якістю ексудату: серозне, гнійне, геморагічне, фібринозне, змішане;
- перебігом: гостре, підгостре, хронічне.

Нормоергічне – запалення в нормальному організмі.

Гіперергічне – запалення в сенсibilізованому організмі, що протікає бурхливо (феномен Артюса, реакція Пірке і ін., виражені явища альтерації).

Гіпоергічне – слабо виражене запалення. Розрізняють позитивну гіпоергію, якщо запалення протікає в умовах підвищеної стійкості до подразника (в імунізованому організмі) і негативну гіпоергію, коли запалення спостерігається у осіб з ослабленою реактивністю (голодування, виснаження, цукровий діабет). Запалення у таких хворих слабо виражено, затримано елімінація флогогена та пошкодження ім тканини.

Великий вплив на перебіг запалення надає стан реактивності організму (нервової, ендокринної та імунної систем). Тому запалення розглядають як загальну реакцію організму на місцеве ушкодження тканини.

Види ексудатів

Ексудат – рідина, що накопичується при запаленні у позастудійному просторі. В ексудаті, крім води і солей виявляються усі компоненти крові: лейкоцити, білки, і, навіть еритроцити. Активні ферменти, які вивільняються з загинувших лейкоцитів і лізосом клітини, а також поліпептиди стимулюють проліферацію клітин на заключному етапі запалення. В залежності від активності фагоцитозу, виразності запального процесу, а також від того, які формені елементи привалюють в ексудаті, розрізняють:

Серозний ексудат складається переважно з води і альбумінів, утворюється на початку багатьох запалень. Виявляється при алергічних запаленнях шкіри, при укусах комах, опіках, механічних пошкодженнях (натираннях).

Катаральний (слизовий) ексудат виникає при запаленні слизових оболонок носоглотки, легень, травного тракту. Катаральні ексудати в основному складаються з мукополісахаридів, лізоциму, секреторних антитіл.

Фібринозний ексудат виявляється при значних пошкодженнях ендотелію, що супроводжуються значним відтоком фібриногену, який полімеризується в нитки фібрину. Характерний для деяких бактеріальних інфекцій (дифтерії, дизентерії), при запаленні верхніх дихальних шляхів, товстої кишки, очеревини.

Гнійний ексудат – гній, який містить велику кількість життєздатних і зруйнованих нейтрофілів, «уламки» некротизованих

тканин, що частково гідролізовані ферментами. Найчастіше утворюється при інфекціях стафілококами, стрептококами, пневмококами та ін.

Геморагічний ексудат зі значною кількістю еритроцитів, утворюється при важких ушкодженнях судин та загибелі ендотелію. Виявляється, зокрема, при гострій грипозній пневмонії, сибірки, отруєнні фосфогеном.

Гнильний ексудат відрізняється наявністю продуктів гнильного розкладу тканин, має брудно-зелене забарвлення та поганий запах. Утворюється в разі приєднання патогенних анаеробів.

Значення відтворення ексудату – найважливіша складова запальної відповіді. Відбувається розведення бактеріальних та інших токсинів, їх руйнування протеазами. В вогнище запалення надходять антитіла сироватки, які знищують токсини бактерій і сприяють фагоцитозу – виконують функцію опсонинів.

Компоненти комплементу в ексудаті підтримують запальну гіперемію, забезпечують перехід лейкоцитів крові у вогнище запалення, сприяють фагоцитозу. Фібриноген з ексудату перетворюється в фібрин, нитки якого створюють структуру, яка полегшує перехід в рану лейкоцитів крові. Молекули фібрину можуть бути субстратом для утворення медіаторів запалення та брати участь в процесі загоєння ран.

Однак ексудація має і негативні наслідки. набряк тканин стає небезпечним, якщо запалення розвивається, наприклад, у верхніх дихальних шляхах, що може стати причиною задухи. Ексудація при запаленні мозку може призвести підвищення внутрішньочерепного тиску, що небезпечної для життя, запальний набряк слизової оболонки жовчовивідних шляхів – до жовтяниці. Ексудація супроводжується збільшенням внутрішньотканинного тиску, порушує мікроциркуляцію і може викликати ішемічне пошкодження тканин.

Проліферація

Стадія проліферації супроводжується значним посиленням анаболізму та охоплює розмноження клітин (власне проліферацію) та синтез позаклітинних компонентів сполученої тканини колагену, еластину, протеогліканів.

Фактори активації розмноження клітин у вогнищі запалення:

- зменшення вмісту кейлонів – речовин білкового походження, які є інгібітори клітинного поділу через вплив на ферменти, що необхідні для редуплікації ДНК. При ушкодженні клітин вміст кейлонів у вогнищі запалення зменшується і клітини починають ділитися. Поділ триває доки вміст кейлонів не досягне рівня непошкодженої тканини.
- Зріст вмісту стимуляторів проліферації – факторів росту, які надходять у осередок запалення з плазми крові або є продуктами клітин. Це фактори росту епідермісу, росту фібробластів, росту тромбоцитарної природи, росту нервів, фактор некрозу пухлин, інсуліноподібні фактори росту, лімфокіни. Дія цих регуляторів здійснюється через активацію внутрішньоклітинних протеїніназ (протеїнінази С і тирозинових протеїніназ).

Значення запалення

З одного боку, запальний процес розцінюють виключно як **захисну реакцію** організму, яка проявляється вже на стадії ушкодження, коли створюються біологічний і механічний бар'єри. Біологічний бар'єр здійснюється шляхом адгезії, загибелі та лізису бактерій, деградації продуктів розпаду – позаклітинного і за рахунок фагоцитозу. Механічний бар'єр формується за рахунок випадання фібрину, згортання лімфи в осередку, розмноження сполучнотканинних клітин на кордоні пошкодженої і нормальної тканин (так звана демаркаційна лінія).

Будь-які порушення «нормального» ходу запального процесу значно збільшують ризик інфекційних захворювань, знижують стійкість організму до пошкоджуючих факторів середовища, достовірно зменшують тривалість життя.

До хвороб, які порушують перебіг запалення, можна навести променеву хворобу, цукровий діабет, уремію. Перебіг запального процесу порушується і при хворобах нейтрофілів – клітин першої лінії захисту при запаленні (лімфогранульоматоз).

З іншого боку, з самого початку існування людства **запалення** вважається синонімом **хвороби**, а характеристика ознак запалення пентада Цельса-Галена не втратила своєї актуальності. І якщо переважає процес альтерації, він може привести до загибелі тканини або навіть цілого органу; якщо переважає процес ексудації, порушується живлення тканин, розвивається гіпоксія,

ферментативний гідроліз і загальна інтоксикація. Запалення, особливо хронічне, призводить до тяжких місцевих і системних порушень в організмі. Місцеві порушення пов'язані з ексудацією та еміграцією клітин крові. Системні порушення пов'язані з тривалими змінами функцій імунної та інших систем.

Лікування

Багато ефективних протизапальних препаратів втручаються в утворення або секрецію медіаторів запалення або перешкоджають їх дії на клітини-мішені.

Виражену протизапальну дію мають глюкокортикоїди. Частково це дія заснована на тому, що вони стимулюють продукцію спеціального білка – ліпокортину, який інгібує фосфоліпазу А, і має два важливі наслідки: гальмування утворення лізофосфоліпідів, у результаті чого здійснюється стабілізація мембрани та пригнічуються альтерації та зменшення утворення арахідонової кислоти та її похідних (простагландинів, тромбоксанів, простациклінів, лейкотрієнів). Це пояснює інші протизапальні ефекти глюкокортикоїдів – гальмування ексудації та еміграції лейкоцитів, а також ослаблення порушень мікроциркуляції. Застосування препаратів, що впливають так чи інакше на обмін медіаторів запалення представляється найбільш дієвим видом втручання в перебіг запального процесу.

Розрізняють кілька видів фармакотерапії:

- **етіотропне** (безпосередній вплив на причину запалення),
- **патогенетичне** (вплив на різні ланки патогенезу),
- **симптоматичне** (вплив на окремі симптоми хвороби, наприклад, при підвищенні температури тіла застосовують жарознижуючі засоби, при головному болю – безпечні засоби, при підвищенні артеріального тиску – засоби, що знижують тиск);
- **стимулююче** (підвищення резистентності та адаптаційних можливостей організму: використання вітамінів, біостимуляторів).

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Альтерація – пошкодження

Ексудація – вихід рідини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку у вогнище запалення

Проліферація – це процес розмноження клітин сполучної тканини.

Дегрануляція – втрата зернистості

Вазодилатація – розширення судин

Констрикція – звуження судин

Місцеві ознаки запалення (пентада Цельса-Голена) – почервоніння (rubor), припухлість (tumor), жар (color), біль (dolor) і порушення функції (functio laesa)

Макрофаги – блукаючі, активно фагоцитуючі клітини, багаті органелами для внутрішньоклітинного перетравлення поглиненого матеріалу і синтезу антибактеріальних та інших біологічно активних речовин (інтерферон, лізоцим та ін.).

Мікрофаги – клітини крові: поліморфноядерні лейкоцити, фагоцитуючі мікроорганізми.

Медіатори (модулятори) запалення – «посередники».

Ексудат – рідина, що накопичується у позасудинним просторі при запаленні в результаті зміни властивостей мікросудин

Фібробласти – група клітин сполучної тканини, різних за ступенем диференціювання, що характеризується, перш за все, здатністю синтезувати білки (колаген, еластин).

Гранулема – скупчення мононуклеарних клітин (моноцитів, макрофагів, лімфоцитів і їх похідних) в запальних інфільтратах

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Надайте визначення запалення та назвіть етіологічні фактори запалення
2. Охарактеризуйте патогенез (стадії) запалення
3. Які є місцеві та загальні ознаки запалення
4. Опишіть реакцію мікросудинного русла при запаленні
5. Назвіть головні медіатори запалення та їх функції
6. Надайте визначення еміграції лейкоцитів
7. Охарактеризуйте фагоцитоз та його стадії
8. Що таке ексудат, його функції та види
9. Як класифікують запалення
10. Біологічне значення запалення та види його лікування

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 2 НА ТЕМУ ГАРЯЧКА

План

1. Етіологія, патогенез гарячки
2. Пірогени
3. Стадії гарячки
4. Зміни в органах і системах
5. Біологічне значення гарячки
6. Поняття піротерапії

Гарячка – типовий патологічний процес в організмі у відповідь на пірогенні подразники інфекційної і неінфекційної природи, який характеризується тимчасовою активною перебудовою терморегуляції і підвищенням температури тіла.

Гарячка виникла і закріплена в еволюції вищих теплокровних тварин як реакція на інфекційні агенти, є пристосувальною реакцією, підвищує резистентність організму, хоча й може приносити шкоду хворому. Не завжди збільшення температури тіла є істинною гарячкою: температура підвищується на 1-2⁰ при м'язовій роботі, на десять частки градуса при менструаціях або в умовах перегрівання.

Етіологія

Чинники, що викликають гарячкову реакцію, називаються пірогенами. Вони присутні в бактеріях або звільняються з ушкоджених тканин та клітин організму як результат впливу механічних, фізичних, біологічних, хімічних факторів середовища. Вони можуть бути

- екзогенні - потрапляти в організм ззовні
- ендогенні - утворюватися всередині організму.

Екзогенні пірогени бувають бактеріальної природи і виділяються бактеріями в процесі життєдіяльності або загибелі. Пірогенною активністю володіють майже всі патогенні бактерії та віруси. Небактеріальні пірогени: кров (трасфузійна лихоманка), білкові речовини і продукти розпаду тканин.

Джерело ендогенних пірогенів - пошкоджені клітини і тканини, ексудат, нейтрофільні лейкоцити, змінені білки крові, лімфоцити і клітини селезінки (при алергії уповільненого типу).

Пірогени поділяють на первинні та вторинні. Первинні пірогени є токсинами бактерій, з якими і проникають в організм. Вони не викликають гарячку, але активують макрофаги і нейтрофіли для утворення вторинних пірогенів, які діють на механізми терморегуляції і призводять до підвищення температури тіла. Вторинні пірогени названі лейкоцитарними. У лімфоцитах пірогени не утворюються. За механізмом дії первинні пірогени – **етіологічні**, а вторинні – **патогенетичні**.

Головним вторинним лейкоцитарним пірогеном є ІЛ-1, що після активації фагоцитозу синтезується та вивільнюється лейкоцитами (нейтрофілами й макрофагами). Поряд з впливом на центр терморегуляції ІЛ-1 виявляє цілу низьку інших ефектів, які визначають клінічні прояви гарячки.

Утворення пірогенів може бути активовано іншими речовинами, наприклад, гормонами (збільшення температури тіла у жінок при нормальному менструальному циклі). Також комплекси антиген-антитіло можуть стимулювати вироблення лейкоцитарних пірогенів і викликати гарячку при алергічному (стерильному) запаленні.

Патогенез (механізм дії вторинних пірогенів)

У патогенезі гарячки можна виділити три етапи:

- індукція утворення й вивільнення вторинного лейкоцитарного пірогену ІЛ-1 первинними пірогенами
- вплив ІЛ-1 на центр терморегуляції й перебудова його роботи
- етап клінічних проявів гарячки (зміна температури тіла).

Вторинний піроген ІЛ-1 проникає у головний мозок і діє безпосередньо на нейрони передньої гіпоталамічної області – центр терморегуляції. Передня область гіпоталамуса має високу чутливість до локальних змін температури. Вже через 7-10 хв. після введення в кров пірогену знижується поріг чутливості центру терморегуляції до холодого подразнення та підвищується до теплового.

Механізм дії ІЛ-1: при контакті з нейронами центру терморегуляції ІЛ-1 переміщує «установочну точку» на більш високий рівень, на якому вона залишається поки в організмі відбувається утворення пірогену.

Центр терморегуляції здійснює температурний гомеостаз – регулює процеси теплопродукції і тепловіддачі зі коливаннями температури тільки у вузьких межах від «установочної точки» (рис. 4). «Установочна точка» змінюється в двох випадках: 1) пошкоджується при гіпотермії, перегріванні або 2) під впливом пірогенів, коли «установочна точка» переміщається на більш високий рівень.



Рис. 4. Центр терморегуляції (цит. за О.В. Атаман, 2017):

- Нейрони «термостата» – термочутливі, сприймають температуру крові, що протікає через гіпоталамус. До «термостату» надходить інформація від шкірних і внутрішніх периферичних терморецепторів. «Термостат» виводить середню температуру ядра тіла.
- Нейрони «установочної точки» – термонечутливі, задають рівень температури ядра тіла. Інформація від «термостата» надходить до «установочної точки», де порівнюється наявна температура ядра із запрограмованою. Якщо середня температура ядра буде вищою за температуру «установочної точки», то це сигнал, який гальмує центр теплопродукції і активує центр тепловіддачі. І навпаки, зниження температури ядра нижче температури «установочної точки» викликає збудження центру теплопродукції та гальмування центру тепловіддачі.
- Центр теплопродукції знаходиться у задньому гіпоталамусі, його збудження викликає збільшення утворення тепла.
- Центр тепловіддачі міститься в преоптичній зоні переднього гіпоталамуса, його збудження призводить до зросту виділення тепла організмом.

ІЛ-1 взаємодіє зі специфічними рецепторами на мембрані нейронів клітини "установочної точки" (рис. 5). Унаслідок активації рецепторів збільшується активність зв'язаної з ними фосфоліпази A_2 , яка вивільнює з фосфоліпідів плазматичної мембрани арахідонову кислоту і утворює простагландини групи E.

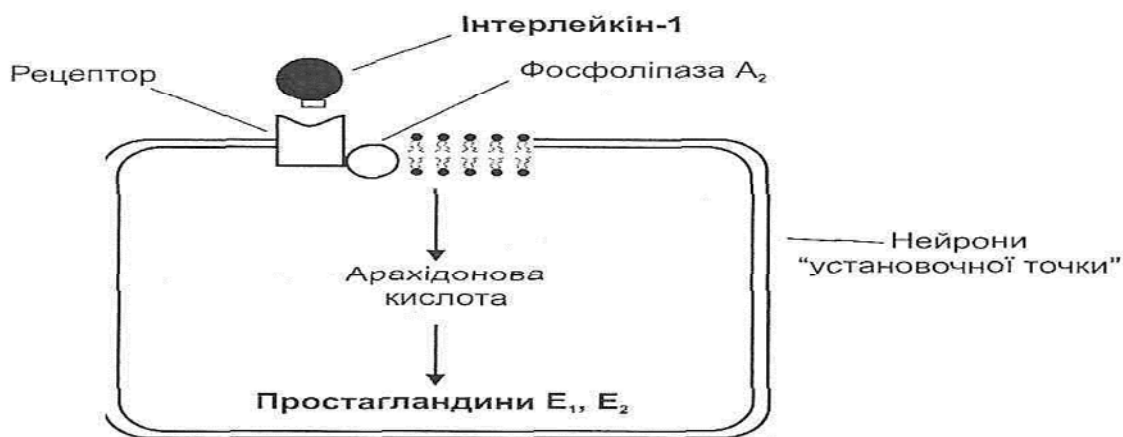


Рис. 5. Вплив інтерлейкіну-1 на центр терморегуляції (цит. за О.В. Атаман, 2017)

Простагландини зменшують чутливість «установочної точки» до імпульсів від нейронів «термостата». В підсумку сигнал про нормальну температуру нейрони «установочної точки» сприймають як сигнал про зниження температури. Виникає реакція, спрямована на активацію центру теплоутворення й гальмування центру тепловіддачі, результат – підвищення температури (рис. 6).



Рис. 6. Простагландини у патогенезі гарячки: "+" – активація; "-" – гальмування (цит. за О.В. Атаман, 2017)

У формуванні гарячки крім пірогенів певну роль відіграють і гормони, які гарячку не викликають, але впливають на центр терморегуляції, збільшуючи або знижуючи його чутливість до пірогенів. Так при гіперфункції щитоподібної залози інфекційні хвороби протікають з більш високою температурою. А у пацієнтів зі зниженою функцією щитоподібної залози інфекційні захворювання супроводжуються менш вираженою лихоманкою.

Кортизол (глюкокортикоїд) гальмує розвиток гарячки, мабуть, завдяки властивості інгібувати метаболічні процеси в лейкоцитах, в тому числі утворення пірогенів.

Стадії гарячки

Клінічні прояви протікають в три стадії:

- **Стадія підвищення температури** Відбувається перебудова терморегуляції так що теплопродукція в організмі перевищує тепловіддачу. Тепловіддача знижується завдяки: звуження периферичних судин і зменшення припливу теплої крові до тканин; гальмування потовиділення і зниження випаровування; скорочення волосяних цибулин (як наслідок здиблення вовни у тварин, що збільшує теплоізоляцію, у людини - "гусяча шкіра"). Через зменшення припливу крові температура шкіри знижується на кілька градусів. У той же час відбувається збільшення теплопродукції, що досягається за рахунок активізації обміну в м'язах, печінці, легенях, мозку на тлі підвищеного тону м'язів, м'язове тремтіння пов'язано зі спазмом периферичних судин. Порушуються терморцептори – виникає озноб (відчуття холоду), у результаті чого центр терморегуляції надає еферентні імпульси до рухових нейронів – з'являється тремтіння.
- **Стадія стояння підвищеної температури** певний час. За рахунок збільшення тепловіддачі подальшого підвищення температури не відбувається. Тепловіддача збільшується в результаті розширення периферичних судин, що супроводжується відчуттям жару, блідість шкірних покривів змінюється гіперемією, температура шкіри наростає, явище ознобу змінюється відчуттям жару.
На цьому рівні відновлюється механізм підтримання сталості температури, і вона залишається підвищеною з характерними коливаннями вранці та ввечері, хоча амплітуда їх набагато більше, ніж в нормі.
За ступенем підвищення температури в цій стадії розрізняють такі її види: *субфебрильна* – до 38°C ; *помірна* – $38-39^{\circ}\text{C}$; *висока* – $39-41^{\circ}\text{C}$; *гіперпіретична (надмірна)* – вище 41°C . Підвищення температури до 43 і навіть до 45°C відносять до дуже рідкісних (казуїстичних) випадків.
- **Стадія зниження температури.** Центр терморегуляції приходить до попереднього стану якщо утворення пірогенів

припиняється, «установочна точка» терморегуляції падає до нормального рівня. Тепло, яке накопилось в тілі, виводиться завдяки розширенню периферичних судин, рясного потіння і частого дихання. Зниження температури може бути швидким (критичним) з різким розширенням кровоносних судин, що небезпечно для життя хворого, може виникнути колапс через різке падіння тону артерій.

Зміни в органах і системах при гарячці

Центральна нервова система. Гарячка може протікати з явищами пригнічення нервової діяльності: головний біль, слабкість, апатія, сонливість. Іноді при гострих інфекція переважає стан збудження. В деяких випадках при помірній лихоманці виникають розлади у мозку: втрата свідомості, галюцинація, марення. В інших випадках навіть високий підйом температури не викликає такі явища. Функціональні порушення в центральній нервовій системі є наслідком інтоксикації організму.

Система кровообігу. Виявляється тахікардія (почастішання пульсу), збільшуються ударний і хвилинний об'єми крові, що викликано локальним зігріванням серця та підвищенням тону симпатичних нервів. Спочатку артеріальний тиск може збільшуватися в результаті звуження судин шкіри, їх розширення у внутрішніх органах. При черевному тифі підвищена температура викликає брадикардію, яка є наслідком сильної інтоксикації.

Зовнішнє дихання частішає в 2-3 рази, виникає поліпноє при досягненні максимальної температури. Причина – підвищення температури головного мозку.

Система травлення. Секреція слини зменшується, язик сухий зі нальотом, зніжуються кількість и кислотність шлункового соку, апетит.

Ендокринна система. Активується система гіпофіз–наднирники, виникають ознаки стресу, збільшується викид гормонів щитоподібної залози, що підвищує основний обмін.

Основний обмін. Збільшується окислення вуглеводів, а надалі – жирів, коли резерви вуглеводів вичерпані. Окислення жирів відбувається не до кінцевих продуктів і у крові накопичуються кетонові тіла.

Білковий обмін при ряді інфекційних захворюваннях різко порушується, збільшується виведення з сечею азотистих продуктів,

зокрема сечовини, що свідчить про посилений розпад білків в результаті інтоксикації, запалення та дистрофічних змін.

Водно-електролітний обмін значно змінений. В першій стадії підйому температури збільшується діурез внаслідок високого артеріального тиску і припливу крові до внутрішніх органів. В стадії стояння діурез знижений, як результат підвищеного утворення альдостерону в тканинах накопичується натрій і вода. У третій стадії хлориди (натрій хлорид) і вода виводяться зі сечею і потом.

Біологічне значення гарячки

Позитивний вплив гарячки: мобілізація захисно-приспосувальних реакцій: активується фагоцитоз, вироблення антитіл, утворення інтерферону, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, що підвищує неспецифічну резистентність організму, перешкоджає розмноженню патогенних бактерій та вірусів, які пристосувалися до 37⁰С, підвищується їх чутливість до ліків.

Негативний вплив гарячки: додаткове навантаження на серце і судини. Підвищення температури при недостатності кровообігу може викликати сповільнення кровотоку, гіпоксію.

Гіпертермія

В умовах дії високої температури довкілля (спека, гарячі цехи) може виникнути підвищення температури після виснаження компенсаторних можливостей. При травмі головного мозку, лікуванні електрошоком порушується функція центру терморегуляції і підвищення температури виникає без впливу пірогенів. Цей стан протилежний гарячці. При гарячці терморегуляція активно спрямована на підвищення температури, при перегріванні – всупереч організму. Гіпертермію викликають кофеїн, фенамін, адреналін, стрихнін, які впливають на тепловіддачу або на процеси утворення тепла.

Піротерапія

Піротерапія – введення в організм з лікувальною метою пірогенів (чужорідних білків, вакцин, пірогенала).

Застосування піротерапії в поєднанні з специфічними антимікробними засобами при лікуванні сифілісу дозволило значно скоротити термін лікування та дозу антибіотиків (при гарячці

збільшується проникність гематоенцефалічного бар'єру і полегшується доступ ліків і антитіл в головний мозок). В результаті застосування пірогенної терапії з антибіотиками при лікуванні шкірних хвороб (екзема, фурункульоз), ревматичного поліартриту, злоякісної гіпертонії, тифу, кістково-суглобового і легеневого туберкульозу кількість рецидивів знижується в 4-5 разів. Сприятливий вплив роблять пірогени при лікуванні післяопікових келоїдних рубців, рубцевих контрактур, травматичних ушкоджень спинного мозку і периферичних нервів.

В практичній медицині застосовують високоочищені препарати пірогенів – пірогенал (ліпополісахарид синьогнійної палички), піріфер і ін.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Пірогени – біологічно активні речовини, які викликають підвищення температури тіла (гарячку)

Первинні пірогени – токсини бактерій і вірусів

Вторинний лейкоцитарний піроген – інтерлейкін-1

Центр терморегуляції – нейрони передньої гіпоталамусу, який зберігає температурний гомеостаз, врівноважуючи процеси теплопродукції і тепловіддачі

Гарячка – переміщення «установочної точки» на більш високий рівень під дією пірогену

Стадії гарячки – підвищення температури, стояння підвищеної температури, зниження температури

Субфебрильна температура – до 38⁰С; **помірна** – 38-39⁰С; **висока** (піретична) – 39-41⁰С; **гіперпіретична** (надмірна) – вище 41⁰С.

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Визначення та етіологічні фактори гарячки
2. Охарактеризуйте центр терморегуляції, установочну точку
3. Що таке пірогени, первинні та вторинні
4. Опишіть механізм (патогенез) дії пірогенів та підвищення температури
5. Які існують стадії гарячки
6. Назвіть види підвищення температури
7. Які зміни спостерігаються в органах і системах при гарячці
8. Яке біологічне значення гарячки
9. Що таке гіпертермія
- 10.Надайте характеристику піротерапії

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 3 НА ТЕМУ АЛЕРГІЯ

План

1. Основні поняття про антиген, гаптен, алерген
2. Етіологічні фактори алергії
3. Патогенез (стадії) алергії
4. Перший тип (реагіновий) алергічних реакцій
5. Другий тип (цитотоксичний) алергічних реакцій
6. Третій тип (імунокомплексний) алергічних реакцій
7. Четвертий тип (клітино-опосередкований) алергічних реакцій

Алергія – типовий патологічний процес підвищеної реакції організму на речовини антигенної або гаптенової природи, що пов'язано з перебудовою імунної системи і супроводжується розладом функцій органів- мішеней.

Імунні реакції гуморального й клітинного типу, які забезпечують захист від антигенів – основа як алергії, так і імунітету. В умовах імунітету знищення антигену відбувається без ушкодження власних тканин, а при алергії – зі ушкодженням.

- **Антиген** – речовина, яка здатна викликати імунну відповідь, високомолекулярні білки, взаємодіють з антитілами або Т-лімфоцитами
- **Гаптен** – низькомолекулярні речовини, неповні антигени, не дають імунної відповіді, але через взаємодію з антитілами викликають алергію
- **Алерген** – це речовина антигенної природи, що викликають алергію.

Етіологія

Екзогенні алергени

- Біологічні: паразити, віруси, бактерії, гриби
- Хімічні: промислові (бензол, формалін та ін.)
- Рослинні (пилки рослин)
- Побутові (домашній пил)
- Харчові (цитрусові, риба, горіхи, шоколад та ін.)
- Лікарські
- Епідермальні (вовна тварин).

Ендогенні алергени (аутоалергени) поділяють на дві групи:

- природні – нормальні, незмінні білкові компоненти органів і тканин: очей, мозку, щитоподібної а статевих залоз.
- набуті – власні білки організму, які змінили структуру в результаті впливу факторів неінфекційного (опікові, холодові, променеві) та інфекційного походження (віруси, бактерії).

Патогенез

Різні алергічні реакції мають спільні патогенетичні механізми або стадії: **імунологічну**, **біохімічну** (патохімічну) і **патофізіологічну** (функціональних і структурних порушень).

Імунологічна стадія або стадія імунних реакцій - перший контакт організму з алергеном, закінчується взаємодією антитіла з антигеном. Розвитку будь якою алергічної реакції передують **сенсibilізація** (від лат. *sensibilis* – чутливий). Тобто на цьому етапі відбувається підвищення чутливості організму і придбання здатності бурхливо реагувати на повторне введення антигену. Сенсibilізація буває активною і пасивною.

Активна сенсibilізація розвивається при імунізації антигеном – у відповідь включається власна імунна система. Механізм активної сенсibilізації: розпізнавання антигену, вироблення гуморальних антитіл (В-лімфоцити) або клітинні реакції Т-лімфоцитів, розподіл антитіл в організмі, проникнення їх в тканини і фіксація на клітинах. При повторному введенні антиген реагує з антитілами, де вони знаходяться, також і на зазначених клітинах.

Пасивна сенсibilізація здійснюється при введенні в неімунізований організм антитіл або імуноцитів, отриманих від імунізованого організму. Здатність відповідати алергічною реакцією з'являється звичайно через кілька годин. За цей час антитіла розподіляються в організмі і фіксуються на клітинах.

Біохімічна стадія алергічних реакцій негайного типу

Біохімічна стадія - утворення або активація біологічно активних речовин (БАР), яке починається з моменту з'єднання антигену з антитілом. Відбувається активація системи комплементу, який завдяки ферментної активності руйнує мембрани мікробних і тканинних клітин, активує фагоцитоз, протеази крові, фактор Хагемана, дегрануляцію тканинних базофілів.

- Активований фактор Хагемана в свою чергу активує згортання крові, систему комплементу і протеази крові (трипсиноген, профібринолізин, калікреїноген) які розщеплюють білки на поліпептиди. Калікреїн, будучи провідною ланкою в кінінової системі крові, відщеплює від глобуліну крові (кініногена) поліпептиди - кініни (нонапептид брадикінін і декапептид калідин, який під дією трипсину перетворюється в брадикінін). Брадикінін є медіатором болю, викликає підвищення проникності судин, зниження тонуусу і їх розширення, спазм м'язової тканини органів,. Калідин менш активний, ніж брадикінін.
- Активація і звільнення катепсинів і тканинної гіалуронідази.
- Дегрануляція базофілів зі сорбованими Ig E відбувається при приєднанні імуноглобулінів до антигену. При цьому звільняються гістамін, серотонін у щурів, гепарин і ферменти. Гістамін і серотонін, подібно брадикініну, підвищують проникність судин, викликають скорочення бронхіальних м'язів, кишок, матки, біль, свербіж, печіння, шок і некроз, діють на нервові рецептори. Гепарин викликає протилежний ефект - перешкоджає згортанню крові, гальмує вироблення антитіл, хемотаксис.
- Відтворення простагландинів (ПГ) - похідних поліненасичених жирних кислот. Назва «простагландини» зв'язано з тим, що ПГ були виявлені в насінної рідини, тому припустили, що вони виділяються передміхурової залозою. Далі було встановлено утворення простагландинів в різних органах і тканинах. ПГF викликає зниження тонуусу судин, спазм м'язової тканини матки, бронхів. В той же час ПГE сприяє накопиченню цАМФ в клітинах, тим самим викликає розслаблення бронхіального м'яза, зниження виділення з тканинних базофілів БАР.
- Розпад лейкоцитів і звільнення лізосомальних ферментів, холінестерази ацетилхоліну; підвищення вмісту іонів калію і кальцію, що призводить до зміни збудливості тканин.

Біохімічна стадія алергічних реакцій уповільненого типу

Реакція сповільненої гіперчутливості здійснюється при безпосередньому контакті лімфоцита з антигеном. При цьому Т-лімфоцити виробляють лімфокіни. Лімфокіни є стимулюючі і гальмуючі, завдяки яким Т-лімфоцити керують функцією лейкоцитів. Виділяють п'ять груп лімфокінів: Група А - діють на макрофагоцити, група Б - впливають на лімфоцити, група В - впливають на гранулоцити, група Г - впливають на клітинні культури, група Д - діють в цілісному організмі.

Патофізіологічна стадія. Порушення в органах при алергії можуть розвиватися у результаті прямого пошкодження клітин лімфоцитами-кілерами і гуморальними антитілами або в результаті дії БАР, індукованих комплексом антиген-антитіло.

Система кровообігу. Спостерігається зміна роботи серця, порушення проникності судин, зниження артеріального тиску, яке обумовлено дією брадикініну і ацетилхоліну. Гістамін, серотонін та деякі простагландини також знижують артеріальний тиск. Біогенні аміни і брадикінін збільшують проникність судин і при алергії у багатьох випадках швидко розвивається набряк. Також в деяких органах спостерігається спазм. Алергічна реакція у кроликів здійснюється у вигляді спазму судин легень.

Система дихання. Кініни, серотонін і гістамін викликають скорочення м'язової тканини бронхів, матки, кишок та інших органів. Спазм бронхів викликає порушення вентиляції легень і гіпоксію.

Система крові. Активується згортання крові за допомогою фактору Хагемана, протизгортальна – завдяки звільненню гепарину, фібринолітична – перетворенням профібринолізину в фібринолізин. Результат порушення згортання крові різний на окремих рівнях кровоносного русла. При анафілактичному шоці кров з аорти і великих судин має знижену здатність згортатися, а в капілярних судинах спостерігається тромбоз.

Нервова система. Біологічно активні аміни та кініни є медіаторами больової чутливості і викликають біль, печіння, свербіж. Такі відчуття болю, печіння, що виникають при алергії з порушенням кровообігу і газообміну в головному мозку, можуть привести до важких порушень функцій центральної нервової системи, аж до шоку.

Класифікація алергічних реакцій

Скоок в 1930 запропонував класифікацію, відповідно до якої алергічні реакції в залежності від часу прояв ділять на дві групи:

Реакції негайного типу: розвиваються через 15-20 хв. До них відносяться анафілактичний шок, полінози, антипінна форма бронхіальної астми, алергічна кропив'янка, сироваткова хвороба, гострий гломерулонефрит, ревматоїдний артрит.

Реакції сповільненого типу: розвиваються через 24-48 год. виникають при туберкульозі, бруцелезі, сифілісі, грибкових захворюваннях, протозойних інфекціях, алергічному контактному дерматиті, реакції відторгнення трансплантата.

Класифікація запропонована П. Джеллом, Р. Кумбсом (1969), заснована на патогенетичному принципі. Відповідно до неї в

залежності від механізму імунної реакції виділяють чотири основні типи алергічних реакцій. Кожен тип має особливий імунний механізм, притаманний набір медіаторів, клініку захворювання.

Перший тип **реагінний** (анафілактичний) – утворення антитіл з високою клітинної активністю, які мають назву «реагіни» - клас IgE. Реагіни фіксуються на лаброцитах (тучних клітинах) та базофільних лейкоцитах.

При з'єднанні реагінів з алергеном відбувається дегрануляція, із клітин виділяються медіатори гістамін, лейкотрієни, гепарин, хемотаксичні фактори, тромбоцит-активуючий фактор. Судини розширюються, з судин виходить ексудат і утворюється набряк

Другий тип **цитотоксичний** – пов'язаний з ендоеалергенами – клітин пошкодженої тканини, внаслідок пошкодження ліками, ферментами бактерій та вірусів при інфекціях. У відповідь на появу змінених клітин утворюються антитіла, які представлені переважно класами IgG і IgM. Антиген, розташований на клітині "пізнається" антитілами класів IgG, IgM. Утворюється комплекс "клітина-антиген-антитіло", відбувається активація комплементу та руйнування клітини шляхом фагоцитозу.

До цитотоксичного типу реакцій відносяться аутоімунні захворювання, гемолітична хвороба новонароджених.

Третій тип **імунокомплексний** – утворення імунних комплексів в рідких середовищах. Антитіла класів IgG, IgM утворюють із розчинними антигенами імунні комплекси, які активують комплемент. Імунні комплекси відкладаються на стінці судин, стимулюють виділення гістаміну, серотоніну, тромбоцитаактивуючого фактору, викликає тромбоз та пошкодження судин. Вирішальне значення має активація комплементу.

Четвертий тип **клітино-опосередкований** – утворення сенсibiliзуючих лімфоцитів (Т-ефекторів), що мають на своїх мембранах структури, аналогічні антитілам. Комплекс антиген-лімфоцит виробляє лімфокіни. Відбувається ущільнення та запалення тканини, внаслідок її інфільтрації Т-лімфоцитами та макрофагами. Реакція уповільненого типу в сенсibiliзованому організмі проявляється через 24-48 годин після контакту з алергеном.

У таблиці 1 наведено класифікація, етіологія, медіатори та патогенез алергічних реакцій.

Таблиця 1

Класифікація, етіологія, медіатори та патогенез алергічних реакцій

Класифікація по Кумбсу та Джеллу	I тип анафілактичний	II тип цитотоксичний	III тип імунокомплексний	IV тип клітино-опосередкований
Класифікація по Куку	Негайного типу (10-20 хвилин)	Негайного типу (10-20 хвилин)	Негайного типу (10-20 хвилин)	Уповільненого типу (24-48 годин)
Алергени	Харчові, пилок рослин, вовна тварин, ліки, анестетики	Ендоалергени природні або клітини, змінені при патології	Чужерідний білок (сироватці), лікарські препарати	Мікробні: гриби, туберкульоз, бруцельоз, туберкулін, трансплантат
1. сенсibiliзація 2. поява комплексів	Ig E → Ig E-Ar	Ig M → IgM-Ar Ig G → Ig G-Ar	Ig M → IgM-Ar Ig G → Ig G-Ar	T-лімфоцити T-кілери → T-кілери-Ar
Місце фіксації	Тучні клітини (лаброцити), базофіли, поруч із судинами	Місце пошкодження клітин	Циркулюють у крові, фіксуються на ендотелії судин	Місце патології (легені) або трансплантанта
Медіатори	Гістамін, лейкотрієни, простагландин, гепарин, фактор хемотаксису еозинофілів, Розширюють судини, ексудат із судин → набряк	Система комплементу, Вільні радикали фагоцитів Лізосомальні ферменти	Система комплементу, тромбоцити → тромбоз і пошкодження стінок судин	Лімфокіни 8 видів із тучних клітин
Захворювання	Полінози, набряк Квінке, бронхіальна астма, анафілактичний шок (всі судини розширено)	Аутоімунні Енцефаліт Гепатит Тиреоїдит Міокардит	Пошкодження судин суглобів → ревматоїдний артрит; клапани серця → ревматизм; клубочки нирок → гломерулонефрит шкіра → системна червона вовчанка	Туберкульоз, бруцельоз, реакція Пірке, відторгнення трансплантанта, контактний дерматит

Алергічні хвороби

Кропив'янка супроводжується появою сверблячих червоних плям або пухирів після попадання антигену в шкіру з навколишнього середовища або з кровотоку. У деяких людей розвивається після використання полуниці або лікарських препаратів. Пухирі можуть зникнути протягом години після видалення антигену.

Набряк Квінке - гігантська кропив'янка або набряк, при якому спостерігається локалізоване скупчення великої кількості ексудату в сполучній тканині і дермі, найчастіше у ділянках губ, повік, зовнішніх статевих органів, на слизовій оболонці язика і гортані. У деяких випадках набряк Квінке виявляється при спадковому дефекті інгібітору, загального для калікреїну і комплементу - полегшена активація БАР, яка може бути викликана не тільки комплексом антиген-антитіло, а й, наприклад холодом.

Бронхіальна астма: у відповідь на алерген в бронхах розвивається спазм, набряк слизової оболонки бронхіол, гіперсекреція слизу, порушується вентиляція легень і газообмін, виникає задишка. У 50 % випадків бронхіальну астму викликає компонент кімнатного пилу, що представляє собою вуглеводень - продукт природного або бактеріального розпаду целюлози з бавовни. Цей алерген відсутній у вуличному пилу і пилу порожніх будівель. Бронхіальну астму викликають алергени повітря: пилок рослин, злущений епідерміс, вовна тварин, а також речовини, що потрапляють в організми парентерально або ентерально, в тому числі ліки ацетилсаліцилова кислота, морфін, деякі антибіотики і ін.

Алергічні реакції уповільненого типу - опосередковані Т-лімфоцитами. Класичним прикладом гіперчутливості уповільненого типу є **туберкулінова реакція**. Максимальна виразність реакції у місці введення туберкуліну спостерігається через 48-72 год: запалення зі інфільтрацією тканини лейкоцитами, набряк і гіперемія, можливий некроз тканин. Алергічні реакції уповільненого типу можуть бути викликані хімічними речовинами, спостерігаються при сифілісі, грибкових, паразитарних, вірусних інфекціях. При контакті з хімікатом через шкіру розвивається контактний дерматит при дії речовин, які містяться у фарбах, лаках, милах, смолах дерев, гумі, металах, а також злаках, бур'янах та інших рослинах.

Клітинні реакції уповільненого типу існують в організмі перш за все для імунологічного «нагляду» за антигенними складом організму і елімінації мутантних клонів соматичних клітин власного організму. При реакції уповільненого типу можуть вироблятися і антитіла, оскільки імунологічна відповідь проти більшості антигенів йде одночасно через В- і Т-лімфоцити. При туберкульозі, наприклад, виробляються гуморальні антитіла, рівень яких може мати діагностичне значення.

Анафілаксія буває генералізованою - анафілактичний шок і місцевої - феномен Овері.

Анафілактичний шок

Експериментальна модель: анафілактичний шок в класичному експерименті відтворюється у морських свинок, сенсibilізованих кінської сироваткою. Мінімальна сенсibilізуюча доза сироватки дорівнює 10 мл (0,07 мкг білків), максимальна роздільна доза приблизно в 10 раз більше. Через 5-10 днів після цього у відповідь на введення антигену у тварин розвивається анафілактичний шок. Максимальна реакція – через 2 тижні після сенсibilізуючої ін'єкції. Початок анафілактичного шоку через короткий

(півхвилини) інтервал після внутрішньовенного введення антигену. Морська свинка виявляє занепокоєння, найжачує шерсть, чхає і кашляє. Чуваючи передніми лапками ніс, тварина як би намагається прибрати те, що заважає їй дихати. Важкість стану швидко наростає, дихання спочатку прискорене, потім – судомне, відбувається мимовільна дефекація і сечовипускання. Тварина втрачає рівновагу, падає, розвиваються судоми. Через 5-10 хв. після введення роздільною дози настає смерть. Якщо негайно провести розтин, виявляються роздуті, переповнені повітрям легені, які на відміну від нормальних не спадаються після розтину грудної клітини, що свідчить про бронхоспазм. Механізм анафілактичного шоку: після введення сенсibiliзуючої дози антигену відбувається вироблення і поширення антитіл, зокрема Ig E і Ig G, по всьому організму.

Перебіг анафілактичного шоку у різних видів тварин різний, що обумовлено тим, який орган у даного виду пошкоджується більше інших, тобто є «шоковим». У собак, наприклад, відбувається застій крові в печінки та спазм сфінктерів печінкових вен, спостерігається різке зниження артеріального тиску до колапсу. Провідною ланкою в патогенезі шоку кроликів є спазм легеневих артерій і різке розширення правої половини серця.

Особливості розвитку анафілактичного шоку у людини.

Етіологія. Найбільш часто анафілактичний шок у людини розвивається при парентеральному введенні ліків (сульфаніламід, пеніцилін, білкові препарати, анестезія). Анафілактичний шок зазвичай виникає при неодноразовому впливі етіологічного фактору.

Патогенез анафілактичного шоку зумовлений вивільненням БАР (гістаміну, гепарину, серотоніну і ін.) із лейкоцитів, тромбоцитів з наступною активацією протеолітичних систем крові (кінінової, тромбінової, фібринолітичної), розвитком ДВС-синдрому і мікротромбоутворення. Далі - порушення мікроциркуляції, розширення периферичних судин, депонування крові в порталній системі, генералізоване збільшення проникності судин, вихід частини плазми крові в інтерстиціальний простір, зменшення об'єму циркулюючої крові, падіння артеріального тиску, гіпоксія, бронхоспазм, розвиток набряку гортані, легень, мозку, серцеві аритмії.

Клінічна картина анафілактичного шоку характеризується швидкістю розвитку. Після контакту з алергеном через кілька секунд або хвилин відзначається пригнічення свідомості, судоми, мимовільне сечовипускання, падіння артеріального тиску, виражена блідість шкірних покривів, може з'явитися піна з рота. У більшості хворих шок починається з появи відчуття жару, гіперемії шкіри, страху смерті, збудження або, навпаки, вираженої депресії, головного болю, болю за грудиною, задухи. Іноді приєднується набряк Квінке з вираженою інспіраторною задишкою, з'являються свербіж шкіри, висипання, сухий кашель. Артеріальний тиск різко падає, пульс стає ниткоподібним, з'являється проливний піт, ціаноз, аритмія, зупинка дихання і серця. Блискавичний перебіг анафілактичного шоку закінчується летальним

результатом, основними причинами якого є набряк гортані або обструкція нижніх відділів дихальних шляхів, колапс, гостра дихальна недостатність внаслідок бронхоспазму і набряку легень, гостра серцево-судинна недостатність, набряк мозку.

Заходи невідкладної допомоги при анафілактичному шоці у людини: припинення введення ліків або алергенів, накладення джгута, проксимальніше місця введення алергену; хворого укладають набік, щоб уникнути асфіксії в результаті западання язика, заковтування блювотних мас; підшкірно в місці введення алергену ввести розчин адреналіну і внутрішньовенно крапельно розчин адреналіну; введення кортикостероїдів внутрішньовенно; введення антигістамінних препаратів; при появі ознак серцевої недостатності - введення корглюкона; при асфіксії і задуха - введення розчину еуфіліну внутрішньовенно; застосування протишокової рідини. При необхідності проводять реанімаційні заходи: закритий масаж серця, штучне дихання, інтубація бронхів, а при набряку гортані проводять трахеотомію. Після анафілактичного шоку введення десенсибілізуючих препаратів, кортикостероїдів, дезінтоксикаційних, дегідратаційних засобів слід продовжувати протягом 7-10 днів.

Аутоімунні захворювання - імунні реакції, що розвиваються проти клітин і тканин власного організму. Аутоімунні реакції властиві й нормальному організму, і вироблення невеликих кількостей аутоантитіл проти антигенних компонентів власного тіла є нормальним процесом, необхідним для руйнування недієздатних, віджилих клітин (значне зростання титрів нормальних аутоантитіл в процесі старіння організму). Це явище являє собою фізіологічний процес і не має нічого спільного з аутоалергічними захворюваннями.

Відповідно до класифікації Адо виділяють дві групи аутоантигенів:

1. Природні або первинні (кришталік ока, тиреоглобулін, нервова тканина, молочна залоза).

2. Вторинні або придбані (неінфекційні, інфекційні).

Первинні пов'язані з попаданням в кровоток вроджених аутоантигенів і їх контактом з імунокомпетентними клітинами. До захворювань з органоспецифічністю відносять офтальмія (ураження кришталіка одного ока при пошкодженні іншого), тиреоїдит Хашимото, орхіт (запалення яєчка), посттравматичний мастит (запалення молочної залози).

Патогенез вторинних аутоалергічних патологій пов'язаний або з попередньою зміною антигенних властивостей нормальних тканин і появою придбаних аутоалергенів, або з розвитком заборонених клонів В-клітин в зв'язку з дефіцитом Т-супресорів.

До вторинних аутоалергічних захворювань відносять патологічні процеси, що пошкоджують сполучну тканину (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак), хвороби нирок (нефрити різного походження), системи крові (анемії, агранулоцитози), аутоімунні ураження печінки, підшлункової залози та ін. органів. Більшість з них за характером аутоантигена є органо- або тканиноспецифічні.

Патогенез вторинного аутоалергії можна розглянути на прикладі ревматоїдного ендокартиту і артриту. В етіології основна роль належить до гемолітичного стрептокока групи А, який, маючи потужну ферментну

систему і володіючи тропізмом до сполучної тканини, змінює антигенну структуру, що веде до утворення аутоантигенів Ig G. Аутоімунним компонентом процесу є ревматоїдний фактор (антитіла проти Ig G), який відноситься до імуноглобулінів і забезпечує утворення комплексу «антиген-антитіло». Роль самої інфекції відходить на другий план і головне значення набуває процес аутосенсibiliзації з подальшими аутоалергічними реакціями.

Попередження алергії, десенсибілізація

Попередити розвиток алергічних реакцій можна відтворенням специфічної імунологічної толерантності або імунодепресивних станів, а також ізоляцією організму від потенційного антигену.

Імунологічна толерантність викликається введенням новонародженому або ембріону даного антигену. Її відтворення представляє інтерес для трансплантації органів, а також для попередження реалізації спадкової здатності до алергічних реакцій на який-небудь антиген.

Імунодепресивні стани можна викликати, пригнічуючи здатність до вироблення антитіл проти багатьох антигенів. Пригнічення вироблення антитіл можна отримати трьома шляхами: опроміненням, імунодепресантами, що гальмують клітинний розподіл і білковий синтез, і специфічно антилімфоцитарними антитілами.

Якщо сенсibiliзація вже сталася або якщо алергічне захворювання почалося, можливі наступні дії:

1. Пригнічення вироблення антитіл зазначеними вище способами.
2. Специфічна десенсибілізація по Безредке на деякий час звільняє організм від антитіл проти даного антигену. Її проводять маленькими дозами антигена, що не викликають важких реакцій. Дози вводять через певні інтервали, протягом яких в організмі інактивуються БАР, які виробляються. При досягненні зв'язування антитіл, достатнього для того, щоб певне введення антигену не супроводжувалося реакцією, можна ввести основну дозу антигену. Найчастіше необхідність в десенсибілізації по Безредке виникає при введенні чужорідних лікувальних сироваток.
3. Інактивація БАР. З цією метою вводять інгібітори протеолітичних ферментів, речовини, що зв'язують гістамін, серотонін та ін.
4. Захист клітин від дії БАР, а також корекція функціональних порушень в органах і системах (наркоз сприяє захисту нервової системи, введення спазмолітичних засобів зменшує ступінь звуження бронхіол і інших органів).

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Імунологічна реактивність - здатність організму відповідати на дію антигену виробленням антитіл і комплексом клітинних реакцій, специфічних по відношенню до антигену.

Антиген – речовина, яка здатна викликати імунну відповідь, високомолекулярні білки, взаємодіють з антитілами або Т-лімфоцитами

Гаптен – низькомолекулярні речовини, неповні антигени, не дають імунної відповіді, але через взаємодію з антитілами викликають алергію

Алергія - стан патологічно підвищеної імунологічної реакції організму на речовини антигенної або гаптенної природи, який пов'язаний з перебудовою імунної системи і супроводжується пошкодженням тканин.

Стадії алергічних реакцій: імунологічна, біохімічна (патохімічна) і патофізіологічна (функціональних і структурних порушень).

Сенсибілізація – перший контакт організму з алергеном і взаємодія антитіла з антигеном

Класифікація алергічних реакцій Cooke (1930) : негайного і уповільненого типу

Класифікація алергічних реакцій П. Джелл, Р. Кумбс (1969): реактиновий (анафілактичний), цитотоксичний, імунокомплексний і клітинно-опосередкований типи

Анафілаксія - стан підвищеної реакції організму на повторне введення чужорідного білка.

Аутоімунні захворювання - хвороби, при яких патогенетична роль належить антитілам або ефекторним (сенсібілізованим) лімфоцитів, які мають спорідненістю до тканинних антигенів даного організму.

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Надайте визначення алергії, поняттям антиген, алерген, гаптен
2. Назвіть етіологічні фактори алергії
3. Охарактеризуйте патогенез (стадії) алергічних реакцій
4. Які існують класифікації алергічних реакцій
5. Опишіть механізм анафілактичного типу алергічних реакцій
6. Надайте характеристику цитотоксичному типу алергічних реакцій
7. Охарактеризуйте етіологію і патогенез імунокомплексного типу алергічних реакцій
8. Опишіть механізм клітинно-опосередкованого типу алергічних реакцій
9. Назвіть основні алергічні захворювання
10. Які існують методи попередження алергії

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 4 НА ТЕМУ ГІПОКСІЯ

1. Основні поняття: гіпоксія, гіпоксемія, гіпокапнія, гіперкапнія
2. Класифікація гіпоксії
3. Екзогенна гіпоксія (гіпо- і нормобарична)
4. Дихальна гіпоксія (етіологія, патогенез)
5. Циркуляторна гіпоксія (етіологія, патогенез)
6. Гемічна гіпоксія (етіологія, патогенез)
7. Тканинна гіпоксія (етіологія, патогенез)
8. Компенсаторно-приспосувальні механізми гіпоксії

Гіпоксія (киснєве голодування тканин) – типовий патологічний процес, який виникає в результаті недостатнього постачання кисню до тканин та/або порушення його використання тканинами.

Перенос кров'ю кисню – найважливіший процес життєдіяльності організму. O_2 транспортується кров'ю у гемоглобін-зв'язаній формі, і тому ступінь насиченості гемоглобіну O_2 являє собою важливий фактор в забезпеченні останнім тканини. Ступінь оксигенації гемоглобіну знаходиться в прямій залежності від парціального тиску (pO_2) повітря, що вдихається.

Класифікація гіпоксії

Залежно від причин розрізняють гіпоксію, викликану зниженням pO_2 у вдихуваному повітрі (**екзогенну**): гіпобаричну та нормобаричну, і, обумовлену патологічними процесами в організмі (**ендогенну**): дихальну, циркуляторну, гемічну, тканинну.

Гіпоксична (гіпобарична) гіпоксія

Виникає при зменшенні кількості O_2 в довкіллі або при зміні атмосферного тиску (барометричний тиск знижений): при попаданні неадаптованої людини у високогір'я; при стратосферних польотах в негерметизованій кабіні; при прориві рудничного газу в штрек шахти і витісненні їм повітря; при порушенні подачі O_2 в скафандр водолаза.

Етіологічним фактором гіпобаричної (гіпоксичної) гіпоксії є зниження pO_2 у вдихуваному повітрі, і звідси – зменшення

насичення артеріальної крові O_2 . Висота понад 4500 м – це рівень, при якому гірська хвороба розвивається у переважної більшості людей, хоча перші ознаки патології можуть спостерігатися вже на висоті 1600-2000 м.

Те ж саме може відбуватися в результаті прориву рудничного газу і витіснення їм повітря, при підводних роботах, якщо порушується подача кисню в водолазний скафандр.

Патогенез Ступінь оксигенації гемоглобіну знаходиться в прямій залежності від pO_2 вдихуваного повітря, яке знижується в міру збільшення висоти над рівнем моря. Починаючи з висоти 2000 м, відбувається прогресивне зниження насичення гемоглобіну киснем: зниження pO_2 в альвеолярному повітрі в 2-2,5 рази (висота 4000-5000 м) призводить до зменшення насичення крові киснем, що компенсується пристосувальними реакціями серцево-судинної та дихальної систем. 6000 м є критичною висотою: зниження оксигемоглобіну до 64 % не може бути компенсовано адаптаційними процесами.

Найважливішим фактором патогенезу є зниження pCO_2 в венозній крові. В основі лежить гіпервентиляція легень – одна з ранніх адаптаційних реакцій організму, яка супроводжується збільшенням частоти і глибини дихальних рухів. Вона являє собою рефлекторну реакцію дихального центру на зниження вмісту кисню в артеріальній крові, що призводить до посиленого виділення легеньми CO_2 і виникнення газового алкалозу.

Нормобарична екзогенна гіпоксія

Цей вид гіпоксії (барометричний тиск нормальний) розвивається при обмеженні надходження в організм кисню з повітрям, що спостерігається при знаходженні в погано вентильованому приміщенні, ліфті, шахті, колодязі, подачі кисневої суміші для дихання в літальних і глибинних апаратах, костюмах космонавтів, льотчиків, водолазів, рятувальників, пожежників), при порушенні методики проведення штучної вентиляції легень. Парціальний тиск O_2 знижено на тлі збільшення CO_2 у вдихуваному повітрі. Внаслідок цього розвивається гіперкапнія і газовий ацидоз.

Дихальна (респіраторна) гіпоксія

Зовнішнє дихання – це сукупність процесів вентиляції альвеол, дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану і перфузії

у капілярних судинах, що відбуваються в легенях. Будь-яке захворювання в дихальній системі може привести до порушення одного з цих процесів, зміни газового складу крові і, отже, дихальної або респіраторної гіпоксії.

До етіології даного виду гіпоксії відносять

- порушення функції дихального центру (пригнічення токсичними речовинами, інфекційним процесом, пухлиною),
- вроджену чи набуту деформацію ребер і хребетного стовпа, плеврит,
- звуження повітряносних шляхів запальним процесом або попаданням обтураючих предметів (блювотні маси, вода, слиз, сторонні тіла), захворювання легеневої паренхіми (пневмонія).

Патогенетичну основу дихального типу гіпоксії складає зменшення газообмінної функції легень, що веде до розвитку гіпоксемії, як правило, гіперкапнії (\uparrow CO_2) і ацидозу.

Циркуляторна гіпоксія

Виникає при порушенні транспорту кисню від легень до тканин у зв'язку з розладом функції серцево-судинної системи (недостатність кровообігу).

- **Генералізована** циркуляторна гіпоксія виникає при: серцевій недостатності, шоці, колапсі, зневодненні, хронічній гіпотонії. Характеризується зниженням хвилинного об'єму серця, об'ємом циркулюючої крові та кисневої ємності крові
- Гіпоксія **місцевого** характеру виникає при: ішемії, тромбозі, венозній гіперемії, спазмі

Кров'яна (гемічна) гіпоксія

Гемічна гіпоксія буває двох видів: анемічна і внаслідок інактивації гемоглобіну.

Анемічна гіпоксія відбувається завдяки зниження кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, наслідок - дефіцит перенесення O_2 .

Інактивація гемоглобіну - утворення сполук гемоглобіну, які не виконують функцію перенесення O_2 . Це **карбоксигемоглобін** – сполука гемоглобіну з окисом вуглецю (CO). Спорідненість гемоглобіну до CO в 300 разів вище ніж до кисню. Отруйність чадного газу висока - отруєння настає при незначних концентраціях CO в повітрі. Разом з гемоглобіном інактивуються залізовмісні дихальні ферменти.

Утворення карбоксигемоглобіну не тільки зменшує кількість гемоглобіну, що переносить O_2 , а й ускладнює дисоціацію залишеного оксигемоглобіна і віддачу O_2 тканинам. Крива дисоціації оксигемоглобіну зміщується вліво. Тому утворення 50 % карбоксигемоглобіну - більш важка гіпоксія, ніж нестача 50 % гемоглобіну при анемії. При отруєнні CO не відбувається рефлекторної стимуляції дихання, оскільки pO_2 в крові залишається незмінним. Спорідненість CO з гемоглобіном знижується при підвищенні температури і під дією світла.

При отруєнні нітратами, аніліном та іншими речовинами утворюється **метгемоглобін**, який відрізняється від гемоглобіну наявністю в складі гема тривалентного заліза, і не здатний до перенесення O_2 . Метгемоглобін утворюють: *нітросполуки (оксиди азоту, неорганічні нітрити та нітрати, органічні нітросполуки); аміносполуки - анілін і його похідні в складі чорнила, гідроксаламін, фенілгідразин і ін.; різні барвники, наприклад метиленова синь; окиснювачі - бертолетова сіль, перманганат калію, червона кров'яна сіль і ін.; лікарські препарати - новокаїн, аспірин, фенацетин, сульфаніламід.* Метгемоглобінотворювачі можуть пригнічувати тканинне дихання, роз'єднати окислення і фосфорилування. Утворення метгемоглобіну полегшується при зниженні активності метгемоглобінредуктази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах.

Утворення метгемоглобіну різко знижує здатність остатнього оксигемоглобіну віддавати кисень тканинам. Внаслідок цього артеріовенозна дисоціація оксигемоглобіну зсувається вліво. Так є значна подібність в механізмі розвитку гіпоксії при отруєнні CO або метгемоглобіноутворювачами. Перетворення в метгемоглобін 20-50% гемоглобіну виявляє ознаки гіпоксії, 75 % метгемоглобіну є смертельним.

Лікувальний ефект при тяжкому отруєнні CO або метгемоглобіноутворювачами надають вдихання чистого кисню, переливання крові, гіпербарична оксигенація.

Тканинна гіпоксія

Тканинна (гістотоксична) гіпоксія є порушенням у системі утилізації кисню клітинами. При цьому страждає біологічне окислення на тлі достатнього постачання тканинам кисню.

Причинами є:

- інактивація дихальних ферментів цитохромоксидази під дією ціанідів, клітинних дегідрогеназ під дією ефіру, уретану, алкоголю, барбітуратів та ін.;
- дефіциті вітамінів В1, В2, РР, пантотенової кислоти - порушення синтезу дихальних ферментів;
- зниження роз'єднання процесів окислення і фосфорилування за дії роз'єднуючих факторів;
- пошкодження мітохондрій іонізуючою радіацією, продуктами перекисного окислення ліпідів, токсичними метаболітами при уремії, кахексії, тяжких інфекціях.

Отруєння ендотоксинами також може викликати тканинну гіпоксію.

При тканинній гіпоксії в результаті роз'єднання окислення і фосфорилування споживання тканинами O_2 може зростати, але утворена енергія не використовується для потреб клітини, а розсіюється у вигляді тепла. Синтез макроергічних сполук знижений і не покриває потреб тканин, вони знаходяться у такому ж стані, як при нестачі кисню. Напруга O_2 і відсоток оксигемоглобіна в артеріальній крові нормальні, а в венозній крові – підвищені. Артеріовенозна різниця падає внаслідок зниження утилізації кисню тканинами, ціаноз не розвивається.

Змішана гіпоксія

Змішана гіпоксія характеризується одночасним порушенням функцій двох або трьох систем, що забезпечують постачання тканин киснем. Наприклад, при травматичному шоці одночасно зі зменшенням маси циркулюючої крові (циркуляторна гіпоксія) дихання стає частим і поверхневим (дихальна гіпоксія), внаслідок чого порушується газообмін в альвеолах. Якщо при шоці поряд з травмою є крововтрата, виникає кров'яна гіпоксія.

Гіпоксія **навантаження** спостерігається при достатньому або підвищеному постачанні O_2 тканинам. Підвищення функціонування органу і потреба у O_2 може призвести до гіпоксії - неадекватного кисневого постачання і розвитку метаболічних порушень. Приклад - надмірні навантаження в спорті, інтенсивна робота.

Гостра гіпоксія може бути викликана вдиханням інертних газів метан, азот, гелій. При диханні цими газами експериментальні тварини гинуть через 45-90 с, якщо не поновлюється подача O_2 .

Хронічна гіпоксія відбувається при серцевій і дихальній недостатності, захворюваннях крові, після тривалого перебування високо в горах.

Компенсаторно-приспосувальні механізми гіпоксії

Легенева вентиляція збільшується завдяки рефлекторного збудження дихального центру, спостерігається мобілізація функції системи кровообігу (гіперфункція серця, збільшення швидкості кровотоку, розкриття нефункціонуючих капілярних судин). Важлива характеристика кровообігу в умовах гіпоксії - перерозподіл крові для переважного кровопостачання життєво важливих органів (легені, серце, головний мозок) за рахунок зменшення кровотоку шкіри, селезінки, м'язів, кишок, які в даних обставинах грають роль депо крові.

Еритропоез посилюється в кістковому мозку при тривалій гіпоксії, за появою ретикулоцитів в крові, збільшенню кількості мітозів в нормобластах і гіперплазією кісткового мозку. Стимулятором еритропоезу при гіпоксії виступає еритропоетин нирок.

У системах, відповідальних за транспорт O_2 , спостерігається гіпертрофія і гіперплазія: збільшується маса легневих альвеол, дихальних м'язів, нейронів дихального центру, міокарда, кісткового мозку. Кровопостачання цих органів посилюється завдяки збільшення кількості капілярних судин і їх гіпертрофії - збільшення діаметра і довжини.

Зміна кривої дисоціації оксигемоглобіну.

Крива дисоціації оксигемоглобіну відображує залежність між напругою кисня в артеріальній крові і насиченням гемоглобіну киснем. При гіпоксії підвищується здатність молекули гемоглобіну приєднувати O_2 в легенях і віддавати його тканинам.

Зрушення кривої дисоціації *вліво* свідчить про збільшення здатності гемоглобіну поглинати кисень при більш низькому парціальному його тиску у вдихуваному повітрі.

Зрушення *вправо* в області нижньої інфлексії вказує на зниження спорідненості гемоглобіну з O_2 при низькому pO_2 , тобто в тканинах. При цьому тканини отримують більше O_2 з крові (рис. 7).

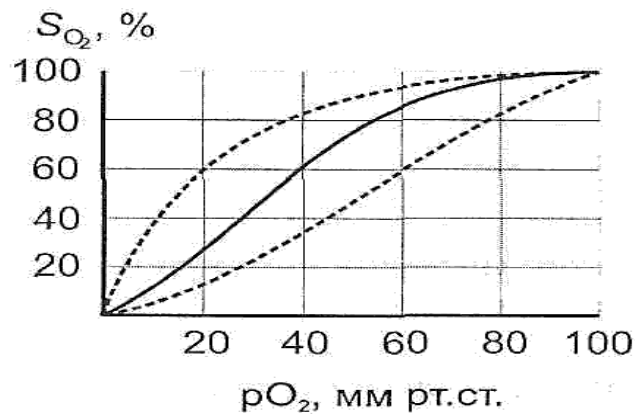


Рис. 7. Крива дисоціації оксигемоглобіну (цит. за О.В. Атаман, 2017)

Зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну **вліво** при:

- а) зниженні температури; б) алкалозі; в) гіпокапнії;
 - г) зменшенні в еритроцитах вмісту 2,3-дифосфогліцерату;
 - д) отруєннях оксидом вуглецю (II); е) появі спадково обумовлених патологічних форм гемоглобіну, які не віддають кисень тканинам.
- Гемоглобін легше приєднує O_2 у капілярах легень, але гірше віддає його тканинам.

Зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну **вправо** при:

- а) підвищення температури; б) ацидоз; в) гіперкапнія;
 - г) збільшення вмісту в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату.
- Гемоглобін гірше приєднує кисень у капілярах легень, але краще віддає його тканинам.

Порушення функцій в організмі при гіпоксії

Гіпоксія викликає типові порушення функцій і структури органів. Тканини, малочутливі до гіпоксії, можуть зберігати тривалий час життєдіяльності навіть при різкому зменшенні постачання O_2 , (кістки, хрящі, сполучна тканина, поперечносмугасті м'язи).

Нервова система. Найбільш чутлива до гіпоксії ЦНС, але не всі її відділи однаково уражаються при кисневому голодуванні. Більш чутливі філогенетичні молоді утворення (кора головного мозку), значно менш чутливі давніші утворення (стовбуровий відділ мозку, довгастий і спинний мозок). Показниками кисневої недостатності головного мозку спочатку є порушення (ейфорія),

потім гальмування, сонливість, головний біль, порушення координації і рухової функції (атаксія).

Дихання. При важкому ступені кисневої недостатності порушується дихання – воно стає частим, поверхневим, з явищами гіповентиляції. Може виникати періодичне дихання Чейн-Стокса.

Кровообіг. Гостра гіпоксія викликає збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), систолічний тиск або зберігається, або поступово знижується, а пульсовий тиск не змінюється або підвищується.

Обмін речовин. Основний обмін спочатку підвищується, а потім при вираженій гіпоксемії знижується. Зменшується і дихальний коефіцієнт. Спостерігається збільшення залишкового і, зокрема, амінного азоту крові в результаті розладів дезамінування амінокислот. Порушується також окислення жирів і виділення з сечею проміжних продуктів жирового обміну (ацетон, ацетооцтова кислота і бетаоксимаєляна кислота). Вміст глікогену в печінці зменшується, глікогеноліз посилюється, але ресинтез глікогену знижується, в результаті підвищення вмісту молочної кислоти в тканинах і крові призводить до ацидозу.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Гіпоксія – зниження вмісту кисню у тканинах

Гіпоксемія – дефіцит кисню у крові

Гіпокапія – зниження CO_2 у венозної крові

Гіперкапія – збільшення CO_2 у венозної крові

Гіпобарична екзогенна гіпоксія – внаслідок зниження $p\text{O}_2$ (горна та висотна хвороба)

Нормобарична гіпоксія – внаслідок зниження концентрації O_2 при скупченості людей у замкнутому просторі

Дихальна – захворювання в дихальній системі

Кров'яну викликають гострі і хронічні кровотечі, анемії, отруєння окисом вуглецю та нітритами (кількісні або якісні зміни гемоглобіну)

Циркуляторна виникає при захворюваннях серця і кровоносних судин

Тканинна (гістотоксична) – порушення у системі утилізації O_2 клітинами

Змішана – одночасне порушення функцій двох або трьох систем, що забезпечують постачання тканин киснем

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Надайте визначення гіпоксії, гіпоксемії, гіпокапнії, гіперкапнії
2. Як класифікують гіпоксію
3. Охарактеризуйте етіологію та патогенез гіпобаричної гіпоксії
4. Нормобарична гіпоксія, етіологія і патогенез
5. Опишіть етіологію та механізм дихальної гіпоксії
6. Надайте характеристику циркуляторної гіпоксії
7. Охарактеризуйте види, етіологію і патогенез гемічної гіпоксії
8. Опишіть види тканинної гіпоксії
9. Які існують компенсаторно-приспосувальні механізми гіпоксії
10. Охарактеризуйте порушення функцій в організмі при гіпоксії

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 5 НА ТЕМУ ПАТОЛОГІЯ ТКАНИННОГО РОСТУ. ПУХЛИНИ

План

1. Гіпербіотичні порушення тканинного росту
2. Гіпобіотичні процеси
3. Атипія пухлинних клітин
4. Етіологія канцерогенезу
5. Патогенез, стадії
6. Доброякісні та злоякісні пухлини
7. Методи лікування

Зростання тканин – суворо регульований процес на трьох рівнях. У багатоклітинних організмах координація розмноження клітин здійснюється центральною нервовою системою (нервової, гуморальної), а також тканинної регуляції. Робота цих систем реалізується завдяки власного генного механізму регуляції поділу клітин. Порушення розмноження клітин може бути обумовлено зміною будь-якої ланки та регуляції процесу тканинного росту. Найчастіше це пов'язано зі змінами в центральному механізмі регулювання. Процеси такого типу – гіперплазія і регенерація.

При поломці генного механізму, що регулює розподіл клітини, клітина починає неадекватно відповідати на центральні і тканинні регуляторні впливи, порушується зворотний зв'язок з ефекторними клітинними механізмами. Клітинний розподіл стає нерегульованим. Зміна за таким типом - пухлина.

Розрізняють гіпер- і гіпобіотичні порушення тканинного росту (класифікація А. Д. Адо). Гіпербіотичними називають процеси надлишку зростання і розмноження клітин і тканин (гіпертрофія, гіперплазія, регенерація і пухлини). Гіпобіотичні - процеси нестачі зростання і розмноження клітин і тканин (атрофія, дистрофія і дегенерація).

Гіпербіотичні процеси

Гіпертрофія – збільшення обсягу клітки, гіперплазія - збільшення кількості клітин. Ці терміни об'єднують в один - гіпертрофію.

Гіпертрофія буває фізіологічної і патологічної. Приклади фізіологічної гіпертрофії: збільшення м'язової маси при фізичній

роботі, гіпертрофія матки при вагітності і збільшення молочної залози в період лактації. Патологічна гіпертрофія виникає у патологічних умовах.

Робоча гіпертрофія - наслідок функціонального навантаження як фізіологічна (у спортсменів), так і патологічна – вади клапанів серця, артеріальна гіпертензія, звуження пілоричної частини шлунку, випадіння функції одного з парних органів (замісна гіпертрофія).

Регенерація - відновлення втрачених або зруйнованих тканин і органів, буває також фізіологічною і патологічною. Фізіологічна – постійне відновлення клітин багатоклітинного організму. Особливо інтенсивно ці процеси протікають для епідермальних структур (епідерміс, волосся, нігті) та клітин крові. Патологічна регенерація – відродження тканин після їх пошкодження.

Регенерують всі чотири види тканин.

Регенерація **сполучної тканини**. Вираженою регенеративною здатністю володіють пухка сполучна і кісткова тканини: сухожилля, фасції; значно слабкіше – хрящова та жирова тканина.

Регенерація **епітеліальної тканини** досить виражена: багатошаровий плоский епітелій шкіри, рогова оболонка ока, що має велике значення в процесах загоєння ран. Слизові оболонки порожнини рота, губ, порожнини носа також мають значну регенеративну здатність. Залозистий епітелій регенерує по-різному. В паренхімі нирок, печінки, підшлункової та слинних залоз також можлива регенерація.

Регенерація **м'язової тканини** здійснюється значно слабше сполучної тканини і епітелію. Регенерація м'язових волокон скелетної мускулатури відбувається шляхом амітотичного ділення клітин, які розташовані біля пошкодженої ділянки. При цьому в пошкоджених м'язових волокнах відновлюється поперечна смугастість. Регенерація гладкої мускулатури відбувається завдяки мітотичного поділу гладком'язових клітин.

Регенерація **нервової тканини** (периферична і вегетативна нервова система, моторні та чутливі нейрони спинного мозку та ін.) відбувається дуже слабко. Регенерація аксонів нервових клітин головного мозку (кори, підкіркових вузлів) відбувається дуже слабо або відсутня.

У регенеруючій тканині утворюються речовини, що стимулюють розмноження її клітин: продукти пошкодженої тканини, протеази, поліпептидази. Встановлено стимулюючу дію продуктів розпаду лейкоцитів – **трефони**. Поряд зі стимуляторами існують і речовини, що гальмують розмноження клітин. Клітини в мітозі продукують **кейлони** - речовини, які інгібують вступ в мітоз інших клітин даної тканини. Концентрація кейлонів знижується після загибелі тканини - запускається регенерація. По мірі відновлення тканини кількість кейлонів зростає і регенерація закінчується.

Для активації кейлонів необхідний адреналін, тобто центральна нервова регуляція регенерації накладається на її тканинний рівень.

Важливу роль в процесі регенерації має нервова трофіка. Денервація викликає розвиток довго не загоюючи виразки на шкірі та слизовій оболонці. Процес регенерації забезпечується фізіологічним співвідношенням гормонів: після видалення гіпофіза, щитоподібної залози або кастрації під впливом глюкокортикоїдів регенерація знижується. Мінералокортикоїди сприяють регенерації. На регенерацію впливають температура тіла, надходження в організм амінокислот, вітамінів.

Гіпобіотичні процеси

Атрофія – процес зменшення обсягу клітин, що призводить до зменшення органу або тканини внаслідок їх недостатнього харчування або порушення обміну речовин. За механізмом розвитку розрізняють атрофію від бездіяльності, внаслідок денервації (нейрогенну) і атрофію внаслідок тривалого здавлення органу або тканин.

Атрофія від бездіяльності (дисфункціональна) в експерименті відтворюється в м'язі при перерізі сухожилля і в умовах невагомості. Механізм атрофії полягає в зміні регуляції генетичного апарату клітини, який контролює синтез функціональних структур.

Нейрогенна атрофія. Нерви надають на органи і тканини троякий вплив: регулюють кровопостачання органів через вазомоторні нерви; надають трофічний вплив на тканини (активізують обмін речовин); викликають збудження діяльності (скорочення, секреція та ін.). Переріз нерва позбавляє тканину нормального кровопостачання і трофічного впливу нервової системи. Внаслідок в денервованому органі чи тканині виникає пригнічення обміну речовин і зменшення об'єму.

Атрофія внаслідок тривалого здавлення органу або тканини виникає в нириці при закупорці сечоводу, в нервовій системі при водянці головного мозку. При цьому порушуються нормальне кровопостачання і обмін речовин.

Дистрофія – морфологічне порушення тканинного (клітинного) обміну, що веде до їх структурних змін. Дистрофії діляться залежно від переважання морфологічних змін в спеціалізованих елементах паренхіми або стромі на паренхіматозні, мезенхімальні та змішані; за переважанням того чи іншого виду обміну – на білкові, жирові, вуглеводні і мінеральні; в залежності від впливу спадкових факторів – на придбані і спадкові; за поширеністю процесу – на загальні і місцеві.

Серед паренхіматозних дистрофій розрізняють паренхіматозні білкові і паренхіматозні жирові, серед мезенхімальних – мезенхімальні білкові і мезенхімальні жирові.

Дегенерація – виродження, погіршення біологічних ознак організму.

Пухлина

Пухлина – типовий патологічний процес нестримного розмноження клітинних елементів без явищ дозрівання.

Назва пухлини будується наступним чином: до назви тканини, з якої складається паренхіма пухлини, додається закінчення «ома» або «бластома» (гліома, міома, мезотеліома і т.д.). Використають і спеціальні назви для позначення деяких видів пухлин: епітеліальна пухлина – рак, сполучнотканинна пухлина – саркома.

У людини 90 % злоякісних пухлин мають епітеліальне походження – рак. У великого рогатої худоби, коней і свиней 80% - з клітин крові або гемобластоми. У собак 50% – саркоми або пухлини сполучної тканини.

Для пухлин характерна **атипія** – відмінність пухлинних клітин від нормальних. Проявляється у відносній автономності, особливості розмноження, диференціювання, метаболізму, структури, функції і антигенного набору пухлинних клітин.

Відносна автономність. Пухлинні клітини мають здатність продукувати власні фактори росту: α - і β -трансформуючі фактори, епідермальний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту I і II. Вони забезпечують утилізацію енергетичних і пластичних субстратів з навколишнього середовища, включають механізми ділення пухлинної клітини, стимулюють подальше зростання маси новоутворення і знижують потребу в екзогенних факторах росту. Аутокринна секреція чинників росту – основа відносної автономності пухлини та її незалежності від зовнішніх факторів.

Атипія біохімічна – різниця характеру і активності ферментних систем пухлинної клітини. Основа - зміни генетичної регуляції клітини: репресія одних генів припиняє синтез пов'язаних з ними білків, а депресія інших веде до того, що в клітині з'являються нові типи білків і ізоферментів. Активуються шляхом дерепресії ті ферменти, які забезпечують клітинний розподіл.

Біохімічною атипією пухлинної клітини є активація синтезу нуклеїнових кислот, зміна метаболізму білків. Катаболізм білка знижується так, що навіть при голодуванні білок пухлини не бере участі в загальному проміжному обміні організму. Пухлина отримала назву «пастка азоту» – якщо тканини голодуючого

організму втрачають амінокислоти, пулина їх «привласнює». Через втрату ферментів може втрачатися здатність до синтезу замінних амінокислот (L-аспарагін і ін.).

Фізико-хімічна атипія: водянисті цитоплазми, великий вміст білка, холестерину, недоокислених продуктів метаболізму. Інвазивність пухлин пов'язують з їх спроможністю продукувати гіалуронову кислоту.

Енергетична атипія пухлини визначається в посиленні гліколізу і пригніченні дихання. Гліколіз протікає в присутності кисню, що створює незалежність пухлини від постачання кисню і її існування при мінімальному кровопостачанні. Це створює надлишок енергії для росту і синтезу структурних білків. У зв'язку з різким посиленням анаеробного перетворення вуглеводів в пухлинній тканині накопичується молочної кислота, що призводить до локального ацидозу.

Антигенна атипія. Пухлинна тканина відрізняється від нормальної антигенним складом - в пухлинах можуть виявлятися антитіла, які властиві ембріональним тканинам (пухлино-ембріональні антитіла). Клони пухлинних клітин потрапляють під імунологічний контроль і в результаті імунологічних реакцій клон з будь-яким антигенними відмінностями знищується. Зростання пухлинної тканини спостерігається в результаті уникнення пухлинних клітин від імунологічного контролю завдяки маскуванню антигенів і імунодепресії раковими токсинами.

Морфологічна атипія клітин пухлини виражається в їх мономорфізмі або поліморфізмі. Різко виражені поліморфізм ядер, ядерець, їх гіперхроматоз, зміна ядерно-цитоплазматичного індексу через збільшення ядер, велика кількість патологічних мітозів.

Функціональна атипія - втрата функцій, які клітини виконували до диференціювання (в гепатомі, наприклад, припиняється синтез жовчних пігментів). Визначаються і ознаки диференціювання пухлинних клітин з утворенням в них специфічних структур. Диференціація супроводжується змінами функції клітин і проявляється у формі вироблення специфічних структурних білків (міозину, колагену), секретів (слиз), гормонів (паратгормон, гастрин, глюкагон), зміні активності ферментів (наприклад, фосфорилази).

Етіологія

Фактори, які здатні викликати перетворення нормальної клітини в пухлинну, називаються канцерогенами. Для них характерний ефект сумачії та акумуляції. Іноді неканцерогенні чинники здатні посилювати дію канцерогенів – коканцерогенез. Групи етіологічних факторів:

- хімічні (речовини зі канцерогенною дією),
- фізичні (механічні, іонізуюча радіація, ультрафіолетове випромінювання)
- біологічні (онкогенні віруси).

Хімічний канцерогенез. Хімічні канцерогени поділяють на професійні (виробничі), лікарські та природні. Виробничі: азбест, нітрозаміни, ароматичні аміноазосполуки, вінілхлорид, сполуки металів, бензол та ін.

Аміноазосполуки, аміни та нітрозаміни мають виражену органотропність. Так, при введенні нафтиламіну у людини і тварин розвивається рак сечового міхура, а діметиламіноазобензолу - в 80 % випадків рак печінки незалежно від шляхів введення.

Органотропність канцерогенних речовин пов'язана з синтезом в органі активних речовин із менш активних попередників. Так, діетилнітрозамін викликає переважно рак печінки і стравоходу, тріметилнітрозосечовина – пухлини головного мозку та периферичної нервової системи і т. д. Ароматичні аміни (бензидин, 2-нафтиламин і ін.), які застосовують в анілінофарбовому виробництві, викликають рак сечового міхура у людини, вінілхлорид – пухлини різної локалізації (печінки, гемобластози, легенів, мозку), азбест – рак легенів. Оксид кадмію, хромати, сполуки нікелю можуть викликати пухлини легенів, носової порожнини.

До лікарських канцерогенів відносять діетилстильбестрол (ДЕС), циклофосфамід, мелфалан, фенацетин, хлорнафтазін та ін. ДЕС викликає розвиток раку піхви і шийки матки у молодих жінок, які зазнали його впливу в антенатальному періоді. Застосування циклофосфаміду призводило до розвитку раку сечового міхура, мелфалану – пухлин кровотворної системи, фенацетину в якості анальгетика – пухлини нирок.

Канцерогени природного походження (афлатоксин, миш'як). Гриб *Aspergillus flavum* продукує афлатоксин зі канцерогенними властивостями, може утворюватися в їжі при її довгому зберіганні в

теплому вологому середовищі. З дією афлатоксину пов'язують розвиток раку печінки у країнах Африки. Врожай земляних горіхів арахісу у дощове літо заражений грибом, який синтезує афлатоксин. На кукурудзі, рисі, яйцях, порошковому молоці грибок також паразитує. Відома канцерогенність миш'яку - у виноградарів, які застосовували його як пестицид, виникали пухлини шкіри, легені.

Фізичний канцерогенез - проникаюча радіація, ультрафіолетове випромінювання, озон, висока температура, механічний вплив та ін.

Ультрафіолетові промені здатні викликати пухлини шкіри у людини і лабораторних тварин. Частота раку шкіри у людини, що викликається ультрафіолетовими променями, зростає в північній півкулі зі зменшенням географічної широти.

Іонізуючі випромінювання (нейтронів, протонів, α -, β -частинок, рентгенівські і γ -промені) мають канцерогенні властивості як при зовнішньому впливі, так і при введенні в організм радіонуклідів. Джерела радіації – праця в умовах високих доз радіації; опромінення з діагностичними або лікувальними цілями; жертви атомних бомбардувань, аварії на АЕС.

Дія термічних і механічних факторів: повторні опіки, які викликані гарячими напоями (рак стравоходу), протези різного типу і локалізації (протези грудних залоз, внутрішньоматкові контрацептивні).

Вірусний канцерогенез. У 1945 р. Л. А. Зільбер пояснив механізм пухлинної трансформації: геном вірусу впроваджується в геном клітини (в молекулу ДНК), інтегрує з нею або «перепише» на неї свою інформацію, його код задає програму безмежного створення живильного середовища для вірусу.

Відповідно до **мутаційної теорії** хімічний або фізичний чинник є канцерогеном, якщо він призводить до деполімеризації ДНК. В цьому випадку утворюються окремі групи нуклеотидів, які потім в силу здатності ДНК до самозбору рекомбінуються в нову ДНК, де можуть бути закодовані і нові властивості, зокрема здатність до безмежного росту і розмноження клітини без явищ її дозрівання.

Всупереч факту, що генетична інформація повинна передаватися лише в одному напрямку: від ДНК до РНК, але не навпаки, Гершензон і Темін доказали, що і в зворотному напрямку

можлива передача спадкової інформації. Для вбудовування в геном клітини геному канцерогенного вірусу має значення «зворотна передача генетичної інформації». Фермент, який по РНК, як по матриці, здійснює синтез комплементарної ДНК був названий «зворотною транскриптазою, або РНК-залежною ДНК-полімеразою» (ревертазою). З її допомогою віруси можуть здійснювати трансляцію інформації від РНК до ДНК.

Методи експериментального відтворення пухлини:

- **індукція** (вірусами, хімічними агентами, фізичними факторами);
- **експлантація** (вирощування пухлини в культурі тканини);
- **трансплантація** (пересадка пухлини).

Патогенез

Канцерогенез – тривалий процес накопичення генетичних пошкоджень. Час від початкових змін в клітині до перших клінічних ознак (латентний період) може тривати до 10-20 років. Розвиток пухлини – це багатостадійний процес та включає 3 етапи (трансформація, промоція і прогресія).

I етап трансформація (ініціація) – придбання нормальної клітиною здатності безмежно розмножуватися і передавати її дочірнім клітинам. Трансформація є результатом мутації одного з генів, який регулює розмноження клітин. Внаслідок клітина стає ініційованою до необмеженого розмноження. Але для прояву цієї здатності вимагає ряд умов. Ініціювальні фактори - канцерогени, що викликають пошкодження ДНК.

Молекулярні механізми канцерогенезу. Встановлено, що в нормальних клітинах в ДНК є ділянка, яка гомологічна по нуклеотидному складу онкогену вірусів, а саме – для кожного з відомих ретровірусних онкогенів є свій клітинний аналог в геномі нормальних клітин різних тварин. У нормальних клітинах цей аналог вірусного онкогену неактивний – протоонкоген, а у пухлинних - активний (онкоген). Перехід неактивного онкогену в активний клітинний онкоген відбувається під дією хімічних, фізичних і біологічних канцерогенів.

Трансформація може відбуватися двома шляхами – мутаційним и епігеномним.

Мутаційний канцерогенез. Мутагенний фактор викликає порушення в гені-репресорі I, який не може бути синтезований.

Розгальмовується ген ініціативи клітинного поділу і починається реплікація ДНК. Клітини, що утворилися в результаті поділу, не мають гена-репресора I, тому клітини продовжують реплікацію ДНК, а при поділі утворюється родина клітин, які здатні до неконтрольованого безмежного розмноження - пухлинні клітини.

До безмежного клітинного поділу можуть привести і мутації інших генів цієї регуляторної системи. Так, мутація гена, яким кодується ініціатор клітинного поділу, внаслідок якої він стає недоступним для гальмувальної дії гена-репресора I. Такий механізм канцерогенезу містить мутацію та втрату генів, що кодують репресори поділу клітин.

Епігеномний канцерогенез - набуття нормальною клітиною пухлинних властивостей завдяки дії на геном факторів, що не належать до геному цієї клітини та не призводять до мутації, але утворюють порушення нормальної регуляції геному, що і веде до безмежного зростання. Епігеномний вплив, який передається із покоління в покоління, може сформуватися, під дією вірусу, який інфікує вихідну клітину і потрапляє у кожен нову клітину в мітозі. Механізм канцерогенезу у цьому випадку складається в інгібуванні генів, якими кодуються репресори поділу клітин.

Мутаційний і епігеномний канцерогенез не виключають один одного, але можуть бути пов'язані. Між дією трансформуючого агента та появою пухлини є латентний період, причина виникнення якого – необхідність виключення репресора, що пригнічує активність вірусного геному (у випадку вірусного канцерогенезу); перевага на початку росту пухлин, які ростуть повільно; необхідність промоції прихованих трансформованих клітин.

Гіпотеза Хьюгс пояснює, як пухлинна клітина стає «безсмертною» (трансформація непухлинних клітин в пухлинні) тобто втрачає ліміт Хейфліка. Хейфлік встановив, що у ядрі клітини є генетичний механізм, який обмежує кількість мітозів. Так, фібробласт здійснює 50 мітозів і гине, інші клітини - ще менше мітозів і гинуть. Трансформовані клітини набувають здатності до постійного поділу, тобто діляться тисячі і мільйони разів. Відповідно до цієї гіпотези, регуляція мітозів в клітині контролюється системою з трьох регуляторних генів:

1. Ген-ініціатор клітинного поділу, який кодує синтез білка-ініціатора мітозу.
2. Ген-репресор I, який кодує синтез білка-репресора I. Репресор I вимикає функціонування гена-ініціатора клітинного ділення.
3. Ген-репресор II, який кодує синтез білка-репресора II. Репресор II вимикає функціонування гена-репресора I. При активації гена-репресора I синтезується репресор I, який вимикає ген-ініціатор клітинного поділу, в

результаті цього припиняється синтез білка-ініціатора клітинного ділення, і поділ клітин припиняється. У свою чергу, ген-репресор I знаходиться під контролем гена-репресора II, який кодує синтез репресора II, а він пригнічує ген-репресор I. І далі, компоненти білка-ініціатора клітинного ділення здатні вимикати ген-репресор II.

Так, регуляція клітинного ділення працює за принципом «зворотного зв'язку», який забезпечує автономність і певну інтенсивність клітинного ділення. «Зворотній зв'язок» у системи генів регуляції клітинного розподілу полягає в репресії гена-репресора II компонентами ініціатора клітинного ділення.

При пошкодженні гена-репресора I (вплив радіації або хімічних канцерогенів) білок-репресор I не відтворюється, а значить ген-ініціатор клітинного ділення весь час продукує ініціатор клітинного поділу та відзначається постійне нескінченне розмноження клітин - мутаційний канцерогенез.

Деякі канцерогенні віруси можуть створювати стійке порушення нормальної регуляції генома соматичної клітини господаря шляхом інтеграції з геном-репресором II цієї клітини. В результаті ініціатор клітинного поділу може вимкнути тільки ген-репресор II господаря, а на вірусному гені, інтегрованому поруч з геном-репресором II в клітину господаря, триватиме синтез репресора II - буде відбуватися нестримне розмноження пухлинних клітин. Це епігеномний канцерогенез - геном клітини господаря не піддається мутації!

II етап промоція (активація). Трансформовані клітини можуть залишатися тривалий час в неактивній формі. Додатковий вплив коканцерогенним фактором, який стимулює клітини до розмноження але сам не викликає трансформацію, призводить до розмножування трансформованих клітин та утворюється пухлинний вузол. Більшість канцерогенів є повними, тобто викликають і трансформацію, і активацію. Механізм активації полягає в тому, що якщо в трансформованій клітині втрачений або інгібований репресор клітинного ділення, то для початку поділу потрібен додатковий стимул.

III етап прогресія – стійкі якісні зміни властивостей пухлини, переважно в бік малігнізації (переродження), що виникають по мірі її зростання. Прогресія пухлин виникає під дією наступних факторів:

- у первинний канцерогенез, як правило, залучається не одна клітина, а кілька, що сприяє формуванню декількох субкліній клітин. У зростаючій пухлині під впливом умов (харчування, кровопостачання, іннервація) її зростання постійно відбувається відбір життєздатних клітин. При зростанні пухлинної тканини в

організмі змінюється гормональна регуляція; нарешті, можливе вироблення антитіл проти клітин, наявних в будь-якої сублінії. В результаті з часом отримує перевагу якась сублінія пухлинних клітин, яка спочатку становила меншість.

- зміна генотипу і фенотипу клітин, що приводить до прогресії, може бути пов'язано з продовженням дії на геном пухлинних клітин канцерогенного фактору.

- мутації пухлинних клітин зі зниженою активністю репаративних ферментів.

- придбання пухлинними клітинами нових властивостей, пов'язаних з суперінфекцією пухлинородними і непухлинородними вірусами, які перебували в пухлинних клітинах.

Прогресія призводить до збільшення швидкості росту пухлини.

У процесі канцерогенезу і прогресії клітини втрачають диференціювання, повертаючись до **ембріонального стану – анаплазія**. Ознаки анаплазії, які зазначалося вище, є в біохімічних процесах пухлинних клітин, в їх фізико-хімічних властивостях, в будові і функції. Відбувається також перетворення в нові клітинні форми – **метаплазія**.

Злоякісна пухлина може рости з будь-якої тканини: карцинома зі залозистої тканини, меланобластома (пігментна пухлина) зі «родимок», саркома зі сполучної тканини.

Метастазування – це здатність злоякісної пухлини утворювати вторинні пухлинні вузли (метастази) у віддалених від первинної пухлини ділянках організму. Розрізняють гематогенний (по кровоносних судинах), лімфогенний (по лімфатичних судинах) тканинний (безпосередньо від однієї тканини в іншу) шляхи метастазування.

Не з'ясовані причини виборчої локалізації метастазів при пухлинах різної локалізації і структури. Так, для раку легені характерні метастази в головний мозок, кістки, наднирники; для раку нирки – в кістки; для раку печінки – великі метастази з проростанням ниркових вен і внутрішньо судинним ростом пухлини. Вважають, що вибірковість метастазування пов'язана з спільністю антигенних властивостей пухлини і органу, в якому розвинувся метастаз, а також з особливостями обміну речовин в органі, що визначають його протипухлинні властивості або, навпаки, сприйнятливості до метастазів (наприклад, в селезінці, на

відміну від лімфатичних вузлів, метастази спостерігаються рідко, а пухлинні клітини, які потрапляють, гинуть). Більш раннє і широке метастазування частіше спостерігаються в осіб молодого віку. Часто метастази з'являються після травми пухлини або її видалення.

Доброякісні та злоякісні пухлини

Доброякісні пухлини формуються, здавлюючи і розсовуючи тканини (експансивний ріст), мають капсулу, не дають метастазів, не викликають кахексії, мають тільки тканинний атипізм (нормальні клітини при порушеній структурі тканини).

Злоякісні пухлини проростають в оточуючі тканини, руйнуючи їх (інфільтративний ріст), не мають капсулу, метастазують, призводять до кахексії. Механізми розвитку кахексії пов'язують з змінами метаболізму пухлинної тканини, які впливають на обмін речовин організму в цілому, та інтоксикацією. Злоякісні пухлини характеризуються клітинним і тканинним атипізмом (різко порушена тканинна структура і завжди є незрілі клітини).

Клінічно розрізняють чотири стадії раку:

- перша стадія – поява раку;
- друга стадія – збільшення лімфовузлів;
- третя стадія – метастазування;
- четверта стадія – ракова кахексія.

Відповідно до локалізації пухлини і її метастазів виникають різні патологічні стани в організмі. Так, пухлини шлунково-кишкового тракту викликають тяжкі порушення травлення. Рак шлунку пригнічує його секреторну функцію. Існує вплив токсичними речовинами, що викликають порушення загального обміну речовин та ведуть до ракової кахексії. Шляхом пригнічення еритропоезу токсогормон викликає анемію, крім того - гіпертрофію надниркових залоз, селезінки і печінки, інволюцію вилочкової залози.

При пухлинах, у яких відбувається безконтрольний синтез гормонів та інших біологічно активних речовин спостерігаються особливі зміни в організмі. Так, пухлини підшлункової залози провокують інтенсивний синтез гастрину, який стимулює безперервно шлункову секрецію та призводить до розвитку

виразкової хвороби. Аналогічним чином в феохромоцитомі секретується адреналін, що призводить до гіпертонічних кризів.

Методи лікування

Хірургічний метод виявляється найбільш ефективним при доброякісних пухлинах та на ранніх стадіях пухлинного росту. Променева терапія гальмує зростання і навіть викликає загибель молодих клітин, які діляться. В основі механізму лікувальної дії опромінювань на пухлинні клітини лежить утворення вільних активних радикалів, перекисів, вторинних радіотоксинів, що ушкоджують клітинні мембрани, мітохондрії, ДНК і РНК - за кілька днів пухлинна клітина гине. Хіміотерапія використовує протипухлинні препарати і гормони. Механізм її дії спрямовано на порушення синтезу нуклеїнових кислот, блокаду ферментів, порушення біохімічних процесів, що викликає затримку мітозів пухлинних клітин (цитостатичну дію) або їх руйнування (цитотоксичну дію).

Вивчення складних молекулярно-біологічних процесів регуляції ділення клітин, ідентифікація онкогенів, розшифровка факторів росту і їх ролі в розвитку пухлинного процесу послужило базисом для нового напрямку в лікуванні раку, яке отримало назву біотерапія. Біотерапія - лікування шляхом активації природних захисних механізмів завдяки введенню таких природних полімерних молекул як цитокіни, фактори росту та ін. Цей напрямок вкрай перспективний, тому що в його основі лежить використання природних речовин або активація природних механізмів імунного захисту. Цей вид лікування є найбільш патогенетично обґрунтованим.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Гінобіотичні процеси – нестача зростання і розмноження клітин і тканин (атрофія, дистрофія і дегенерація)

Гіпотрофія – зменшення об'єму і маси клітини

Гіноплазія – зменшення кількості клітин

Гіпербіотичні процеси – надлишок зростання і розмноження клітин і тканин (гіпертрофія або гіперплазія, регенерація і пухлини)

Гіпертрофія – збільшення об'єму і маси клітини

Гіперплазія – збільшення кількості клітин

Регенерація – відновлення втрачених або зруйнованих тканин і органів

Атрофія – зменшення об'єму клітин, що призводить до зменшення органу або тканини внаслідок їх недостатнього харчування або порушення обміну речовин

Дистрофія – морфологічне виразне порушення тканинного (клітинного) обміну, що веде до їх структурних змін

Дегенерація – виродження, погіршення біологічних ознак організму.

Кахексія – загальне виснаження організму.

Онкологія – вчення про пухлини.

Етіологія канцерогенезу – хімічні (канцерогенні речовини), фізичні (іонізуюча радіація, ультрафіолетове випромінювання) і біологічні (онкогенні віруси).

Тканинна атипія – відмінності пухлин від нормальних тканин за формою і величиною клітин, будовою тканини, хімічним складом і обміну речовин.

Індукція – методика відтворювання пухлини хімічними речовинами, вірусами, фізичними факторами

Експлантація – експериментальний метод вирощування тканин тваринного або рослинного організму в штучних поживних середовищах

Трансплантація – пересадка пухлини від однієї тварини іншій

Трансформація (ініціація) – придбання вихідної нормальної клітиною здатності безмежно розмножуватися і передавати її дочірнім клітинам

Промоція – активація пухлинного росту

Прогресія – стійкі якісні зміни властивостей пухлини, переважно в бік малігнізації (переродження), що виникають по мірі її зростання

Метастазування – це здатність злоякісної пухлини утворювати метастази (вторинні пухлинні вузли) у віддалених від первинної пухлини ділянках організму

Інтравазія – вихід пухлинних клітин у кров'яне русло

Дісеменція – транспорт в інші тканини та органи

Екстравазія – вихід з судин у тканину та утворення метастазу

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Визначення гіпобіотичних процесів, види
2. Що таке Гіпербіотичні процеси
3. Пухлина, охарактеризуйте етіологічні фактори пухлинних процесів
4. Атипія, на яких рінях вона з'являється
5. Опишіть види та механізм розвитку хімічного канцерогенезу
6. Надайте характеристику фізичному канцерогенезу
7. Охарактеризуйте етіологію і патогенез вірусного канцерогенезу
8. Які існують методи експериментального відтворення пухлини
9. Надайте характеристику стадій розвитку канцерогенезу
10. Охарактеризуйте метастазування та його стадії

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 6 НА ТЕМУ ГОЛОДУВАННЯ

План

1. Етіологія голодування
2. Патогенез (стадії) повного голодування
3. Абсолютне голодування без вживання води
4. Неповне голодування
5. Білково-енергетична недостатність

Голодування – типовий патологічний процес, який виникає при недостатньому надходженню в організм поживних речовин або повній відсутності їжі, а також на тлі порушення складу або засвоєння їжі.

Поняття "голодування" має на увазі кілька варіантів:

- Голодування у формі вимушеного недоїдання
- Стан сплячки у тварин та летаргічний сон у людей
- Свідоме утримання від їжі на певний період часу з лікувальною або релігійною метою

Етіологія

За походженням виділяють

- фізіологічне,
- патологічне,
- лікувальне голодування

В залежності від змісту виділяють наступні види голодування:

- повне голодування: а) зі споживанням води (повне); б) без споживання води (абсолютне)
- неповне голодування (недоїдання)
- часткове голодування (якісне).

Патогенез повного голодування зі споживанням води

I. Період неекономної втрати енергії. Тривалість 2-4 доби. Характерне сильне почуття голоду, обумовлене збудженням харчового центру, яке зникає через 4-5 діб. Відбувається швидке падіння маси тіла. Основне джерело енергії - вуглеводи, про що свідчить величина **дихального коефіцієнта = 1,0.**

Значення дихального коефіцієнта залежить від того, які

субстрати піддавалися окисненню. При окисненні вуглеводів дихальний коефіцієнт = 1, жирних кислот – близько 0,7, а продуктів розпаду білків – 0,8-0,85.

Виникає гіпоглікемія, яка посилює виділення глюкокортикоїдів корою наднирників. Наслідок - посилення катаболізму білків у периферичних тканинах (м'язової) та активація глюконеогенезу в печінці. Основний обмін спочатку дещо підвищується, а потім поступово знижується – на 10-20 % менш вихідного. Відбувається негативний азотистий баланс.

II. Період максимального пристосування. Середня тривалість 40-50 діб. Зменшення маси гальмується і складає 0,5-1% тіла на добу, це менш ніж у I періоді, зникає відчуття голоду. Жири стають основним джерелом енергії, величина **дихального коефіцієнта складає 0,7.**

Завдяки гіпоглікемії у кров надходить більш адреналіну, глюкокортикоїдів, глюкагону (ліполітичних гормонів), тому відбувається активна мобілізація жиру з депо та спостерігається гіперліпідацемія. Вона, в свою чергу, є причиною посиленого утворення кетонових тіл в печінці. Ця кетонемія може призводити до негазовий ацидозу. В цей період основний обмін нижче вихідного рівня на 10-20%, негативний азотистий баланс.

Втрата маси у II періоді голодування становить: жирова тканина – 97%, селезінка – 60%, печінка – 54%, насінники – 40 %, м'язи – 31 %, кров і нирки – 26 %, нервова тканина і серце – до 4 %.

III. Термінальний період він передуює смерті. Тривалість 2-3 діб. Відбувається інтоксикація та інтенсивний розпад тканин. Білки – основне джерело енергії, **величина дихального коефіцієнта = 0,8.** З сечею збільшується екскреція азоту, фосфатів, калію, що є ознакою деструкції тканинних білків. При зниженні маси тіла на 50 % від вихідної настає велика ймовірність смерті.

Фактори, які визначають максимально можливу тривалість повного голодування з вживанням води:

- Ендогенні: а) вид тварин; б) кількість жирових і білкових резервів в організмі; в) вік і стать; г) функціональний стан організму; е) фізична активність - м'язова робота.

Наведені фактори змінюють величину основного обміну, завдяки чому впливають на тривалість голодування. Високий рівень основного обміну скорочує тривалість голодування, і навпаки.

- Екзогенні – фактори зовнішнього середовища, які збільшують енерговитрати організму: а) низька температура довкілля; б) велика вологість повітря; в) висока швидкість руху повітря.

Абсолютне голодування без вживання води

Тривалість абсолютного голодування в 2-3 рази менше ніж тривалість повного голодування з водою. Характерним є посилене розщеплення жирів для утворення ендогенної води, в результаті чого швидко розвивається кетонемія і негазовий ацидоз. Тяжкість перебігу абсолютного голодування посилюється завдяки накопиченню кінцевих продуктів обміну та токсичних продуктів у великій кількості – тому, що для їх виведення з організму потрібна вода.

Неповне голодування (енергетична недостатність)

Стан – коли енергетична цінність їжі нижче енергетичних потреб організму. При неповному голодуванні такі особливості:

- неповне голодування може тривати місяці, роки;
- виражені деструктивні зміни в тканинах;
- зменшення основного обміну (на 30-40%);
- розвиток виражених набряків внаслідок зменшення вмісту білків в плазмі крові;
- падіння маси тіла не спостерігається завдяки затримці рідини в організмі;
- відновити життєдіяльність систем організму після неповного голодування набагато важче.

Білково-енергетична недостатність

Це результат поєднання неповного і якісного білкового голодування. Приклади: а) аліментарна дистрофія, у патогенезі якої мають значення додаткові чинники (холод, нервово-психічна напруга, фізичне стомлення); б) аліментарний маразм розвивається у дітей до одного року – привалює енергетична недостатність; в) квашіоркор – вид важкої дистрофії на тлі аліментарної нестачі білків, спостерігається у дітей у віці 3-6 років. Головна ланка патогенезу – білкова недостатність, але дефіцит енергії компенсується споживанням вуглеводів у великій кількості.

Синдроми білково-енергетичної недостатності:

- Аліментарний дефіцит білків призводить до порушення білоксинтезуючої функції печінки. Це є причиною гіпопротеїнемії, яка, в свою чергу, обумовлює розвиток онкотичних набряків.
- Енергетична недостатність є причиною зменшення основного обміну, що проявляється зниженням температури тіла (гіпотермії).
- Атрофічні синдроми розвиваються в усіх тканинах, органах і системах організму, їх розвиток пов'язаний з порушеннями пластичного і енергетичного забезпечення клітин. Прояви атрофічних змін в ЦНС – уповільнення розумового розвитку, в імунній системі – гальмування синтезу антитіл та підвищення чутливості до інфекцій, в травній системі – розлади всмоктування, в серцево-судинній системі – гіпотензія, в червоному кістковому мозку – розвиток анемії, в скелетних м'язах – гіподинамія і м'язова слабкість, в кістках – затримка росту скелета.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Голодування – типовий патологічний процес, який виникає при недостатньому надходженню в організм поживних речовин або повній відсутності їжі, а також на тлі порушення складу або засвоєння їжі.

Повне голодування – відсутність їжі зі споживанням води

Абсолютне голодування – відсутність їжі без вживання води

Неповне голодування (енергетична недостатність) – енергетична цінність їжі не задовольняє енергетичні потреби організму

Білково-енергетична недостатність – результат поєднання неповного і якісного білкового голодування

Дихальний коефіцієнт – співвідношення між об'ємами утвореного CO₂ та поглиненого O₂

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Надайте визначення голодування
2. Етіологія та види голодування
3. Охарактеризуйте повне голодування
4. Що таке білково-енергетична недостатність
5. Надайте характеристику дихальному коефіцієнту

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 7 НА ТЕМУ ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ

План

1. порушення надходження білків
2. порушення розщеплення і всмоктування білків
3. уповільнення надходження амінокислот в органи і тканини
4. порушення синтезу білків
5. порушення дезамінування та декарбоксилювання
6. Гіперазотемія
7. Спадкові аміноацидопатії

Причини порушень білкового обміну:

- кількісна та якісна білкова недостатність аліментарного походження
- внаслідок розладів травлення і всмоктування білків
- підвищений розпад білка в тканинах (стрес, інфекції)
- посилена втрата ендогенних білків (кровотрати, нефроз, травми)
- порушення синтезу білка (гепатити)
- порушення проміжного обміну амінокислот (дезамінування та декарбоксилювання)
- патологія кінцевих етапів білкового обміну (гіперазотемія).

Порушення надходження білків

Дефекти, що обумовлені дефіцитом надходження аліментарних білків при голодуванні, дефіцитом незамінних амінокислот (валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, тирозин, триптофан, фенілаланін, гістидин, аргінін - низькою біологічною цінністю харчових білків.

Порушення білкового обміну характеризує поняття про *азотистий баланс*. У дорослої людини в нормі кількість азотистих речовин, що виводяться з організму як продукт метаболізму білків, = кількості отриманих з їжею азотистих речовин, тобто є азотистий баланс. При патологічних станах ця рівновага може порушуватися.

Позитивний баланс азоту – з організму азоту виводиться менше, ніж надходить. Це значить, що анаболічні процеси переважають над катаболічними. Спостерігається при зростанні,

вагітності, використанні або надлишковому утворенні анаболічних гормонів. Також після виснажливих хвороб при посиленому годуванні виводиться менше азоту, ніж його надходить з їжею.

Негативний азотистий баланс – стан витрачання великої кількості білків, тобто катаболічні процеси переважають над анаболічними. Спостерігається при голодуванні, втраті білків через нирки (протеїнурія), шкіру (опіки), травний тракт (проноси, блювота), тиреотоксикозі, інфекційній гарячці.

Білково-енергетична недостатність – стан, який викликане тривалим та/або інтенсивним білковим та/або енергетичним голодуванням. Проявляється дефіцитом маси тіла та/або зросту та комплексним порушенням гомеостазу організму: водно-електролітного дисбалансу, складу тіла, нервової регуляції, ендокринного дисбалансу, імунної системи, травного тракту та ін.

Аліментарний маразм. Хвороба тривалого недостатнього харчування, що виявляється загальним виснаженням, набряками, розладом всіх видів обміну речовин, дистрофією тканин та органів із порушенням їх функцій. Розвивається в дітей віком до 1 року.

Квашіоркор. Спостерігається у дітей віком 3-6 років. Провідним у патогенезі є нестача в організмі пластичних речовин та ферментів (у патогенезі переважає білкова недостатність).

Анорексія. Характеризується порушенням роботи харчового центру головного мозку і проявляється відсутністю апетиту, відмовою від їжі.

Порушення розщеплення і всмоктування білків

Зменшення секреції соляної кислоти і зниження активності протеолітичних ферментів шлункового соку (пепсинів) є основними причинами недостатнього розщеплення білків. Дефіцит соляної кислоти знижує кислотність шлункового соку, зменшує набухання білків в шлунку і знижує перетворення пепсиногену в його активну форму – пепсин. Частина білкових структур переходить зі шлунку у 12-палу кишку в недостатньо перевареному стані, що ускладнює дію трипсину, хімотрипсину та інших протеолітичних ферментів.

Недостатнє утворення амінокислот з білків може мати місце при обмеженні надходження в кишечник соку підшлункової залози при панкреатиті, здавленні або закупорці протоків. Функціональна недостатність підшлункової залози викликає дефіцит трипсину,

хімотрипсину, еластази та інших протеаз, які розщеплюють поліпептидні ланцюги або олігопептиди, що знижує інтенсивність порожнинного і пристінкового травлення.

Прискорене проходження харчових мас по кишечнику при посиленні його перистальтики (ентероколіти) або зменшення площі всмоктування (оперативне видалення значних ділянок тонкого кишечника) також веде до недостатньої дії травних ферментів на білки. Різде скорочення часу контакту вмісту хімусу з апікальною поверхнею ентероцитів призводить до незавершеності процесів гідролізу і процесів активного і пасивного всмоктування.

Дефіцит ферментів, що розщеплюють білки рослинного походження, веде до непереносимості білків пшениці та інших злаків і розвитку целиакії. набряк слизової оболонки, запалення стінки тонкого кишечника також є причиною порушення всмоктування амінокислот.

Неповноцінне перетравлення білків у верхніх відділах травного тракту викликає збільшення переходу продуктів неповного розщеплення в товсту кишку та посилення процесів бактеріального гниття, а значить – збільшення утворення токсичних сполук (ароматичні індол, скатол, фенол, крезол) та розвиток загальної інтоксикації організму.

Мають значення порушення, що пов'язані з відсутністю конкретної амінокислоти. Так, дефіцит лізину затримує зростання і загальний розвиток організму, що розвивається, знижує вміст в крові еритроцитів й гемоглобіну. Нестача в організмі триптофану призводить до гіпохромної анемії. Дефіцит аргініну викликає порушення сперматогенезу, а гістидину – відставання в рості, розвиток екземи, гальмування синтезу гемоглобіну.

Уповільнення надходження амінокислот в органи і тканини

У нормі амінокислоти, які всмокталися з кишечника, циркулюють в крові 5-10 хв., оскільки дуже швидко поглинаються печінкою і частково нирками, серцем, м'язами. При порушенні здатності органів використовувати амінокислоти спостерігається збільшення часу їх циркуляції. Деякі амінокислоти є вихідний матеріал для утворення біогенних амінів, тому їх затримка у крові створює негативні умови для прояви патогенної дії. Так, збільшення в крові вмісту тирозину приводе до накопичення тираміну, що участь в патогенезі злякисній гіпертонії, зріст

гістидину - до збільшення концентрації гістаміну. Загалом, збільшення вмісту амінокислот в крові веде до збільшення виведення їх з сечею – аміноацидурії. Цей стан може бути виборчим (збільшенні вмісту якоїсь однієї амінокислоти) або загальним (підвищення в крові вмісту декількох амінокислот).

Порушення синтезу білків.

Важливе місце серед порушень синтезу білка займають різні види аліментарної недостатності: зміни співвідношень між кількістю незамінних амінокислот. Якщо, наприклад, в білку організму триптофан, лізин, валін є в співвідношенні 1: 1: 1, а з їжею ці амінокислоти надходять в співвідношенні 1: 1: 0,5, то утворення цього білка буде забезпечуватися наполовину. Відсутність хоча б однієї незамінної амінокислоти припиняє продукцію білка в цілому.

Якісні зміни біосинтезу білків проявляються при появі патологічних гемоглобінів у патогенезі деяких видів анемії. Заміна тільки глутаміну в молекулі гемоглобіну на валін викликає важке захворювання – серповидноклітину анемію.

Кількісні зміни в біосинтезі білків органів і крові призводять зрушення співвідношень окремих фракцій білків у сироватці крові – *диспротеїнемію*.

Виділяють гіперпротеїнемію – збільшення концентрації усіх або окремих білків і гіпопротеїнемію – зменшення білків. Цироз, гепатит, нефрит, нефроз супроводжуються зменшенням альбумінів, а запальні процеси при інфекціях – збільшенням γ -глобулінів.

Розвиток диспротеїнемії призводить до серйозних зрушень в гомеостазі організму: онкотичного тиску, водного обміну. Значне зменшення синтезу альбуміну і γ -глобулінів веде до різкого зниження опірності організму до інфекцій, зниження імунологічної стійкості. Альбумін забезпечує транспорт речовин між різними органами і перенесення через клітинні мембрани за участю рецепторів, тому гіпоальбумінемія порушує багато функцій.

Так, гіпоальбумінемія послаблює і здатність регулювати концентрацію іонізованого кальцію в крові. Альбуміни також є носіями глюкопротеїдів і основними переносниками ряду гормонів та вільних (неестерифікованих) жирних кислот.

Ураження печінки і нирок, ряд гострих і хронічних запальних процесів (пневмонія, ревматизм, інфекційний міокардит) веде до

синтезу особливих білків зі зміненими властивостями або з атиповою структурою. Класичний приклад – хвороби, пов'язані з присутністю патологічного гемоглобіну (гемоглобінази) і порушення згортання крові при появі патологічних фібриногенів. Кріоглобуліни при температурі нижче 37⁰С випадають в осад, що викликає тромбоутворення. Їх поява супроводжує нефроз, цироз печінки.

Патологія проміжного білкового обміну

Основні шляхи проміжного обміну білка – реакції переамінування, дезамінування, амідування, декарбоксилування, переметилування, пересульфування.

Центральне місце займає реакція переамінування як основне джерело утворення нових амінокислот, порушення якого виникає при дефіциті в організмі вітаміну В₆. Фосфорилована форма вітаміну В₆ фосфопіродоксаль є активною групою трансаміназ. Вагітність, тривалий прийом сульфамідів гальмують синтез вітаміну В₆. Причиною зниження активності переамінування - пригнічення активності трансаміназ внаслідок порушення їх синтезу при білковому голодуванні, або порушення регуляції їх активності гормонами.

Патологічне посилення переамінування спостерігається при пошкодженні печінки або інсулінової недостатності, тобто при збільшенні вмісту вільних амінокислот.

В ході процесів окисного дезамінування здійснюється ферментативне відщеплення аміаку від амінокислот – це утворення кінцевих продуктів білкового обміну або вступ амінокислот в енергетичний обмін. Зниження дезамінування виникає при порушенні окислювальних процесів в тканинах (гіповітаміноз С, РР, В₂, гіпоксія). Різке зменшення дезамінування буває при зниженні активності амінооксидаз як при ослабленні їх синтезу (дифузне ураження печінки, білкова недостатність) так і при недостатності їх активності (зріст в крові концентрації вільних амінокислот). Результат порушення дезамінування амінокислот - гальмування сечевіноутворення, збільшення вмісту амінокислот і збільшення виведення їх з сечею – аміноацидурия.

Декарбоксилування – втрата СО_н з карбоксильної групи з утворенням відповідних амінів («біогенні аміни»). Так, при декарбоксилуванні тирозину утворюється тирамін, гістидину –

гістамін, 5-гідроксітріптофана – серотонін, які мають виражений фармакологічний вплив на судини. В нормі ці аміни утворюються в малих кількостях і дуже швидко руйнуються, а порушення декарбоксилювання веде до їх накопичення і прояви токсичної дії. Причини порушення декарбоксилювання – посилення активності декарбоксилаз, гальмування активності аміноксидаз і порушення зв'язування амінів білками.

Патологія кінцевого етапу білкового обміну

Аміак і сечовина є основні кінцеві продукти білкового обміну. Знешкодження аміаку здійснюється в печінці шляхом утворення сечовини, а в інших тканинах – шляхом приєднання аміаку до глютамінової кислоти з утворенням глютаміну. Порушення утворення аміаку і сечовини або порушення їх виведення викликає патологію. Аміак – токсична речовина, перш за все, для ЦНС, викликаючи її різке збудження.

Порушення утворення сечовини спостерігається при зниженні активності ферментів при гепатиті, цирозі печінки і загальної білкової недостатності. В крові і тканинах накопичується аміак і вільні амінокислоти – гіперазотемія. При важких формах гепатитів та цирозу печінки розвивається виражена аміачна інтоксикація – порушення функцій ЦНС.

Затримка сечовини й азотистих продуктів у крові спостерігається при нефритах – порушеннях видільної функції нирок. Накопичується залишковий азот – гіперазотемія. Крайнім ступенем порушення екскреції азотистих метаболітів є уремія.

Креатинін – кінцевий продукт білкового обміну при окисненні креатину (азотна речовина м'язів). Нормальний вміст креатиніну в сечі становить 1-2 г на добу. Креатинурія – підвищення рівня креатиніну в сечі. У нормі спостерігається у вагітних жінок і у дітей, тобто в період інтенсивного росту. Креатинурія спостерігається при інфекційних захворюваннях, тиреотоксикозі, голодуванні, авітамінозі Е, гарячці, та ряді інших захворювань, при яких в наявності порушення креатинового обміну – обміну в м'язах.

Сечова кислота – кінцевий продукт обміну пуринових основ, що входять в структуру нуклеїнових кислот. При подагрі солі сечової кислоти (урати) накопичуються, відкладаються в хрящах, сухожиллях, суглобових капсулах – викликають запалення.

Причини подагри: надмірне надходження в організм пуринів (їжа, багата м'ясом, вино і пиво) або молібдену (при підвищенні його вмісту в ґрунті). Молібден – кофактор ксантинооксидази, яка переводить ксантин в гіпоксантин, який потім перетворюється в сечову кислоту. Подагра розвивається в літньому віці, переважно у чоловіків.

Розвиток подагри включає кілька ланок:

- накопичення сечокихлих сполук в організмі: пов'язано з недостатнім виділенням їх нирками (нирковий) або посиленням утворення їх з гліцину (метаболический)
- відкладення солей сечової кислоти в тканинах зі слабким кровопостачанням; рН – кисла, тому натрієва сіль сечової кислоти легше випадає в осад
- гостре подагричне запалення виникає в суглобах: спостерігається відкладення уратів, що супроводжується нездужанням, лихоманкою, погіршенням стану. Суглоб різко болісний, набряклий, гіперемован. Далі – утворення у дрібних суглобах подагричних вузлів або деформація великих суглобів.

В патогенезі подагри існує можливість участі алергічного компонента. Лікування подагри включає ліки з різним механізмом дії: засоби, які зменшують відкладення солей сечової кислоти в тканинах (уродан, лужне пиття), препарати, що інгібують утворення сечової кислоти (пригнічують фермент ксантинооксидазу, які беруть участь в синтезі сечової кислоти) – алопуринол, атофан і ін., десенсибілізуючі засоби.

Спадкові аміноацидопатії

В даний час налічується близько 60 різних нозологічних форм. Патогенез обумовлений дефіцитом якогось ферменту, який здійснює метаболізм амінокислот. Загальною біохімічною ознакою аміноацидопатій – ацидоз тканин і аміноацидурия. Спадковими дефектами обміну амінокислот є чотири ензимопатії, які пов'язані одна з одною загальним шляхом метаболізму: фенілкетонурія, альбінізм, тирозинемія, алькаптоурія.

Фенілкетонурія – недостатність ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, яка каналізує перетворення харчового фенілаланіну в тирозин, що призводить до гіперфенілаланінемії. Характеризується розумовим недорозвиненням дитини, що виникають протягом

перших 2-3 років життя. Продукти метаболізму фенілаланіну надають токсичну дію на ЦНС. Фенілпіруват потрапляє в сечу і дає з тріхлорним залізом зелене забарвлення, що служить ранньою діагностикою фенілкетонурії у новонароджених.

Альбінізм. Виникає внаслідок мутаційної блокади активності тирозинази, що каталізує синтез меланіну і тирозину. Прояви захворювання – відсутність меланіну в райдужній оболонці очей, клітинах шкіри, волосся, підвищена чутливість до опромінення ультрафіолетом.

Тирозинемія – спадковий дефект тирозинамінотрансферази, призводить до накопичення тирозину у крові і виділення його з сечею. Характерні цироз печінки, рахітоподібні зміни кісток, геморагії, ураження каналців нирок.

Алкаптонурія – спадковий дефект оксидази гомогентезинової кислоти викликає накопичення її у крові та сечі. Проникає в хрящі, сухожилля, зв'язки, внутрішній шар аорти, викликає появу темних плям в ділянках вуха, носа, склерах. Іноді розвиваються тяжкі зміни суглобів.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Азотистий баланс – кількість азотистих речовин, що виводяться з організму, дорівнює тій, яку він отримує з їжею

Позитивний азотистий баланс – з організму виводиться азоту менше, ніж надходить (затримка азоту)

Негативний азотистий баланс – витрачається велика кількість білків

Білково-енергетична недостатність – стан, що викликано недостатнім за тривалістю та/або інтенсивністю білковим та/або енергетичним голодуванням

Гіперазотемія – накопичення кінцевих продуктів білкового обміну (солей сечової кислоти)

Диспротеїнемія – зрушення співвідношень окремих фракцій білків у сироватці крові

Фенілкетонурія – недостатність ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, яка каналізує перетворення фенілаланіну в тирозин

Альбінізм – мутаційна блокада активності ферменту тирозинази, що каналізує синтез меланіну і тирозину

Тирозиноз – спадковий дефект тирозинамінотрансферази

Алкаптонурия – спадковий дефект оксидази гомогентезинової кислоти

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Назвіть якісні та кількісні порушення надходження білків
2. Що таке азотистий баланс, позитивний, негативний
3. Охарактеризуйте патологію розщеплення і всмоктування білків
4. Чим небезпечно уповільнення надходження амінокислот в органи і тканини
5. Надайте характеристику порушенням синтезу білків
6. Назвіть види диспротеїнемії
7. Які ви знаєте порушення дезамінування та декарбоксування
8. Охарактеризуйте гіперазотемію, етіологію і патогенез подагри
9. Спадкові аміноацیدопатії: фенілкетонурія та альбінізм
10. Спадкові аміноацیدопатії: тирозинемія, алкаптонурия

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 8 НА ТЕМУ ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ЖИРОВОГО ОБМІНУ

План

1. Патологія травлення і всмоктування жирів
2. порушення транспорту жиру, жирова дистрофія і інфільтрація
3. порушення окиснення жирів в тканинах
4. порушення проміжного жирового обміну
5. порушення обміну жиру в жировій тканині (ожиріння)

До ліпідів належать тригліцериди, гліцерофосфат, холестерин і його ефіри (ненасичені і насичені) і ін. Ліпіди є головними джерелами енергії, входять до складу клітинних мембран, є розчинниками вітамінів А, Д, Е, Ф, беруть участь в синтезі стероїдних гормонів, створенні захисних термоізоляційних і водовідштовхувальних покривів, грають механічну роль (фіксація нирок). Дефіцит ліпідів призводить до порушення цих функцій, а також різко зростає ймовірність онкологічних захворювань.

Частина ліпідів надходить в організм з їжею, інші – утворюються в організмі. З рослинними оліями в організм надходять поліненасичені кислоти ПНЖК (лінолева, ліноленова і ін.), які відносяться до незамінних жирних кислот. Їх функція надзвичайно важлива.

Порушення в обміні жирів:

- порушення процесів травлення і всмоктування жирів;
- порушення транспорту жиру і переходу його в тканини;
- порушення окиснення жирів в тканинах;
- порушення проміжного жирового обміну;
- порушення утворення і відкладення жиру (надлишкове або недостатнє) в жировій тканині.

Порушення травлення і всмоктування жирів

В організмі у нормі засвоюється приблизно 95% аліментарного жиру, 5% - виводиться через кишки (в основному) і незначно – сальними і потовими залозами. Основна умова для нормального всмоктування жиру – його емульгування з подальшим розщепленням на гліцерин і жирні кислоти та утворенням міцел з жовчними кислотами (холестеринатів). Якісне емульгування жиру

спостерігається при певному співвідношенні жовчних, жирних кислот і моногліцеридів, останні утворюються в результаті гідролізу жиру панкреатичної ліпазою. Тому, дефіцит ліпази при патології підшлункової залози (панкреатит, некроз, склероз), а також недолік жовчних кислот (обтураційна жовтяниця, цироз) викликають порушення всмоктування жиру. У результаті спостерігається стеаторея (вміст жиру в калі). Антибіотики неоміцин сульфат, хлортетрациклин гідрохлорид пригнічують ліполіз, тому при їх використанні також може виникати стеаторея. Всмоктування жиру гальмується при швидкому просуванні жиру по кишці (пронос), при авітамінозах А і В, ураженні епітелію тонких кишок токсичними та інфекційними агентами.

Порушення транспорту жиру і переходу його у тканини

Ресинтезовані в епітеліоцитах кишкової стінки жири у вигляді хіломікронів (містять 1% білків і 99% ліпідів) надходять в лімфатичну систему, потім – в плечоголовні вени. Легені – перший орган, в якому частина хіломікронів затримується, вони регулюють перехід жиру в артеріальну кров. При обмежені дихальної функції легень (пневмоторакс, емфізема) жири затримуються у них.

Збільшення дихальної поверхні легень та прискорення кровотоку призводять до великого надходження хіломікронів в артеріальну кров і відкладення їх в жировій тканині. Хіломікрони в крові розщеплюється ліпопротеїновою ліпазою, що розташовується в ендотелії судин та виходить в кров під дією гепарину. В результаті утворюються неестерифіковані жирні кислоти (НЕЖК), адсорбуються на альбуміні і ліпопротеїдах і транспортуються до органів і тканини. Частина НЕЖК у печінці ресинтезується в тригліцериди, а частина використовується як джерело енергії. Транспорт жирів здійснюється кров'ю також від жирової тканини до інших органів, а не тільки від кишок до органів і тканин.

Показник порушення жирового обміну є **гіперліпідемія** (понад 3,5-8 г / л). Види гіперліпідемії:

- аліментарна (харчова) спостерігається через 2-3 години після навантаження жиром, досягаючи максимуму через 4-6 годин. Через 9 годин вміст жиру в крові повертається до норми;

- транспортна (при переміщенні жиру з депо в печінку) виникає при зменшенні в печінці глікогену (цукровий діабет, голодування), при підвищеному рівні адреналіну, кортикотропіну, соматотропіну, тироксину);
- ретенційна – затримка жиру в крові пов'язана зі зменшенням в крові альбуміну і гепарину. Одна молекула альбуміну зв'язує 6-7 молекул жирних кислот, тому його в крові призводить до гіперліпідемії (при постгеморагічній анемії, ліпоїдному нефрозі).

Жирова інфільтрація і жирова дистрофія

Жири, що надійшли до тканини, окислюються або депонуються. Жирова інфільтрація – накопичення жиру поза клітинами жирової тканини. Поєднання інфільтрації з порушенням структури жирових клітин – жирова дистрофія. Найбільш часто жирова дистрофія розвивається в печінці, міокарді й нирках. Цукровий діабет, хронічний алкоголізм, недостатнє харчування, голодування, ожиріння, інтоксикації (ендогенні, екзогенні: чотирихлористий вуглець, фосфор), анемія призводять до жирової дистрофії печінки.

Механізми жирової дистрофії печінки:

- надмірне надходження жирних кислот і тригліцеридів в клітину при гіперліпідемії (при алкоголізмі, цукровому діабеті, ожирінні);
- зниження утилізації (окислення жирних кислот) при гіпоксії, анемії, токсичних впливах;
- зниження виведення ліпідів та продукції апопротеїну, необхідного для транспорту ліпідів у вигляді ліпопротеїдів;
- нестача білка в їжі або захворювання шлунково-кишкового тракту
- аліпотропне ожиріння печінки,
- спадкові дефекти ферментів, які беруть участь у жировому обміні.

Порушення проміжного обміну жиру

Продуктами проміжного обміну вищих жирних кислот є кетоніві тіла: ацетон, ацетооцтова кислота, бета-оксималяна кислота. Вони утворюються в печінці і окислюються до CO_2 і H_2O в легенях, м'язах, нирках. У нормі кількість кетонівих тіл в крові становить 0,02-0,04 г/л. Підвищення цього показника – кетоз.

Причини підвищення кетонівих тіл в крові: дефіцит вуглеводів (цукровий діабет, голодування), недолік ліпокаїну та

інсуліну при цукровому діабеті, токсико-інфекційне ураження печінки (утворення кетонів тіл превалює над їх окисленням) в результаті виникає кетоз і жирова інфільтрація.

Порушення обміну жиру в жировій тканині

Ожиріння – надмірне відкладення жиру у жировій клітковині під впливом певних умов. Ожиріння розвивається в результаті:

- надмірного надходження зі їжею вуглеводів і жирів при недостатньому енергетичному витрачанні жиру;
- знижене використання (мобілізації) жиру з депо як джерела енергії;
- надлишкового утворення жиру з вуглеводів.

Механізми підвищення жирової тканини при ожирінні:

I. Посилення ліпогенезу. Спостерігається при:

а) надмірному надходженні жирних кислот у жирові клітини з хіломікронів і ліпопротеїдів дуже низької густини (аліментарний фактор, церебральне ожиріння, гіперінсулінізм);

б) інтенсивному утворенні жирних кислот в адипоцитах із глюкози (аліментарний надлишок вуглеводів, гіперфункція кори надниркових залоз, гіперінсулінізм);

в) висока активність ферментів ліпогенезу (гіперінсулінізм).

II. Гальмування ліполізу завдяки зменшенню активності гормончутливої ліпази адипоцитів (гіподинамія, гіпотиреоз, порушення симпатичної іннервації).

Залежно від механізму розвитку розрізняють види ожиріння:

- аліментарне – 60 %
- церебральне (при травмі, пухлини головного мозку) – 15 %
- гормональне (синдром Іценко-Кушинга, гіпотиреоз) – 15 %
- спадкове – 10 %

Патогенетичне значення ожиріння. Значно зростають ризики виникнення багатьох соматичних хвороб: цукровий діабет II типу, атеросклероз (наслідок ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда), рак, гіпертензія.

Наслідки ожиріння: порушення толерантності до глюкози; гіперліпідемія, гіперінсулінемія; збільшення екскреції із сечею глюкокортикоїдів після фізичного навантаження; резистентність до інсуліну величезних адипоцитів і мускулатури; збільшення вмісту ненасичених жирних кислот в крові – підвищене споживання їх

мускулатурою; гіпертрофовані ліпоцити сильніше реагують на норадреналін та інші ліполітичні речовини.

Наслідки ожирінням – гіпертензія, серцево-судинна патологія, жовчнокам'яна хвороба (жовч при ожирінні містить мало детергентів, що розчиняють ефіри холестерину – літогенна), збільшена вірогідність розвитку цирозу печінки, задишка (масивні підшкірно-жирові відкладення обмежують рухи грудної клітини, запобігають опусканню діафрагми). При ожирінні збільшена потреба в кисні, але утруднений газообмін, легенева недостатність посилюється, розвивається часте поверхнєве дихання. Пацієнти з ожирінням погано переносять оперативні втручання й наркоз, часто виникає тромбоемболія. Жінки зі ожирінням частіше страждають на рак ендометрію, оскільки жирова тканина має більшу здатність метаболізувати андростендіон в естрон.

Порушення апетиту

В гіпоталамусі розташовані центр насичення і центр голоду.

Анорексія, гіпорексія – відсутність або зниження апетиту. Етіологія – запалення травного тракту, інфекції, лихоманка, пухлини. Наслідок – виснаження, зниження стійкості організму.

Гіперрексія – підвищений апетит. Етіологія – цукровий діабет (в клітини не надходить глюкоза, клітини голодують) і ін. ендокринні порушення, збуджений центр голоду в гіпоталамусі. Наслідок – ожиріння, атеросклероз.

Болемія – надмірний апетит через порушення на рівні центральної нервової системи. Ожиріння.

Парорексія – спотворений апетит при вагітності, залізодефіцитної анемії.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Адипоцит – жирова клітина

Аліментарна гіперліпідемія – спостерігається через 2-3 години після навантаження жиром

Транспортна гіперліпідемія – при переміщенні жиру з депо в печінку

Ретенційна гіперліпідемія – затримка жиру в крові внаслідок різних патологій

Жирова інфільтрація – накопичення жиру відбувається поза клітинами жирової тканини

Жирова дистрофія – поєднання інфільтрації з порушенням структури протоплазми жирових клітин

Ожиріння – надмірне відкладення жиру в жировій клітковині під впливом певних умов (аліментарне, церебральне, гормональне, спадкове)

Анорексія, гіпорексія – відсутність або зниження апетиту

Гіперрексія – підвищений апетит

Болемія – надмірний апетит через порушення харчового центру

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Які існують причини порушення травлення і всмоктування жирів
2. Чому виникають порушення транспорту жиру
3. Охарактеризуйте поняття «жирова дистрофія» і «жирова інфільтрація»
4. Назвіть причини порушення транспорту жиру
5. Надайте характеристику гіперліпідемії, її види
6. Назвіть причини порушення проміжного жирового обміну
7. Надайте визначення ожирінню, механізми його розвитку
8. Чому розвивається аліментарне ожиріння
9. Охарактеризуйте ендокринне та церебральне ожиріння
10. Назвіть види розладу апетиту

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 9 НА ТЕМУ ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

План

1. Ендокринна регуляція вуглеводного обміну
2. Порухенням перетравлення і всмоктування вуглеводів
3. Порухення синтезу і розщеплення глікогену
4. Гіперглікемія (аліментарна, нейрогенна і гормональна)
5. Механізм глюкозурії
6. Етіопатогенез цукрового діабету I та II типів
7. Ускладнення цукрового діабету

Гормони регуляції вуглеводного обміну поділяють на **інсулін і контрінсулярні гормони**, що за своїми біологічними ефектами є антагоністами інсуліну (адреналін, глюкагон, глюкокортикоїди, соматотропний гормон (СТГ)).

Залежно від чутливості до інсуліну органи поділяють на:

- Абсолютно залежні від інсуліну: печінка, м'язи (скелетні, міокард), жирова тканина.
- Абсолютно нечутливі: головний мозок, мозкова речовина надниркових залоз, еритроцити, сім'яники.
- Відносно чутливі (всі інші органи й тканини).

Основні біологічні ефекти інсуліну:

Інсулін утворюється в підшлунковій залозі β -клітинах острівців Лангерганса за механізмом зворотного зв'язку в залежності від рівня глюкози крові. Інсулін приєднується до рецепторів інсулінчутливих клітин печінки, жирової тканини і впливає на всі види обміну речовин.

Гіпоглікемічна дія – інсулін знижує рівень глюкози в крові завдяки: а) гальмуванню виходу глюкози з печінки в кров (глікогенолізу і глюконеогенезу); б) посиленого використання глюкози жировою і м'язовою тканинами (інсулінозалежні).

Анаболічна дія – у жировій тканині інсулін стимулює ліпогенез, у печінці – глікогенез, у м'язах - біосинтез білків.

Мітогенна дія – інсулін у великих дозах стимулює проліферацію клітин *in vitro* та *in vivo*.

Основна дія інсуліну на вуглеводний обмін проявляється активізацією глікогенсинтетази (синтез глікогену), гексокінази, гальмуванням глюконеогенезу, сприяє транспорту глюкози через мембрану клітин.

Дія інсуліну на жировий обмін: активує перехід вуглеводів в жир, пригнічує ліполіз в жирових депо, гальмує утворення кетонів та стимулює їх розщеплення в печінці. Посилює транспорт амінокислот в клітину, забезпечує енергією синтезу білка завдяки пригніченню окислення амінокислот і розпаду білка.

Дія інсуліну на білковий обмін, водно-сольовий обмін: значно посилює поглинання печінкою і м'язами калію, сприяє затримці води в організмі, забезпечує реабсорбцію натрію в каналцях нирок,

Зміни вуглеводного обміну адреналіном

Адреналін збільшується вміст глюкози в крові за механізмами:

- активація глікогенолізу в печінці, що пов'язано з активацією в гепатоцитах аденілатциклазної системи і утворенням активної форми фосфорилази;
- в м'язах активація глікогенолізу з наступною інтенсифікацією глюконеогенезу в печінці. Молочна кислота, що вивільняється з м'язів в кров при цьому, іде на утворення глюкози в гепатоцитах;
- гальмування використання глюкози інсулінозалежними тканинами на тлі активації ліполізу в жировій тканині;
- гальмування вироблення інсуліну β -клітинами і одночасна стимуляція секреції глюкагону α -клітинами підшлункової залози.

Механізми гіперглікемічної дії глюкагону

- активація глікогенолізу в печінці.
- активація глюконеогенезу в гепатоцитах.

Обидва механізми є цАМФ-опосередкованими.

Глюкокортикоїди підвищують рівень глюкози в крові завдяки

- активації процесів глюконеогенезу в печінці, збільшенню синтезу відповідних ферментів (вплив на транскрипцію) і вмісту у крові субстратів глюконеогенезу амінокислот – продуктів посиленого протеолізу в м'язах.
- зменшення поглинання глюкози інсулінозалежними тканинами.

СТГ підвищує вміст глюкози в крові.

Великі дози СТГ тривалий час призводять до розвитку інсулінорезистентності м'язів і жирової тканини – нечутливості до інсуліну. Результат – гіперглікемія.

Час гіперглікемічної дії контрінсулярних гормонів:

- Адреналін – триває 10 хв,
- Глюкагон – 30-60 хв,
- Глюкокортикоїди – від кількох годин до кількох діб,
- Соматотропний гормон – тижні, місяці, роки.

Розлад обміну вуглеводів може бути обумовлено:

- порушенням перетравлення вуглеводів у шлунково-кишковому тракті. Аліментарні вуглеводи – це полі-, ди- і моносахариди,

розщеплення яких відбувається в 12-палій і тонкій кишці, соки яких містять амілолітичні ферменти (амілазу, мальтазу, сахаразу, лактазу, інвертазу), що розщеплюють вуглеводи до моносахаридів. Всмоктуються.

- гальмування всмоктування глюкози відбувається при порушенні її фосфорилування у кишкової стінці – дефіцит ферменту гексокінази при важких запальних процесах у кишечнику, при отруєнні моноіодацетатом, флоридзином. Нефосфорильована глюкоза не проходить через кишкову стінку і не засвоюється. Розвивається вуглеводне голодування.
- порушення вироблення і гідролізу глікогену може змінюватися в бік зниження або патологічного посилення. Патологічне збільшення розкладання глікогену спостерігається при сильному збудженні ЦНС, при підвищенні рівня гормонів, стимулюючих глікогеноліз (СТГ, глюкагон, адреналін, тироксин). Підвищення розпаду глікогену при одночасному збільшенні споживання м'язами глюкози відбувається при важкій м'язовій навантаженні.

Зниження вироблення глікогену спостерігається при важкому ураженні гепатоцитів (гепатити, печінкові отрути, якщо порушується їх глікогеноутворююча функція); при гіпоксії, тому що в умовах гіпоксії знижується синтез АТФ, яка необхідна для вироблення глікогену.

Патологічне посилення синтезу веде до його надмірного накопичення в органах і тканинах і їх пошкодження. Це відбувається при глікогенозах (глікогенової хвороби), в основі яких лежить вроджений дефіцит ферментів, які каналізують розпад або синтез глікогену. Глікогенози успадковуються по аутосомно-рецесивному типу. Як правило, він проявляється незабаром після народження. Описано 12 типів глікогенозів, частина з них дуже рідкісні.

Гіперглікемія

Збільшення вмісту глюкози в крові вище норми (5,5 ммоль/л). Залежно від етіологічного чинника розрізняють:

Аліментарна гіперглікемія розвивається після прийому великої кількості легких вуглеводів (цукор, цукерки, борошняні вироби і ін.). При цьому з кишечника всмоктується швидко велика кількість глюкози, яка перевищує можливості печінки та інших тканин асимілювати її. Надлишок вуглеводів діє на рецептори

шлунку і кишечника та прискорює рефлекторно розпад глікогену в печінці, що також сприяє підвищенню вмісту цукру в крові. Рівень 9 ммоль/л (нирковий поріг) призводить до його надходження в сечу.

Нейрогенна (емоційна) гіперглікемія спостерігається при емоційному збудженні, болю, стресі, ефірному наркозі. Процес збудження з кори головного мозку іррадіює на підкоркову область. Імпульси по симпатичним шляхам йдуть до печінки, де посилюють розщеплення глікогену (глікогеноліз).

Гіперглікемія при порушенні функції печінки – гепатоцити не спроможні здійснювати синтез глікогену.

Гормональні гіперглікемії спостерігається при функціональних порушеннях ендокринних залоз, гормони яких беруть участь в регуляції вуглеводного обміну. Так, при підвищенні вироблення глюкагону, адреналіну і тироксину активується фосфорилаза печінки, в результаті чого посилюється глікогеноліз. Гіперфункція СТГ гіпофіза приводе до гіперглікемії завдяки пригнічення вироблення глікогену, активації інсулінази печінки, посилення секреції глюкагону. Посилення рівня АКТГ і глюкокортикоїдів веде до стимуляції глюконеогенезу і гальмування активності гексокінази. Такі зміни спостерігається при тривалому лікуванні глюкокортикоїдними гормонами.

Гіперглікемія при недостатності інсуліну найбільш стійка і виражена. Буває панкреатичної (абсолютної) і внепанкреатичної (відносної) та лежить в основі захворювання на **цукровий діабет**, який посідає 1-е місце серед ендокринної патології, 3-є місце – причина смертності.

Панкреатична недостатність спостерігається при пошкодженні інсулярного апарату підшлункової залози. В інсуліні порушується створення дисульфідних зв'язків і він не робить гіпоглікемічного ефекту. До цього стану може призвести руйнування підшлункової залози пухлинами, ушкодження її інфекційним процесом (туберкульоз, сифіліс). Вироблення інсуліну може порушитися при панкреатитах у зв'язку з надмірним розростанням сполучної тканини, яка «замуровує» β -клітини острівців Лангерганса, порушує доставку кисню. Інсулярний апарат може виснажитися при частому і зайвому вживанні в їжу легких вуглеводів.

Причиною **внепанкреатичної недостатності інсуліну** може бути надмірний зв'язок інсуліну з білками крові, які активні лише відносно до жирової тканини. Інсулін забезпечує перехід глюкози в жир, гальмує ліполіз – розвивається так званий діабет повних.

Інсулінова недостатність може спостерігатися при високої активності інсулінази – ферменту, що розщеплює надлишок інсуліну і утворюється в печінці до початку пубертатного періоду. До надмірної активності інсулінази може привести високий рівень глюкокортикостероїдів, СТГ, дефіцит іонів міді і цинку, які її гальмують. Руйнується багато інсуліну при цьому. Дефіцит інсуліну викликає хронічні запальні процеси, при яких в кров надходить багато протеолітичних ферментів, що руйнують інсулін. Внепанкреатична недостатність інсуліну в підсумку призводить до панкреатичної, з якою тісно взаємопов'язана.

При гіперглікемії різко підвищується надходження глюкози у клітини інсулін-незалежних тканин (кришталік, нервова тканина, еритроцити, стінка аорти). Надлишок глюкози не піддається фосфорилуванню, а перетворюється в сорбітол і фруктозу – осмотично активні речовини, що порушують обмін і викликають пошкодження тканин. При гіперглікемії збільшується вміст глюко- і мукопротеїдів, які у сполучній тканині утворюють гіалін. При гіперглікемії, що перевищує 9 ммоль/л, глюкоза переходить в остаточну сечу – глюкозурія. Це декомпенсація вуглеводного обміну.

Механізм глюкозурії.

Глюкоза у нормі надходить в первинну сечу. В остаточній сечі глюкози немає, так як в каналцях вона повністю реабсорбується у вигляді глюкозофосфату під дією гексокінази. Після дефосфорилування глюкозофосфату (фермент фосфатаза) глюкоза потрапляє в кров. При цукровому діабеті фосфорилування глюкози в каналцях недостатньо, знижена активність гексокінази, тому нирковий поріг для глюкози знижується і розвивається глюкозурія. При важких формах цукрового діабету рівень глюкози в сечі досягає 8-10%, осмотичний тиск сечі підвищується, тому в остаточну сечу переходить багато води (поліурія - 5-10 л сечі за добу з високою щільністю за рахунок глюкози). Розвивається зневоднення, і як його наслідок – посилена спрага (полідипсія).

Етіопатогенез цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) – порушення обміну речовин різної етіології, характеризується хронічною гіперглікемією з порушеннями вуглеводного, жирового і білкового обміну, пов'язаного з дефектом секреції інсуліну, дії інсуліну, або обох причин разом (ВООЗ (1999)). Первинним метаболічним дефектом при діабеті є порушення перенесення глюкози і амінокислот через цитоплазматичні мембрани, що обумовлює всі інші метаболічні зміни. Відповідно до рекомендацій ВООЗ діагностичне значення мають такі рівні глюкози в крові та плазмі:

- 1) нормальний вміст глюкози: до 6,1 ммоль/л в плазмі крові і до 5,5 ммоль/л в цільній крові натще;
- 2) порушена глікемія натще: вміст глюкози в плазмі крові натще від $\geq 6,1$ до $< 7,0$ ммоль/л; попередній діагноз ЦД: рівень глікемії в плазмі крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л, повинен бути підтверджений повторним визначенням вмісту глюкози в інші дні.

Основними формами є ЦД типу I і II. До ЦД типу I відносять порушення вуглеводного обміну, які пов'язані з деструкцією β -клітин підшлункової залози у генетично схильних осіб і на тлі імунологічних порушень. Хворі характеризується віком до 30 років, абсолютної інсулінової недостатністю, схильністю до кетоацидозу і необхідністю вводити екзогенний інсулін. У випадках, коли деструкція і зменшення кількості β -клітин обумовлені імунним або аутоімунним процесом, ЦД вважається аутоімунним. Якщо етіологія і патогенез невідомі, то такі випадки ЦД I відносять до «ідіопатичного» діабету.

Порушення жирового обміну при інсулінової недостатності пов'язані зі зменшенням надходження глюкози в жирову тканину і утворенням жиру з вуглеводів. При цьому знижений ресинтез тригліцеридів з жирних кислот, посилений ліполітичний ефект СТГ, який в нормі пригнічується інсуліном. Це веде до схуднення і підвищення вмісту в крові НЕЖК. У печінки НЕЖК перетворюються у тригліцериди, що створює умови для її жирової інфільтрації. Однак, якщо в підшлунковій залозі не порушено утворення ліпокаїну, який виводить жир з печінки, інфільтрація печінки може не розвинути. При дефіциті інсуліну та недостатності продукції ліпокаїну розвивається тотальний діабет зі жировою інфільтрацією печінки. В мітохондріях гепатоцитів при цьому починається інтенсивне вироблення кетонівих тіл (ацетон, ацетооцтова і бета-оксимасляна кислота) в зв'язку з підвищеним переходом жирних кислот через нестачу НАДФ і порушенням окислення жирних кислот в циклі Кребса. У нормі в сироватці крові

міститься 0,1-0,6 ммоль/л кетонових тіл, а при ЦД їх концентрація зростає в багато разів, що надає токсичну дію.

При ЦД порушений холестериновий обмін. Надлишок оцтової кислоти йде на вироблення холестерину, спостерігається гіперхолестеринемія. Синтез білка при ЦД гальмується, тому що різко послаблюється вплив інсуліну на ферментні системи; знижується рівень енергетичного обміну, який забезпечує синтез білка в печінці; змінюється транспорт амінокислот через клітинні мембрани. Дефіцит інсуліну приводе до інтенсивного вироблення глюкози з амінокислот і жиру (глюконеогенез). В підсумку, при ЦД розпад білка переважає над його відтворенням. Тому пригнічуються пластичні процеси і стійкість організму до інфекцій. У дитячому віці спостерігається уповільнення розвитку. Відбуваються якісні зміни вироблення білка: з'являються змінені незвичайні білки парапротейни, з якими пов'язують пошкодження стінки судин – ангіопатії, також і судин сітківки ока – ретинопатії.

До **ЦД типу II** належать порушення вуглеводного обміну, які супроводжуються різним ступенем співвідношення між виразністю інсулінорезистентності і дефекту секреції інсуліну. ЦД II виявляють зазвичай після 40 років. Найчастіше захворювання розвивається повільно, поступово, без спонтанного діабетичного кетоацидозу. Лікування, як правило, не вимагає ургентного введення інсуліну для збереження життя.

У розвитку ЦД II (приблизно 85% всіх випадків) має велике значення генетичний (сімейний) фактор. Частота виявлення діабету у спадково обтяжених хворих наростає зі збільшенням віку і у осіб старше 50 років наближається до 100 %.

ВООЗ запропоновано не користуватися термінами «інсулінозалежний» і «інсулінонезалежний» ЦД, а «діабет типу I і II». Це пов'язано з патогенезом даних форм, а не з урахуванням терапії.

Провідний фактор патогенезу **нецукрового діабету** – зменшення вироблення вазопресину (антидиуретичного гормону АДГ), який підсилює реабсорбцію води в ниркових каналцях. Характеризується поліурією (до 5-10 л на добу і більше, з низькою відносною щільністю), полідипсією і відсутністю глюкозурії. На тлі дуже високого рівня цукру в крові (вище 30 ммоль/л) і зневоднення організму різко збільшується осмотичний тиск крові. Може виникнути гіперосмолярна кома зі дуже важким станом: свідомість відсутня, різко виражені ознаки зневоднення тканин, ушкодження нирок, порушується їх функція до розвитку ниркової недостатності. Рівень кетонових тіл близький до норми.

Гіперкетонемія – високий вміст кетонових тіл у крові, є ознакою декомпенсації обміну речовин при цукровому діабеті. Висока концентрація кетонових тіл сприяє інактивації інсуліну, що більш посилює інсулінову недостатність. Крім того, ацетон у високої концентрації пошкоджує клітини, розчиняє структурні ліпіди і інгібує активність ферментів. Різко пригнічується діяльність ЦНС. Крайній ступінь суворого ускладнення ЦД – **кетоацидотична діабетична кома**, розвитку якої сприяють:

- відсутність лікування; припинення введення інсуліну або цукрознижувальних засобів, значне зниження їх доз;
- психічна або фізична травма; гострі або хронічні гнійні інфекції;
- аліментарний надмір вуглеводів, жирів, алкоголю; вагітність (частіше другої половини); харчові отруєння;
- серцево-судинні катастрофи (інфаркт міокарда, тромбоз, інсульт мозку); тривале голодування.

Основні клінічні ознаки гіперкетонемічної коми. Розрізняють прекоматозний і коматозний стан. Прекоматозний стан – швидка стомлюваність і загальна слабкість, дзвін у вухах, сильний головний біль, посилення спраги, збільшення кількості сечі, поліфагія змінюється анорексією, відзначається нудота, блювота, пронос (або запор). Іноді спостерігається нервово збудження, безсоння, що переходять в млявість, апатію, сонливість. Розрізняють 4 стадії порушення свідомості: оглушення; сонливість; сопор (хворий знаходиться в стані глибокого сну і виходить з нього тільки під впливом сильних подразників); кома (повна втрата свідомості).

Коматозний стан: при легкому ступеню – рухове занепокоєння, а у більш важких випадках – повна нерухомість. Обличчя бліде, іноді діабетичний рубеоз: червоно-рожеве забарвлення шкіри лоба, підборіддя. Шкіра суха, її тургор знижений, часте лущення, нерідко ксантоматоз, фурункули, екзема, розчухи. Дихання рідке, глибоке, шумне, фаза вдиху триваліше фази видиху (дихання Куссмауля). У видихуваному повітрі відзначається запах ацетону; зіниці вузькі, птоз, асиметрія очних щілин, рота, очні яблука при натисканні м'які; пульс частий; тони серця глухі; живіт роздутий, м'який, але можлива клініка гострого живота; печінка збільшена, гладка, м'яка; сечовипускання прискорене, при глибокій комі – мимовільне. Біохімічне дослідження: висока гіперглікемія, значне зниження резервної лужності, підвищено вміст кетонових тіл, залишкового азоту, ліпідемія і ін.; у сечі – висока відносна щільність, високий вміст глюкози, ацетону, білка, формених елементів, зернистих циліндрів. Заходи термінової допомоги при гіперкетонемічній комі: внутрішньовенне введення інсуліну (від 40 до 100 ОД) з наступним дотриманням принципів лікування хворих на ЦД.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія – це зменшення концентрації глюкози в плазмі крові нижче 4 ммоль/л. Механізми розвитку гіпоглікемії:

- зменшення надходження глюкози в кров: при патологіях травлення (дефіцит амілолітичних ензимів, розлади

всмоктування), голодуванні, спадкових і набутих порушеннях глікогенолізу і глюконеогенезу в печінці.

- посилене використання глюкози на енергетичні потреби організму (важка фізична робота).
- втрата глюкози (глюкозурія) або при наявності злоякісних пухлин використання її не за призначенням.

Клінічні ознаки гіпоглікемії

- Порушення постачання глюкози до тканин головного мозку: головний біль, неможливість зосередитися, стомлюваність, неадекватна поведінка, судоми, галюцинації, гіпоглікемічна кома.
- Активація симпато-адреналової системи: серцебиття, посилене потовиділення, тремтіння, відчуття голоду.

Гіпоглікемічна кома – гостре ускладнення ЦД, виникає при зниженні рівня цукру в крові нижче 2 ммоль/л. Причинами розвитку є передозування інсуліну, зміна дієти, фізична і емоційне навантаження. Патогенез обумовлений недостатнім надходженням глюкози у мозок, настає вуглеводне, а слідом і кисневе голодування мозку.

Ранні прояви гіпоглікемії: слабкість, тремтіння, підвищена пітливість (холодний піт), серцебиття, відчуття голоду, збліднення або почервоніння обличчя, неспокій. Характерні, хоча і нечасті, ознаки гіпоглікемії: диплопія (двоїння в очах), оніміння губ, кінчику язика; іноді приєднуються мозкові явища: головний біль, блювота, розлади зору, сплутаність свідомості, збудження, марення, галюцинації. Гіпоглікемія розвивається протягом декількох годин, іноді днів.

Найбільш типові ознаки, що відрізняють гіпоглікемічну кому від гіперкетонемічної: відсутній запах ацетону з рота; не спостерігається дихання Куссмауля; збережений нормальний тонус очних яблук; зіниці розширені; аналіз сечі – без вираженої патології; кома розвивається швидко.

При легких проявах гіпоглікемії для її купування досить з'їсти печива, мед, яблуко, солодкий чай, варення. Якщо ефект відсутній або хворий знаходиться в несвідомому стані, вводять внутрішньовенно, іноді неодноразово від 20 до 100 мл 40 % розчину глюкози.

Загальні принципи лікування цукрового діабету

- Парентеральне застосування інсуліну (замісна терапія); пероральне (сульфамідні антидіабетикі, бігуаніди та ін.), періодично ліпотропні засоби (ліпамід, метіонін) і вітаміни.
- Відновлення або збереження працездатності.
- Нормалізація маси тіла.

- Режим дозованих і фізичних навантажень.
- Профілактика гострих і хронічних ускладнень.
- Дієта.

Ускладнення ЦД

Діабетична ангіопатія (макро- і мікроангіопатія) і нейропатія є одними з найбільш важких проявів ЦД незалежно від його типу. У розвитку цих порушень надають важливого значення глікілюванню білків (зв'язування їх з молекулою глюкози), зміни реологічних властивостей крові. Глікілювання білків гемоглобіну призводить до порушення транспорту газів. Крім того, відбувається потовщення базальних мембран через порушення структури мембранних білків. У хворих на ЦД виявлений процес підвищеного включення глюкози в білки сироватки крові, ліпопротеїдів, периферичних нервів, сполучнотканинних структур. Ступінь глікілювання прямо пропорційна концентрації глюкози. Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1b, HbA1c) у відсотках від загального вмісту гемоглобіну стало стандартним методом оцінки стану компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД. При постійній і дуже високою гіперглікемії глікілюванню може піддатися до 15-20% всього гемоглобіну. Якщо зміст HbA1 перевищує 10%, то розвиток діабетичної ретинопатії вирішено.

Відповідальним за розвиток ангіо- і нейропатії вважають і надмірне надходження глюкози в клітини інсулінонезалежних тканин. Це призводить до накопичення в них циклічного спирту сорбіту, який змінює осмотичний тиск в клітинах і тим самим сприяє розвитку набряку і порушення їх функції. Внутрішньоклітинні накопичення сорбіту відбувається в тканинах нервової системи, сітківки, кришталика, в стінках великих судин.

Патогенетичними механізмами утворення мікротромбів при ЦД є порушення гомеостазу, в'язкості крові, мікроциркуляції: збільшення агрегації тромбоцитів, тромбоксану A2, ослаблення синтезу простацикліну і фібринолітичної активності крові.

У великої частини пацієнтів з ЦД розвивається нефропатія, що включає діабетичний гломерулосклероз, пієлонефрит нефроангіосклероз. На них впливає також мікро- і макроангіопатія.

Зміни з боку нижніх кінцівок виділяють у синдром діабетичної стопи. Частота виникнення синдрому діабетичної стопи корелює з віком, тривалістю захворювання, рівнем глікемії, курінням, виразністю артеріальної гіпертензії. Синдром діабетичної стопи пов'язаний не стільки з мікроангіопатією, скільки з полінейропатією, облітеруючим атеросклерозом великих і середніх судин нижніх кінцівок (макроангіопатія), або з поєднанням цих факторів.

Тривала декомпенсація діабету погіршує перебіг супутніх захворювань, призводить до зниження імунітету, виникненню інфекційно-запальних процесів, їх хронізації.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Гіперглікемія – підвищення рівня цукру в крові вище 6,0 ммоль/л (аліментарна, нейрогенна, гормональна, при гепатитах)

Гіпоглікемія – зменшення вмісту глюкози в крові нижче 4 ммоль/л

Глюкозурія – наявність глюкози у сечі

Поліурія – відтворення та виведення 5-10 л сечі на добу з високою відносною щільністю за рахунок цукру

Полідипсія – посилена спрага в результаті зневоднення організму

Гіперкетонемія – висока концентрація кетонових тіл у сироватці крові

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Охарактеризуйте ендокринну регуляцію вуглеводного обміну
2. Назвіть причини порушення перетравлення і всмоктування вуглеводів
3. Чому виникають порушення синтезу і розщеплення глікогену
4. Які існують причини гіпоглікемії. Гіпоглікемічна кома
5. Надайте характеристику гіперглікемії (аліментарна, нейрогенна і гормональна)
6. Опишіть механізм глюкозурії
7. Етіопатогенез цукрового діабету I типу
8. Чому виникає гіперкетонемія
9. Етіопатогенез цукрового діабету II типу
10. Назвіть ускладнення цукрового діабету

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 10 НА ТЕМУ ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО СТАНУ

План

1. Регуляція КЛС (буферні та фізіологічні системи)
2. Класифікація порушень КЛС
3. Газовий ацидоз
4. Газовий алкалоз
5. Негазовий (метаболічний) ацидоз
6. Негазовий (метаболічний) алкалоз

Одним з найважливіших умов збереження гомеостазу організму є підтримання в його рідких середовищах кислотно-лужного стану (КЛС), тобто співвідношення між активними масами водневих і гідроксильних іонів у відносно вузьких межах коливань. Незважаючи на щоденне утворення в тканинних рідинах близько 20 000 ммоль вугільної та 80 ммоль сильних кислот, концентрація вільних іонів водню знаходиться у вузькому діапазоні. У нормі рН позаклітинної рідини становить 7,35-7,45, рН внутрішньоклітинної рідини в середньому – 6,9.

Відхилення рН за ці межі – порушення КЛС. Виникають суттєві зрушення окислювально-відновних процесів, зміна активності ферментів, проникність клітинних мембран та інші порушення.

Зміни активної реакції середовища неминуче ведуть до порушення фізіологічних процесів, а при зрушеннях за відомі межі – до загибелі організму. Зрушення рН крові на 0,1 викликає виражені порушення функції дихальної, серцево-судинної та інших систем організму; зниження рН на 0,3 – зміна стану центральної нервової системи, може привести до розвитку ацидотичної коми, а зрушення на 0,4 і більше несумісний з життям. Життєздатність людини зберігається при рН крові від 6,8 до 7,7

Сталість КЛС організму забезпечується досить потужними гомеостатичними механізмами. З одного боку, вони представлені фізико-хімічними процесами і реакціями, що протікають в рідких середовищах і клітинах організму (робота буферних систем), а з іншого – фізіологічними процесами в легенях, нирках, печінці, шлунково-кишковому тракті та ін.

У нормі в організмі утворюється у 20 разів більше кислих

продуктів, ніж лужних. Тому домінують системи, що забезпечують нейтралізацію надлишку речовин із кислими властивостями.

Буферні системи (перша лінія захисту) включають: бікарбонатну, фосфатну, білкову та гемоглобінову.

Бікарбонатний буфер утворений слабкою кислотою (H_2CO_3) і лужної сіллю цієї кислоти NaHCO_3 . Дана система перешкоджає змінам рН при внесенні в неї сильних кислот або підстав внаслідок їх перетворення у відповідні слабкі кислоти або основи. Немає жодного розладу КЛС, що розвивається без змін бікарбонатного буфера. Бікарбонатний буфер є, по суті, своєрідним індикатором КЛС.

Друга буферна система – фосфатна, включає одно- і двозаміщені солі фосфорної кислоти, бере участь переважно у підтриманні КЛС у тканинах і нирках.

Гемоглобінова буферна система діє на основі того, що гемоглобін може переходити з відновленого стану (відновлений гемоглобін) в окислений (оксигемоглобін). Діє в еритроцитах, попереджує зміни рН внаслідок постійного постачання CO_2 з тканин.

Білкова буферна система заснована на амфотерності білків. У кислому середовищі білки виконують слаболужні властивості завдяки наявності NH_2 -груп та нейтралізують кислоти. У лужному середовищі реагують як слабкі кислоти завдяки наявності карбоксильних груп.

Буферні системи діють 10-30 сек. У тканинній рідині основною буферною системою є гідрокарбонатна, у внутришньоклітинній рідині – фосфатна та білкова, у крові – гемоглобінова.

Фізіологічна (друга лінія захисту): легені та нирки.

легені: при ацидозі ↓ CO_2 шляхом гіпервентиляції;

при алкалозі ↑ CO_2 – гіповентиляції. Діють 1-2 хвилини.

нирки: при ацидозі ↑ ацидогенез (виведення кислот) ↑ реабсорбція NaHCO_3 і ↑ амоніогенез (утворення аміачних солей); при алкалозі – навпаки. Діють години-доби.

При газових формах порушення КЛС (ацидозі або алкалозі) фізіологічну регуляцію виконують нирки, при негазових формах – легені та нирки.

Роль інших органів.

Печінка здійснює синтез білків крові – компонентів білкового

буфера, утворення аміаку, що нейтралізує кислоти, "утилізує" лактат, піруват, амінокислоти з утворенням глюкози.

Шлунок гальмує секрецію HCl при ацидозі та посилює при алкалозі.

Підшлункова залоза здійснює секрецію гідрокарбоната, яка гальмується при дефіциті кислот, та посилюється – при надлишку.

Кишечник секретує сік з великою кількістю гідрокарбонату і реабсорбує компоненти буферних систем (іонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^-).

Кісткова тканина містить велику кількість солей угольної кислоти (карбонати, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), які можуть обмінюватися на H^+ , компенсуючи ацидоз.

Класифікація

Порушення КЛС можуть бути екзогенного або ендогенного походження. Ендогенні розлади мають набагато більш важливе значення, так як вони є результатом розвитку патологічних процесів. Виділяють дві форми розладів КЛС – ацидоз і алкалоз.

Ацидоз – порушення КЛС, при якому в крові спостерігається відносний або абсолютний надлишок кислот. Розвивається в організмі в результаті збільшення концентрації H^+ вище норми або зменшення концентрації HCO_3^- нижче норми, що призводить до зниження рН крові нижчі 7,35.

Алкалоз – порушення КЛС, яке характеризується абсолютним або відносним збільшенням кількості лугів у крові або зменшенням концентрації H^+ вище норми, що викликає збільшення рН крові більш 7,45.

За ступенем компенсації ацидозу і алкалозу поділяють на компенсовані і некомпенсовані. Компенсованими називають такі порушення КЛС, при яких буферні системи здатні підтримувати нормальні значення рН, але змінюються абсолютні кількості H_2CO_3 і NaHCO_3 . рН крові істотно не змінюється, що є показником стану компенсації ацидозу або алкалозу.

Відповідно некомпенсованими ацидозами і алкалозами називають такі стани, коли змінюються не тільки абсолютні концентрації H_2CO_3 і NaHCO_3 , але і їх співвідношення, результатом чого є значний зсув рН крові в той чи інший бік.

Газовий алкалоз – зміщення КЛС в лужну сторону внаслідок гіпокапнії. Спостерігається при посиленій активації зовнішнього

дихання та виведенні CO_2 (істерії, епілепсії, нейро-токсичному синдромі), а також при дефіциті O при гірській хворобі. Гіпокапнія викликає зниження H^+ – підвищення рН.

Газовий ацидоз – зміщення КЛС в кислу сторону внаслідок гіперкапнії. Має місце при патологіях із утрудненням зовнішнього дихання, а також при підвищенні концентрації CO_2 в навколишньому повітрі.

Негазовий ацидоз (алкалоз) – поняття збірне, що включає всі можливі форми порушень КЛС, які ведуть до первинної зміни вмісту бікарбонату крові.

Наприклад, розвиток негазового ацидозу може бути обумовлено: 1) збільшенням надходження кислот ззовні; 2) порушенням обміну речовин, що супроводжується накопиченням органічних кислот; 3) нездатністю нирок виводити кислоти або, навпаки, надмірним виведенням буферних лугів через нирки і кишечник. Ацидоз, які обумовлені утрудненням виведення кислот з організму або надмірною втратою буферних аніонів, потрібно віднести до категорії видільних ацидозів. При різних порушеннях обміну речовин в крові зазвичай накопичуються кислі продукти, а не луги.

Негазовий алкалоз в переважній кількості випадків розвивається або внаслідок затримки лугів при порушенні функції нирок (видільної – нирковий алкалоз), або в результаті надмірної втрати кислот (видільної – гастроентеральний алкалоз).

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Буферні механізми регуляції КЛС – включають бікарбонатну, фосфатну, білкову та гемоглобінову

Фізіологічні механізми регуляції КЛС – нирки (шляхом посилення ацидогенезу і реабсорбції гідрокарбонату), легені (шляхом гіпо- або гіпервентиляції)

Газовий алкалоз – зміщення КЛС в лужну сторону внаслідок гіпокапнії

Газовий ацидоз – зміщення КЛС в кислу сторону внаслідок гіперкапнії

Негазовий ацидоз – збільшення надходження кислот ззовні, накопичення органічних кислот, нездатність нирок виводити кислоти або, навпаки, надмірне виведення буферних лугів через нирки і кишечник

Негазовий алкалоз – затримка лугів при порушенні функції гепатоцитів (накопичення аміаку), при порушенні функції нирок (видільний нирковий алкалоз), або надмірної втраті кислот (видільний гастроентеральний алкалоз)

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Охарактеризуйте буферні механізми регуляції КЛС
2. Опишіть механізми фізіологічної регуляції КЛС легень і нирками
3. Яка роль інших органів у підтримці КЛС
4. Що таке компенсовані та некомпенсовані форми порушень КЛС
5. Класифікація порушень КЛС
6. Надайте характеристику газовим формам ацидозу та алкалозу
7. Охарактеризуйте метаболічні форми порушень КЛС

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЇ № 11 НА ТЕМУ ПОРУШЕННЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ

План

1. Розподіл води в організмі. Водний баланс
2. Механізми підтримання позаклітинного об'єму рідини та іонного складу
3. Порушення водно-сольового балансу
4. Дегідратації
5. Гіпергідратації
6. набряки

Розподіл води в організмі. Кількісний і якісний її склад

Вода складає приблизно 60 % від маси тіла, у молодих чоловіків до 70 %, у жінок – 50 %, оскільки в них більше жиру й менше м'язів. З віком зміст води поступово зменшується.

Більша частина води 70 % – інтрацелюлярна рідина, яка знаходиться всередині клітин. 30 % – екстрацелюлярна або позаклітинна рідина і поділяється на міжклітинну (20 %), внутрішньосудинну (8 %) і трансцелюлярну (3 %).

В організм людини надходить з питтям близько 1,2 л води, з їжею – близько 1 л, при окислюванні харчових речовин утворюється близько 300 мл води за добу. При нормальному водяному балансі близько 2,5 л води виділяється: нирками 1-1,5 л, через шкіру – 0,5-1 л, легеньми – близько 400 мл, а також з калом – 50-200 мл.

Через мембрани клітин вода рухається у напрямку збільшеної концентрації речовин за законом ізоосмомолярності. Речовини у вигляді розчину, які вільно транспортуються у клітину через мембрану, не впливають на переміщення води (наприклад, сечовина). Механізм Е. Старлінга описує обмін води між тканинами і судинами: через стінки капілярів легко транспортується електроліти, вода, деякі органічні сполуки, але погано рухаються білки. В нормі у людини з крові в тканини проникає до 20 л рідини за добу: 7 л транспортується назад у капіляри і 3 л переміщується з тканини через лімфатичну систему у судинне русло. У позаклітинній рідині основний катіон – натрій, а аніонна група представлена хлоридами і бікарбонатом. Усередині клітини визначальним катіоном є калій, а аніони електролітної групи – фосфати, сульфати, білки, залишкові аніони і бікарбонат. Електролітна група забезпечують практичну всю осмолярність

плазми, а натрій – 50 % осмотичного тиску. Оскільки протеїни не проникають через капілярну мембрану, колоїдно-осмотичний тиск є основною транспортною силою, яка переміщує вільну воду та електроліти через капілярну мембрану за законами осмосу.

Основним показником водно-електролітного обміну є **водний баланс**, якій регулюється ендокринними і нервовими механізмами, а також осмотичними й електричними силами. Якщо надходження води перевищує її виведення – **позитивний водний баланс (гіпергідрія)**, якщо виведення води перевищує її надходження – **негативний водний баланс (гіпогідрія)**.

Механізми підтримання позаклітинного об'єму рідини і іонного складу

Гормони захисно-компенсаторних реакцій водно-сольового обміну: альдостерон, антидіуретичний гормон вазопресин, передсердний натрійуретичний гормон (атріопептин) і адреналін.

Альдостерон Утворення й вивільнення альдостерону стимулюють фактори і продукти активації ренін-ангіотензинової системи – ангіотензин II і ангіотензин III. Високі концентрації іонів калію в плазмі крові також безпосередньо можуть стимулювати вироблення альдостерону. Гальмування утворення і секреції альдостерону здійснює дофамін та передсердний натрійуретичний гормон.

Головна функція альдостерону – вплив на нирки. Альдостерон через дію на дистальні звивисті каналці нефронів нирок, призводить до:

- посилення реабсорбції іонів натрію;
- збільшення секреції іонів калію;
- підвищення секреції іонів водню, завдяки чому посилює ацидогенез.

Ренін-ангіотензинова система пов'язана з функціонуванням юктагломерулярного апарату нирок (ЮГА). Активація симпатoadреналової системи, порушення кровообігу в нирках, зниження вмісту іонів натрію в плазмі крові ініціює вивільнення в кров клітинами ЮГА протеази *реніну*, який відщеплює від α_2 -глобуліну плазми крові (ангіотензиногену) пептид з 10 амінокислот і утворює *ангіотензин I*. Далі від ангіотензину I під впливом ферменту поверхні ендотеліоцитів конвертази при проходженні через капіляри легень відщеплюється ще дві амінокислоти з утворенням *ангіотензину II*. На заключному етапі за допомогою ангіотензіназ утворюється *ангіотензин III*, який складається з 7 амінокислот.

Ангіотензин II викликає:

- скорочення гладких м'язів артеріол, завдяки чому здійснюється їх звуження, у результаті – підвищення артеріального тиску;
- активацію секреції альдостерону, через дію на клубочкову зону кори надниркових залоз.

Ангіотензин III тільки активує вироблення альдостерону.

Натрійуретичний гормон (атріопептин) Утворення й секреція стимулюється збільшення надходження крові в передсердя серця (збільшення об'єму циркулюючої крові). При цьому відбувається розтягнення стінок передсердь, у результаті чого міоендокринні клітини вивільняють гормон у кров.

Ефекти передсердного натрійуретичного гормону через вплив на клітини канальцевого епітелію нирок і гладкі м'язи судин:

- зменшує реабсорбцію іонів натрію та збільшує натрійурез і діурез;
- зменшує об'єм циркулюючої крові;
- викликає розширення артеріол, зменшує загальний периферичний опір – падіння артеріального тиску.

Вазопресин (антидіуретичний гормон). Активація його секреції здійснюється завдяки осмотичному механізму, що пов'язаний зі підвищенням осмотичного тиску крові і збудженням осморецепторів (центральної та периферичної). Другий механізм активації вироблення вазопресину – гемодинамічний, який спостерігається при зменшенні об'єму циркулюючої крові на 7-15 %.

При збудженні волюмо- і барорецепторів, інформація надходить у гіпоталамус, де утворюється вазопресин, який по відростках нейронів надходить в нейрогіпофіз, а звідти – у кров.

Найважливіші ефекти вазопресину:

- звуження артеріол і збільшення артеріального тиску;
- підвищення реабсорбції води в дистальних канальцях і збірних трубках нирок, що зменшує діурез;
- збільшення об'єму циркулюючої крові.

Ефекти адреналіну (симпатоадреналової системи):

- активація ренін-ангіотензинової системи завдяки безпосередньої дії катехоламінів на β -адренорецептори ЮГА нирок і спазм приносящих артеріол;

- внутрішньонирковий перерозподіл течії крові, який приводе до значного збільшення реабсорбції натрію й води, зберігає їх в організмі;
- спазм артеріол периферичних тканин, зменшує фільтрацію води з капілярів у тканини, що підтримує загальний об'єм крові;
- зниження потовиділення, що сприяє зменшенню втрати води і солей організмом.

Злагоджена інтеграція механізмів регуляції водного балансу порушується при патологічних станах. Так, при цирозі печінки, серцевій недостатності або нефротичному синдромі є тенденція до затримки води і натрію в організмі, значне збільшується як об'єм позаклітинної рідини, так і загальний вміст натрію і води. В інших випадках, навпаки, відбувається втрата води і натрію тому що порушуються механізми їх збереження.

Порушення водно-електролітного балансу

Два види: затримка води в організмі (гіпергідратація) та зневоднення (дегідратація).

Дегідратацію поділяють на ізо-, гіпо- і гіперосмолярну залежно від зміни співвідношення води та електролітів або осмотичної концентрації.

Ізоосмолярна дегідратація спостерігається при одночасній еквівалентній втраті води та електролітів (поліурія, гостра крововтрата, диспепсія. Витрачається переважно позаклітинна рідина.

Гіпоосмолярна дегідратація розвивається у випадку переважної втрати солей (підвищене потовиділення з питтям без солі, втрата секретів шлунку і кишок (понос, блювота). Зниження осмотичного тиску в позаклітинному просторі при цьому приводить до переміщення води всередину клітин, в результаті спостерігається гіповолемія, згущення крові, порушення кровообігу, зниження фільтраційної функції нирок.

Зневоднення і втрата електролітів приводить до порушення КЛС. Дегідратація з втратою іонів H^+ та хлоридів шлункового соку веде до алкалозу, а зменшення панкреатичного і кишкового соків, які містять Na і HCO^- , – до ацидозу.

Гіперосмолярна дегідратація розвивається при переважній втраті води (гіпервентиляції легень, втрата слини, а також понос,

блювота, поліурія, коли поповнення води недостатнє. При цьому зменшується кількість позаклітинної рідини при зростанні осмотичності, що веде до переміщення води з клітин, внутрішньоклітинного зневоднення, збільшення вмісту електролітів всередині клітин, порушення гідратних оболонок білків, зменшення розчинності білків (випадають в осад), порушення їх функцій. Клітини зменшуються в об'ємі, знижується активність поверхні клітинних мембран.

Серед загальних порушень внутрішньоклітинне зневоднення проявляється розладами функції нейронів ЦНС та ритму дихання, розвитком нестерпної спраги, порушеннями свідомості, галюцинаціями. Зневоднення ендотеліальних клітин викликає збільшення проникності стінки судин, може спостерігатися вихід білків плазми крові та її формених елементів з капілярів у тканини та розвиватися геморагії.

Нецукровий діабет, фактором патогенезу якого є зменшення вироблення вазопресину при пошкодженні нейрогіпофізу, ніжки гіпофіза чи ядра гіпоталамуса пухлиною, запаленням чи травмою, також викликає підвищене виведення води з організму.

Гіпергідратація (надлишкове нагромадження води) відбувається внаслідок збільшення рідини в позаклітинному секторі і є результатом позитивного водного балансу. Буває також ізо-, гіпо- і гіперосмолярною відповідно до зміни співвідношення води та електролітів.

Ізоосмолярна гіпергідратація – осмотичний тиск позаклітинної рідини не змінюється, спостерігається після введення надлишкової кількості ізотонічного розчину.

Гіпоосмолярна гіпергідратація (водне отруєння) – зменшення осмотичного тиску позаклітинної рідини, розвивається при рефлексорній анурії, а також у 2-ій стадії гострої ниркової недостатності, гіперпродукції альдостерону або антидіуретичного гормону.

Гіперосмолярна гіпергідратація – збільшення осмотичного тиску позаклітинної рідини і може розвиватися при питті солоної морської води.

Надлишкова кількість води, потрапляючи в кров, звичайно не затримується, а переходить у позаклітинне середовище тканин, що приводить до розвитку прихованих і наявних набряків.

Набряки

Набряки – це надлишкове нагромадження рідини в тканинах організму і серозних порожнинах.

Розрізняють загальні і місцеві набряки. Загальні набряки є проявом позаклітинної гіпергідратації, місцеві – результат зрушення балансу рідини в обмеженій ділянці чи тканині органу.

Відповідно до патогенезу набряки бувають:

- 1) гідростатичні;
- 2) онкотичні;
- 3) мембраногенні;
- 4) лімфогенні;
- 5) внаслідок порушення нейро-ендокринної регуляції.

Гідростатичні набряки можуть бути обумовлені:

- збільшенням об'єму крові при гіперволемії;
- збільшенням венозного тиску (застійні набряки);
- первинним порушенням мікроциркуляції: розширенням артеріол і спазмом венул (мікроциркуляторні набряки).

Гіперволемічні набряки пов'язані із затримкою в організмі іонів натрію, наприклад, при серцевій недостатності, вторинному альдостеронізмі.

Застійні набряки виникають при порушенні відтоку крові по венозних судинах, підвищенні венозного тиску і фільтраційного тиску в капілярах. Найбільш частою причиною цього є вади серцевих клапанів, що веде до серцевій недостатності і застою крові у венах. При стисненні чи закупорці (тромбоз) вен, порушенні їх клапанного апарату, при тривалому стоянні венозний тиск підвищується також. У деяких випадках фільтраційний тиск у капілярах може підвищуватися при порушенні мікроциркуляції: розширенні артеріол і звуженні венул, які нерідко виникають під впливом гуморальних факторів, що регулюють просвіт артеріол і тонус прекапілярних сфінктерів (біогенні аміни, продукти метаболізму та ін.). Розширення артеріол з наступним збільшенням об'єму міжтканинної рідини може спостерігатися також у нормальних умовах, наприклад, у працюючому м'язі.

Підвищення фільтраційного тиску може бути обумовлене різко негативним тиском у міжклітинній рідині. При опіках, наприклад, негативний тиск міжклітинного простору підвищується завдяки випаровуванню рідини з поверхні і зміни колоїдів, що сприяє розвитку набряку. Цей механізм є провідним у патогенезі набряку при опіку шкіри.

Онкотичні набряки розвиваються при зменшенні вмісту в плазмі крові білків (альбумінів): при гіпопротеїнемії (протеїнурія, голодування, цироз печінки) внаслідок зменшення онкотичного тиску крові. Онкотичний тиск міжтканинної рідини підвищується

також при блокаді лімфовідтоку. Гідрофільність тканинних колоїдів залежить також від концентрації H^+ . При зрушенні рН у кислу сторону відбувається набрякання паренхіматозних елементів і дегідратація сполучної тканини. При зсуві рН у лужну сторону сполучна тканина гідратується.

Мембраногенні набряки виникають внаслідок підвищення проникності стінки судин, що супроводжується виходом білків із крові в інтерстиціальний простір, зниженням онкотичного тиску плазми крові і підвищенням його в міжклітинному просторі. Цей механізм є провідним у розвитку алергічних, запальних, токсичних набряків.

Лимфогенні набряки виникають внаслідок порушень лімфоутворення і лімфовідтоку, порушується виведення з лімфою білків, які в нормі фільтруються в тканину, і збільшується тканинний онкотичний тиск. Причини: стиснення лімфатичних судин рубцями; збільшення центрального венозного тиску (недостатність серця), що перешкоджає притоку лімфи в систему кровообігу. Венозний застій зі підвищенням тиску у верхній порожнистій вені (так само як і місцевий венозний застій, наприклад, при тромбофлебіті) викликає рефлекторний спазм лімфатичних судин. Крім того, міжтканинна рідина, що нагромадилася при набряках, стискує лімфатичні судини.

Набряки внаслідок порушення нейро-ендокринної регуляції спостерігаються при гіпофункції щитоподібної залози (мікседема), збільшенні продукції вазопресину, інсуліну, який підвищує гідрофільність тканинних колоїдів, при первинному, а також вторинному гіперальдостеронізмі (при недостатності серця, нефротичному синдромі, цирозі печінки та ін.). Гормональні фактори в регуляції порушень водно-електролітного обміну виступають у тісному зв'язку з нейрогенними. Цей взаємозв'язок чітко видний у гіпофізарно-адреналовому механізмі, який відіграє важливу роль у розвитку серцевих та інших видів набряку.

У патогенезі набряків розрізняють дві стадії. Перша – накопичення зв'язаної води, яка зв'язується з тканинними колоїдами і накопичується в основному в желеподібних структурах (колагенові волокна, сполучна тканина). Клінічні ознаки набряку незначні при цьому – трохи збільшується тургор тканини.

На другій стадії спостерігається накопичення вільної води. Коли маса зв'язаної води збільшується приблизно на 30 % і

одночасно гідростатичний тиск у тканині дорівнює атмосферному, починає накопичуватися вільна незв'язана вода. При цьому спостерігаються виражені ознаки набряку – при натисненні на тканину з'являється симптом “ямки”.

Основна причина внутрішньоклітинної гіпергідрії – зниження осмотичного тиску позаклітинної рідини з розвитком гіпонатріємії. Вода за законами осмосу спрямовується з міжклітинного простору в клітини – з'являється набряк клітин. Клінічно виникають явища водяного отруєння, серед яких – набряк мозку, який проявляється сильним головним болем, нудотою, блювотою, судорогами.

Серед механізмів набряку клітин основне значення мають:

1) розпад внутрішньоклітинних структур, білків, в результаті чого звільнюються пов'язані з ними катіони (в основному іони K^+) і збільшується внутрішньоклітинний осмотичний та онкотичний тиск;

2) порушення проникності клітинної мембрани, внаслідок чого іони натрію і хлору надходять у клітину і підвищують в цитоплазмі осмотичний тиск;

3) порушення роботи натрій-калієвих насосів, які приводять до накопичення іонів натрію в клітині.

Набряк клітини підсилює процеси її пошкодження. Це пов'язано з тим, що: збільшується проникність клітинних мембран наслідок їх осмотичного розтягнення; відбувається механічний розрив мембран при їх розтягненні, можливе явище електричного “пробою” плазматичної мембрани збудливих клітин.

Залежно від причин і механізмів виникнення розрізняють набряк серцевий, нирковий, печінковий, кахектичний, запальний, токсичний, алергічний, лімфогенний, нейрогенний, ендокринний та ін.

Серцевий, чи застійний, набряк виникає переважно при венозному застої і підвищенні венозного тиску. Велике значення у виникненні серцевих набряків при недостатності кровообігу належить також рефлексорному ренін-адреналовому механізму затримки води. Гіпоксія, що розвивається при застої крові, приводить до порушення проникності стінки судин.

Нирковий набряк. У патогенезі набряку при гломерулонефриті первинне значення надають зменшенню клубочкової фільтрації, яке веде до затримки води в організмі. Також підвищується реабсорбція натрію в каналцях нефронів, у чому відома роль належить вторинному альдостеронізму, а також підвищенню проникності судин. При наявності нефротичного синдрому на перший план

виступає фактор гіпопротеїнемії (внаслідок протеїнурії), який поєднується з стимуляцією продукції альдостерону.

У розвитку печінкового набряку при ушкодженні печінки важливу роль відіграє гіпопротеїнемія, внаслідок порушення синтезу білків у печінці. Важливе значення при цьому має підвищення продукції або порушення інактивації альдостерону. У розвитку асцити при цирозі печінки вирішальна роль належить утрудненню печінкового кровообігу і підвищенню гідростатичного тиску в системі ворітної вени.

Кахектичний набряк розвивається при аліментарній дистрофії (голодуванні), гіпотрофії у дітей, злоякісних пухлинах та виснажливих хворобах. Фактором патогенезу є гіпопротеїнемія, обумовлена порушенням синтезу білків, підвищенням проникності стінки капілярів і нагромадженням продуктів розпаду тканин.

У патогенезі запального і токсичного набряку (при дії хімічних речовин, укусах бджіл та інших комах) першорядну роль відіграє порушення мікроциркуляції у вогнищі ураження і підвищення проникності стінки капілярних судин. В патогенезі важлива роль належить звільненню медіаторам: біогенним амінам (гістамін, серотонін), простагландинам, лейкотрієнам, кінінам.

Алергічний набряк виникає при алергічних реакціях (кропивниця, ураження суглобів). Механізм розвитку набряку подібний до запального і нейрогенного: порушення мікроциркуляції і проникності стінки капілярів, поряд із звільненням біологічно активних речовин, імунних комплексів.

Нейрогенний набряк розвивається в результаті патології нервової регуляції водного обміну, трофіки тканин і судин. Це набряк Квінке, набряк обличчя при невралгії трійчастого нерву і набряк кінцівок при геміплегії. В патогенезі нейрогенних набряків важливу роль має підвищення проникності стінки судин і порушення обміну в пошкоджених тканинах.

Мікседематозні набряки – в основі лежить збільшення гідрофільних тканинних колоїдів, зростання кількості зв'язаної води у тканинах. Мікседематозні (“слизові”) набряки характерні для гіпофункції щитоподібної залози. Значне нагромадження рідини викликає стиснення тканин, порушення їх функцій, порушує функцію сусідніх органів. Так, водянка в плевральній порожнині утруднює дихання, а нагромадження рідини в перикардії порушує діяльність серця.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Позитивний водний баланс (гіпергідрія) – надходження води перевищує її виведення

Негативний водний баланс (гіпогідрія) – виведення води перевищує її надходження

Ізоосмолярна дегідратація – еквівалентна втрата води та електролітів (поліурія, гостра крововтрата, блювота, понос)

Гіпоосмолярна дегідратація – переважна втрата солей (підвищене потовиділення під час пиття води без солі, втрата секретів шлунка і кишок (понос, блювота)

Гіперосмолярна дегідратація – втрата води більш втрати електролітів (гіпервентиляція, профузне потовиділення, втрата слини, понос, блювота, поліурія, коли поповнення води недостатнє)

Ізоосмолярна гіпергідратація – осмотичний тиск позаклітинної рідини не змінюється (введення надлишку ізотонічного розчину)

Гіпоосмолярна гіпергідратація (водне отруєння) – зменшення осмотичного тиску позаклітинної рідини (гостра ниркова недостатність, гіперпродукція альдостерону або антидіуретичного гормону)

Гіперосмолярна гіпергідратація – збільшення осмотичного тиску позаклітинної рідини (при питті солоної морської води)

Гідростатичні набряки – системне або локальне збільшення гідростатичного тиску в судинах (системні – при серцевій недостатності, локальні – у зоні венозної гіперемії, тромбозу або емболії венозних судин різного генезу)

Онкотичні набряки – при зменшенні в плазмі крові білків альбумінів при гіпопротеїнемії (протеїнурія, голодування, цироз печінки) внаслідок зменшення онкотичного тиску крові.

Мембраногенні набряки – внаслідок підвищення проникності стінки судин і виходу білків із крові в інтерстиціальне середовище (алергічні, запальні, токсичні набряки).

Нейро-ендокринні набряки – гіпофункції щитовидної залози (мікседема), збільшенні продукції вазопресину, інсуліну, альдостерону

Лімфогенні набряки – внаслідок порушень лімфоутворення і лімфовідтоку

Питання для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти

1. Охарактеризуйте розподіл води в організмі
2. Надайте визначення водному балансу, позитивному, негативному
3. Опишіть механізми підтримання позаклітинного об'єму рідини іонного складу
4. Які види дегідратації ви знаєте, наведіть приклади
5. Що таке гіпергідратація, види, приклади
6. Надайте характеристику гідростатичних набряків
7. У яких випадках спостерігається розвиток онкотичних набряків
8. Опишіть механізм та приклади мембраногенних набряків
9. У яких випадках з'являється розвиток нейро-ендокринних набряків
10. Охарактеризуйте розвиток лімфо генних набряків

ПЕРЕЛІК КОНТРОЛЬНИХ ПИТАНЬ

1. Надайте характеристику етіологічним факторам та патогенезу запалення.
2. Охарактеризуйте медіатори запалення та реакцію мікросудин.
3. Назвіть види запалення, місцеві та загальні ознаки запалення.
4. Опишіть механізм терморегуляції та механізм розвитку гарячки.
5. Охарактеризуйте стадії гарячки та види підвищення температури.
6. Надайте характеристику етіології та патогенезу алергії. Класифікація алергічних реакцій.
7. Опишіть механізм, медіатори анафілактичних та цитотоксичних алергічних реакцій
8. Охарактеризуйте імунокомплексний та клітиноопосередкований типи алергічних реакцій.
9. Визначте класифікацію та особливості екзогенної гіпоксії.
10. Надайте характеристику дихальної, циркуляторної, гемічної та тканинної гіпоксії.
11. Охарактеризуйте гіпо- та гіпербіотичні процеси. Наведіть приклади.
12. Які етіологічні фактори обумовлюють розвиток канцерогенезу?
13. Опишіть патогенез (стадії) канцерогенезу. Клінічні стадії раку.
14. Які існують види голодування? Надайте характеристику.
15. Охарактеризуйте основні порушення білкового обміну.
16. Назвіть етапи патології жирового обміну, види порушень жирового обміну.
17. Які фактори обумовлюють рівень глюкози у крові?
18. Охарактеризуйте стани гіпо- та гіперглікемії.
19. Надайте характеристику етіології та патогенезу цукрового діабету I типу.
20. Охарактеризуйте механізм розвитку цукрового діабету II типу.
21. Назвіть ускладнення цукрового діабету, методи лікування.
22. Завдяки яким механізмам підтримується кислотно-лужний баланс в організмі?
23. Охарактеризуйте етіологію та патогенез газових та негазових форм ацидозу та алкалозу.
24. Охарактеризуйте види дегідратації та гіпергідратації.
25. Надайте характеристику гідростатичним, мембраногенним, онкотичним, нейроендокринним, лімфогенним набрякам.

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.

Додаткова

1. Клінічна біохімія: Підручник /Д. П. Байків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків та ін./ За ред. О. Я. Склярова. – К.: Медицина, 2006. - 432 с.
2. Боднар Я. Я., Файфура В. В. Патологічна анатомія і патологічна фізіологія людини. – 2019. – 494 с.
3. Клінічна фізіологія: підручник / В. І. Філімонов, Д. І. Маракунин, К. В. Тарасова та ін. – 2-е вид. – К.: ВСВ "Медицина", 2022. – 776 с.
4. Філімонов В. І. Клінічна фізіологія. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 736 с.

Навчальне видання

Макаренко Ольга Анатоліївна

ТИПОВІ ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ

Конспект лекцій для здобувачів III рівня вищої освіти за спеціальністю 091 Біологія та біохімія та II рівня вищої освіти за спеціальностями 091 Біологія та біохімія, 014.05. Середня освіта. Біологія та здоров'я людини, 226 Фармація, промислова фармація

В авторській редакції

Затвердж. авт. 07.12.2023 Шрифт Times New Roman.

Формат 60x90/16

Обсяг 6,45 ум. друк. арк. Наклад 100 прим.

Зам. № 24001

Видавець і виготовлювач С. Л Назарчук

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7024 від 23.12.2019 р.

65009, Одеса, Фонтанська дорога, 10

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