Київський національний університет імені Тараса Шевченка
ННЦ «Інститут біології та медицини»

КОВАЛЬЧУК О. І., МНЕВЕЦЬ Р. О., ЯЦИНА О. І., ФАЛАЛЄЄВА Т. М., СМІРНОВ О.Є.

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

«ПАТОФІЗІОЛОГІЯ»

для студентів освітньо-професійної програми «Медицина»
освітнього рівня «Магістр»

м. Київ
2023

Затверджено вченою радою ННЦ "Інститут біології та медицини"

протокол № 6 від 13.12.2022 року

Автори:

КОВАЛЬЧУК Олександр Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії та патологічної фізіології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

МНЕВЕЦЬ Руслан Олександрович – фахівець 1 категорії навчальної міжкафедральної лабораторії інструментальних методів в біології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

ЯЦИНА Олександр Іванович – доктор медичних наук, доцент кафедри анатомії та патологічної фізіології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

ФАЛАЛЄЄВА Тетяна Михайлівна – доктор біологічних наук, професор;завідувач біомедици Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

СМІРНОВ Олександр Євгенович – кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології рослин Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

«Патофізіологія» для студентів освітньо-професійної програми «Медицина» освітнього рівня «Магістр» / навчальний посібник // Ковальчук О. І., Мневець Р. О., Яцина О. І., Фалалєєва Т. М., Смірнов О. Є. // Київ, 2023. – 842 с.

ЗМІСТ

Список умовних скорочень..... 5

5 СЕМЕСТР

7

Практичне заняття 1. Предмет і методи патофізіології. Основні поняття загальної нозології. Вплив термічних та барофакторів на організм.....

Практичне заняття 2. Патогенна дія іонізуючого випромінювання..... 39

Практичне заняття 3. Патологія реактивності. Роль спадковості та конституції у патології 53

Практичне заняття 4. Патофізіологія клітини. Загальні механізми клітинного пошкодження і смерті. Некроз, апоптоз і аутофагія..... 69

Практичне заняття 5. Порушення діяльності імунної системи. Недостатність імунітету..... 87

Практичне заняття 6. Алергія..... 105

Практичне заняття 7. Запалення. Стадії альтерації та ексудації запалення..... 141

Практичне заняття 8. Запалення. Стадія проліферації запалення..... 165

Практичне заняття 9. Типові порушення периферійного кровообігу та мікроциркуляції. Гіпоксія. Гарячка..... 183

Практичне заняття 10. Типові порушення тканинного росту. Етіологія, патогенез пухлин..... 234

Практичне заняття 11. Молекулярні механізми пухлинної прогресії та метастазування. Паранеопластичні синдроми. ***Модульна контрольна робота №1***..... 257

Практичне заняття 12. Порушення вуглеводного обміну. Цукровий діабет..... 271

Практичне заняття 13. Порушення обміну білків, амінокислот і азотистих основ. Патологія ліпідного обміну..... 302

Практичне заняття 14. Порушення водно-електролітного обміну. Порушення кислотно-лужного балансу. ***Модульна контрольна робота №2***..... 333

Практичне заняття 15. Узагальнення матеріалу та ***підсумкова модульна контрольна робота «Загальна нозологія. Типові патологічні процеси та порушення обміну речовин»***..... 361

6 СЕМЕСТР

364

Практичне заняття 16. Порушення загального об'єму крові. Анемії: принципи класифікації, патогенез, клінічна та гематологічна характеристика.
Практичне заняття 17. Лейкоцитози. Лейкопенії. Лейкози..... 406
Практичне заняття 18. Патологія системи гемостазу й антигемостазу 433
Практичне заняття 19. Патофізіологія серцевої недостатності..... 453
Практичне заняття 20. Патофізіологія серця та судин. Коронарна недостатність. Порушення артеріального тиску 473
Практичне заняття 21. Патофізіологія зовнішнього дихання. Дихальна недостатність..... 505
Практичне заняття 22. Патофізіологія шлунково-кишкового тракту 550
Практичне заняття 23. Патофізіологія печінки. Жовтяниці 597
Практичне заняття 24. Патологія органів сечової системи 632
Практичне заняття 25. Узагальнення матеріалу «Патологія крові, серцево-судинної, дихальної, сечової та травної системи». ***Модульна контрольна робота №1***..... 675
Практичне заняття 26. Розлади гіпоталамо-гіпофізарної системи. Патологія щитоподібної та прищитоподібних залоз. Хвороби надниркових залоз..... 683
Практичне заняття 27. Етіологія та патогенез захворювань чоловічої та жіночої статевих систем..... 723
Практичне заняття 28. Порушення функцій нервової системи..... 758
Практичне заняття 29. Патофізіологія екстремальних станів. ***Модульна контрольна робота №2***..... 810
Практичне заняття 30. Узагальнення матеріалу. ***Підсумкова модульна контрольна робота «Патофізіологія органів і систем»***..... 840

Література..... 842

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

2,3-ДФ – 2,3-дифосфогліцерат
Hb – гемоглобін
АВ-вузол – атріовентрикулярний вузол
АГ – артеріальна гіпертензія
АГ-АТ – антиген-антитіло
АДГ – антидіуретичний гормон
АДФ – аденозіндифосфат
АЕС – атомна електростанція
АКТГ – адренокортікотропний гормон
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АМФ – аденозінмонофосфат
АСТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
АТФ – аденозінтрифосфат
БА – бронхіальна астма
БАР – біологічно активні речовини
БТШ – білки теплового шоку
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ – вірус простого герпесу
ВПЛ – вірус папіломи людини
ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГНН – гостра ниркова недостатність
дАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залоззи
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДО – дихальний об'єм
ЕКГ – електрокардіограма
ЖЄЛ – життєва ємність легень
ІЛ – інтерлейкін
ІХС – ішемічна хвороба серця
КЄК – киснева ємність крові
КЛР – кислотно-лужна рівновага
КП – кольоровий показник
КРБС – комплексний регіонарний больовий синдром
КТ – комп'ютерна томограма
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛП – ліпопротеїди
ЛПВП – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛППЩ – ліпопротеїди проміжної щільності
ЛФ – лужна фосфатаза
МКХ – Міжнародна класифікація хвороб
МРТ – магнітно-резонансна томограма
МСГ – меланостимулюючий гормон
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
$ОФВ_1$ – об'єм форсованого видиху за першу секунду
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест
ПОЛ – перекисне оксинення ліпідів
ПШВ – пікова швидкість видоху
ПЩЗ – паращитоподібні залози
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РНК – рибонуклеїнова кислота
РО – резервний об'єм
СА-вузол – синоатріальній вузол
сАТ – систолічний артеріальний тиск
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
СОД – супероксиддисмутаза
СПР – саркоплазматичний ретикулум
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді
СТГ – соматотропний гормон
ТЕЛА – тромоемболія легеневої артерії
ТТГ – тиреотропний гормон
ФНП – фактор некрозу пухлин
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ХВЛ – хвилинна вентиляція легень
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХОД – хвилинний об'єм диахння
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХОК – хвилинний об'єм крові
ЦНС – центральна нервова система
ЧД – частота дихання
ЧДР – частота дихальних рухів
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ЩЗ – щитоподібна залоза

Практичне заняття	1	Предмет і методи патофізіології. Основні поняття загальної нозології. Вплив термічних та барофакторів на організм

1.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Патологічна фізіологія *у статуті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) визначена як «основа медичного професійного інтелекту»,* є фундаментом клінічної медицини та дозволяє встановити закономірності розвитку та перебігу хвороб, що є запорукою успішної діагностики та лікування пацієнтів. Патофізіологія є інтегральною дисципліною, яка посідає центральне місце міждисциплінарної інтеграції фундаментальних наук, серед яких анатомія, нормальна фізіологія, біохімія, медична біологія, генетика, мікробіологія, імунологія, фармакологія, патоморфологія тощо. У той же час патофізіологія безпосередньо пов'язана з клінікою як теоретична основа розуміння етіології та патогенезу розладів організму людини.

1.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: предмет, мету, задачі та методи патологічної фізіології, її зв'язок з іншими медичними галузями та основні поняття патофізіології; вплив високих і низьких температур, а також високого та низького барометричного тиску на організм людини.

1.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ: Вміти:

- Визначати сутність патологічної фізіології як науки.
- Володіти поняттями та вживати термінологію, що використовується в патологічній фізіології.
- Вільно відрізняти поняття «хвороба», «патологічний стан», «патологічна реакція».

- Характеризувати поняття загального та місцевого впливу високих і низьких температур.
- Пояснювати патогенез опікової хвороби, давати характеристику опікам.
- Відрізняти вплив на організм людини високого та низького атмосферного тиску.

1.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ – це наука про найбільш загальні закономірності виникнення, розвитку та завершення хвороб і патологічних процесів.

Предметом вивчення патофізіології є життєдіяльність хворого організму на молекулярному, клітинному, тканинному, органному, системному та міжсистемному рівнях.

Метою патофізіології є вивчення конкретних механізмів і загальних закономірностей виникнення, розвитку і завершення хвороб і патологічних процесів, встановлення принципів і методів їхньої діагностики, лікування і профілактики. Ця мета досягається вирішенням наступних *завдань:*

1) встановлення сутності хвороб;

2) вивчення причин і умов виникнення хвороб;

3) розкриття механізмів розвитку хвороб і окремих їх проявів, механізмів одужання та вмирання;

4) вивчення закономірностей функціонування організму в умовах патології;

5) створення експериментальних моделей патологічних процесів;

6) систематизація й аналітична обробка клінічного та експериментального матеріалу;

7) розробка та впровадження методів ранньої діагностики, заходів профілактики, принципів етіопатогенетичної терапії.

Патофізіологія як велика за своїм обсягом наука складається з двох великих розділів:

1. ***Загальна патологія***:
   - загальна нозологія – вчення про сутність хвороби, яке формує основні поняття та категорії патології, розробляє класифікацію та номенклатуру хвороб:
     - власне нозологія – вчення про хворобу;
     - загальна етіологія – вчення про причини й умови виникнення хвороб, яке вивчає загальні властивості й основні категорії хвороботворних чинників і значення умов у виникненні хвороб, завдяки чому пропонує принципи їхньої етіотропної профілактики та терапії;
     - загальний патогенез – вчення про механізми розвитку хвороби, а також механізми одужання, вмирання та стійкості організму до дії патогенів, що дозволяє встановлювати принципи патогенетично обґрунтованої профілактики та терапії;
   - вчення про типові патологічні процеси;
   - вчення про спадковість, конституцію та реактивність.
2. ***Спеціальна патофізіологія*** – розділ патофізіології, що вивчає патології окремих органів і систем.

Окремим сучасним відгалуженням є ***клінічна патофізіологія,*** яка займається:

- дослідженням закономірностей розвитку захворювань людини, встановленням їхнього зв'язку з реактивністю організму;
- вивченням патогенезу хвороби у конкретного пацієнта з метою підвищення ефективності терапії;
- удосконаленням патогенетичних принципів лікування з урахуванням нових відомостей про патогенез хвороб.

Таким чином, патофізіологія з'ясовує етіологію хвороби чи патологічного процесу (***чому виникає?***), їх патогенез (***як розвивається?***) та дозволяє обґрунтувати загальні принципи їх діагностики (***як виявити?***), лікування (***як лікувати?***) та профілактики (***як попередити?***).

Методи патофізіології умовно ділять на два структурно-логічні блоки:

1. *Методи клінічного спостереження* – спостереження перебігу хвороби за допомогою нешкідливих цілеспрямованих функціонально-діагностичних методик (біохімічних, мікробіологічних, імунологічних, електрофізіологічних, тощо). Перевага цього методу полягає у відсутності необхідності створення експериментальної моделі, однак він не дає змоги вивчити процеси, що відбуваються в організмі людини в латентну і продромальну стадії.
2. *Експериментальні методи* – моделювання хвороб і патологічних процесів на живих об'єктах (тварини, окремі органи або культури тканин, окремі клітини або субклітинні структури). Види експериментів представлені в таблиці:

ЕКСПЕРИМЕНТИ	за завданням	синтетичні	моделювання хвороби чи патологічного процесу (як правило, проводиться in vivo)
		аналітичні	відтворення окремого компонента або механізму хвороби (як правило, відтворюється in vitro)
	за тривалістю	гострі (вівісекція)	оперативне втручання в організм тварини, що дозволяє вивчати гострі розлади в організмі (шок, колапс, гострі

		недостатності органів і систем тощо)
	хронічні	тривалі втручання та спостереження, які дозволяють вивчати динаміку хвороби (метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит тощо);
	статистичні	
за методами дослідження	експериментально-патофізіологічні	електрофізіологічні, імунологічні, біофізичні, патохімічні тощо
	клініко-патофізіологічні	(лабораторні дослідження, функціональні проби)
за видом моделювання	експеримент із матеріальним моделюванням	на біологічних об'єктах чи штучних системах
	експеримент із нематеріальним моделюванням	комп'ютерне, математичне

Етапи експерименту:

Планування	створення робочої гіпотези, формулювання мети та завдань дослідження, визначення об'єкту та обсягу експерименту, складання його схеми	
Моделювання хвороби існуючими методами	*метод виключення*	видалення органу хірургічним шляхом або виключення його функції пошкоджуючими впливами (екстремальною температурою,

	іонізуючим випромінюванням, фармакологічними препаратами та хімічними сполуками, специфічними антитілами, перетинанням нервів, руйнуванням нервових центрів
метод подразнення	для зміни функціональної активності досліджуваного органу через нервові або гуморальні механізми;
метод створення дефіциту	якісне або кількісне обмеження певного фізіологічного фактору (речовини чи функціонального показника)
метод створення перешкод	перев'язка або емболізація анатомічних структур
метод ізольованих органів і тканинних культур (експлантація)	дозволяє вивчити особливості патологічних процесів у конкретному органі чи тканині
трансгенетичні методи	виведення лінії тварин із заданими генетичними дефектами
метод парабіозу	створення у двох тварин єдиної системи кровообігу для дослідження гуморальних механізмів різних впливів

Отримання наукових фактів	*метод екзогенної індукції*	введення або дія зовнішніх патогенних факторів
	фіксування інформації про зміни в організмі під час моделювання хвороби чи патологічного процесу всіма доступними методами (наприклад, морфологічними, функціональними, імунологічними, органолептичними, біохімічними)	
Аналіз і синтез отриманих даних	осмислення та трактування фактів, формулювання висновків (у тому числі практично орієнтованих) за результатами досліджень.	*статистичні методи* – математичний аналіз отриманих даних *порівняльні методи* – філогенетичний (порівняння процесів у різних видів тварин), онтогенетичний (порівняння процесів у тварин на різних етапах індивідуального розвитку), топографо-анатомічний (порівнюються різні органи, тканини або їх ділянки). *метод поєднання патогенних впливів* – одночасне використання різних комбінацій патогенів

метод коригуючих впливів – усунення різними способами проявів патології після її попереднього моделювання.

ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

Номенклатура – перелік найменувань *усіх* відомих нозологічних форм. **Класифікація** хвороб – *поділена* система розподілу хвороб і патологічних процесів на різні групи відповідно до встановлених критеріїв. Найбільш відомим прикладом є ***Міжнародна класифікація хвороб***, 10-та редакція якої (МКХ-10) була затверджена ВООЗ у 1990 році. З 1 січня 2022 року рекомендований перехід на новий перегляд класифікації – МКХ-11.

Здоров'я – стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороб або фізичних дефектів (ВООЗ, 1946 рік). Фізіологічною мірою здоров'я є **норма**. При цьому під здоров'ям слід розуміти одночасну сукупність наступних ***критеріїв***:

- врівноваженість організму з зовнішнім середовищем;
- відповідність структури, функції та метаболізму;
- здатність здатність систем підтримувати відносно постійний склад і властивості внутрішнього середовища та сталість основних фізіологічних функцій організму – гомеостаз;
- повноцінна участь у трудовій діяльності.

Патологічна реакція – короткочасна незвична реакція організму на будь-який вплив, яка виходить за межі норми реагування, властивої даному організму. Патологічна реакція є елементом патологічного процесу.

У свою чергу, **патологічний процес** – це послідовність усіх змін і реакцій, які виникають в організмі внаслідок дії патогенного фактору. Йдеться як про зміни, що ведуть до ушкодження та порушення гомеостазу, так і про адаптивні та компенсаторні реакції – «поломка» і «засоби проти поломки» відповідно (за І. П. Павловим).

При цьому патологічний процес може розвиватися на будь-якому рівні організації (від молекулярного до системного), у той час як хвороба стосується всього організму в цілому. Також патологічний процес може обумовлювати різні клінічні варіанти хвороб у залежності від локалізації та сам по собі може не супроводжуватися зниженням функцій організму й обмеженням працездатності. Найчастіше саме комбінація різних патологічних процесів формує хворобу (рідше – сам патологічний процес при прогресуванні до рівня організму перетворюється на хворобу).

Таким чином, патологічний процес сам по собі не є хворобою, але є обов'язковою складовою хвороби.

Окремі патологічні процеси зустрічаються у вигляді постійних усталених поєднань або комбінацій, що сформувалися і закріпилися в процесі еволюції. Їх називають **типовими патологічними процесами**, тобто такими, які завжди розвиваються за однаковими закономірностями незалежно від локалізації, причини, індивідуальних особливостей організму та навіть видової приналежності (запалення, набряк, пухлина, гіпоксія, лихоманка тощо).

Патологічний стан – сукупність стійких патологічних змін у організмі з біологічно негативними наслідками для організму як результат розвитку патологічного процесу. Він може виникнути в результаті раніше перенесеного захворювання (наприклад, рубцеве звуження стравоходу після його опіку, стан після видалення органів, ампутації тощо) або в результаті порушення внутрішньоутробного розвитку (плоскостопість, клишоногість, хромосомні

аномалії). У деяких випадках патологічний стан може знову перейти у хворобу.

При цьому патологічний процес може:

- не супроводжуватися патологічним станом;
- виявляти себе патологічними станами;
- існувати у теперішний час без патологічного процесу.

Передхвороба – це початок порушення оптимальної взаємодії організму та зовнішнього середовища.

Хвороба – це динамічна інтеграція патологічних процесів і вимушена нестійка форма життєдіяльності організму, яка характеризується пристосуванням до умов існування, при якому має місце неузгодженість між реалізованою адаптивною програмою і конкретною ситуацією. Хвороба завжди має початкову причину – ***екзогенний чи ендогенний фактор***. Фактори, які не є безпосередньою причиною хвороби, але дія яких у популяції статистично значимо збільшує вірогідність виникнення певної хвороби, називаються ***факторами ризику*** (наприклад, паління – рак легенів, вживання алкоголю – цироз печінки, чоловіча стать – ішемічна хвороба серця, надмірне незбалансоване вживання їжі – ожиріння тощо).

Хвороба завжди системна, бо є реакцією всього організму на дію етіологічного фактору в залежності від його специфіки, сили та тривалості дії, а також стану реактивності організму.

При хворобі змінюються межі функціонування нормальних механізмів регуляції та починають діяти програми адаптації, які не працювали в здоровому стані – це ***аварійні програми.***

Умови, які *сприяють* розвитку хвороби:

- внутрішні – спадкова схильність, патологічна конституція (діатез), вікові особливості;
- зовнішні – порушення харчування, режиму праці, неврози, фонові хвороби, поганий догляд.

Умови, які *перешкоджають* розвитку хвороби:

- внутрішні – спадкові, расові, конституціональні чинники, видовий імунітет;
- зовнішні – раціональне харчування, здоровий спосіб життя, дозоване фізичне навантаження, у разі захворювання – гармонічний догляд за хворим.

Різноманітні пошкодження та пристосувальні реакції під час хвороби проявляються різними відхиленнями життєдіяльності від норми – **симптомами**. Симптоми, які зустрічаються лише при конкретному захворюванні та однозначно свідчать про його наявність, є **патогномонічними**. Наука, яка вивчає ознаки та симптоми захворювань, називається **семіотика**.

Сукупність симптомів, об'єднаних загальним патогенезом, зветься **синдромом**.

У ***перебігу хвороби*** виділяють ***4 періоди***:

1. *Латентний період* (у практиці інфекційних хвороб зветься інкубаційним) – триває від моменту впливу етіологічного чинника до появи перших клінічних ознак захворювання. Може бути як нетривалим (наприклад, при дії сильних отрут), так і довгим (наприклад, при туберкульозі, деяких онкологічних захворюваннях).
2. *Продромальний період* – триває від появи перших ознак хвороби до повного її прояву.
3. *Період розпалу* – характеризується повним розвитком клінічної картини, появою специфічних ознак захворювання.
4. *Завершальний період*:
   - ***одужання*** – відновлення раніше порушеної життєдіяльності організму, яке може бути повним або неповним (зі збереженням сталого дефекту, який може бути компенсованим протягом тривалого часу);

- ***рецидив*** – нова поява хвороби після ремісії – тимчасового поліпшення стану хворого з частковим або повним зникненням клінічних проявів захворювання (наприклад, при малярії, бруцельозі, черевному тифі, поворотному тифі, подагрі, гострій ревматичній лихоманці, гастриті, виразковій хворобі тощо);
- ***хронізація*** – зникнення гострих проявів захворювання без одужання внаслідок ослаблення захисних сил організму;
- ***смерть***: а) мозкова (раптова загибель головного мозку на тлі здорових інших органів, підтримуваних штучною вентиляцією легенів); б) соматична (внаслідок незворотного та несумісного з життям ураження органу або систем).

У процесі ***вмирання*** виділяють ***4 фази*** (перші три відносять до так званих *термінальних станів*):

1. ***Преагонія*** – сутінкове затьмарення свідомості, зниження артеріального тиску (АТ) та підвищення частоти дихальних рухів (ЧДР) із подальшою термінальною паузою (тимчасове апное та уповільнення серцевої діяльності – *від 3 секунд до 3 хвилин*).
2. ***Агонія*** – глибоке порушення функції вищих відділів центральної нервової системи (ЦНС), особливо кори великих півкуль із одночасним збудженням функцій довгастого мозку – *триває до 4 хвилин*. Початком агонії є перший самостійний вдих після термінальної паузи. У акті дихання беруть участь допоміжні м'язи, зіничні рефлекси втрачаються, сфінктери розслаблюються, свідомість частіше не відновлюється.
3. ***Клінічна смерть*** – при зовнішніх ознаках смерті організму (відсутність серцевих скорочень, самостійного дихання, нервово-рефлекторних реакцій на зовнішні подразники) ще потенційно зберігається можливість відновлення життєвих функцій (передусім, інтелекту) за допомогою методів реанімації. Триває *не більше 5-6 хвилин*.

4. ***Біологічна смерть*** – припинення спонтанного кровообігу та дихання, що супроводжується незворотнім ураженням всіх функцій мозку; це стан, при якому оживлення організму як єдиного цілого вже неможливо.

ВЧЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез – це механізм розвитку та перебігу хвороб чи патологічних процесів або окремих їх компонентів.

Пусковим механізмом патогенезу є ***пошкодження***, що виникає під впливом патогенного (етіологічного) фактору. Пошкодження можуть бути:

- *первинними* – обумовлені безпосередньою дією патогенного фактору на організм;
- *вторинними* – є наслідком впливу первинних ушкоджень на тканини і органи.

Одночасно з пошкодженням розвиваються захисно-компенсаторні процеси на тих самих рівнях.

Зазвичай серед безлічі складових патогенезу можна виділити його ***основну (головну) ланку***, тобто таке явище, яке визначає розвиток процесу з характерними для нього специфічними особливостями.

Зміни, що виникли відразу після дії етіологічного фактора, є патогенетичними факторами першого порядку. Надалі продукти ушкодження тканин стають джерелами нових порушень у процесі розвитку хвороби – виникають патогенетичні фактори другого, третього, четвертого порядку тощо, між ними формуються причинно-наслідкові зв'язки.

Відомі такі типи ***причинно-наслідкових зв'язків*** у патогенезі:

- *Пряма лінія* – певне явище є наслідком попереднього та причиною наступного.
- Розгалужені типи – *дивергенція* (певне явище має багато наслідків) та *конвергенція* (різні явища ведуть до однакового наслідку).
- *Порочне (зачароване) коло* – замкнутий ланцюг причинно-наслідкових зв'язків, за якого певні явища призводять до таких нових розладів, які

посилюють початкові патологічні зміни (відповідно, посилюються й подальші ланцюги патогенезу – коло «замикається»).

Патогенетична терапія – комплекс заходів, спрямованих на переривання ланцюга причинно-наслідкових відносин між різними структурними, метаболічними і функціональними порушеннями шляхом усунення основної ланки патогенезу.

Саногенез – динамічний комплекс механізмів, що відбуваються в організмі з метою відновлення гомеостазу та одужання.

ДЕЯКІ ПАТОГЕННІ ФАКТОРИ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Виділяють наступні групи патогенних факторів зовнішнього середовища:

- механічні (ізольовані, множинні, поєднанні травми, а також політравми);
- фізичні:
  - вплив термічних факторів – дія високої та низької температури,
  - вплив іонізуючого та інших видів випромінювань,
  - вплив високого та низького атмосферного тиску,
  - вплив електромагнітних хвиль;
- хімічні (кислоти, луги, фармацевтичні препарати, отрути, наркотики, алкоголь тощо);
- біологічні (паразити, а також мікроби – бактерії, віруси, пріони, найпростіші, гриби);
- психосоціальні.

Патогенна дія термічних факторів

Патогенна дія термічних факторів буває:

- загальна:

- висока температура – *гіпертермія* (перегрівання) у випадках:

а) зменшення тепловіддачі;

б) збільшення теплопродукції;

в) поглинання тепла ззовні, підвищення вологості атмосферного повітря (при підвищенні температури повітря до 33°С стає неефективною тепловіддача шляхом проведення та випромінювання, а при підвищеній вологості – шляхом випаровування);

- низька температура – *гіпотермія* (охолодження) у випадках:

а) збільшення тепловіддачі;

б) зменшення теплопродукції;

- місцева:

- висока температура – *опіки* (умовно місцева дія, бо можливі ускладнення носять системний характер);
- низька температура – *відмороження*.

Дія високої температури: загальна

Основу **гіпертермії** як наслідку загальної дії високої температури складає дисбаланс у динамічній системі теплорегуляції з затримкою тепла. Розвитку цього стану сприяють щільний одяг, надмірна підшкірна клітковина, інтенсивна фізична робота, прийом деяких ліків (роз'єднувачі окиснення та фосфорилювання, симпатоміметики, М-холіноблокатори, блокатори допамінових рецепторів), а також органічні ураження ЦНС (структур гіпоталамічного терморегуляторного центру, спинного мозку на рівні Th_6 та нижче), первинні порушення водно-сольового обміну, деякі спадкові хвороби.

Гіпертермія буває:

- *помірна* (до 38°С);
- *середньої тяжкості* (38-40 °С);
- *тяжка* (більше 40 °С).

Розвиток гіпертермії має певну послідовність. Так, у ***стадії компенсації*** спостерігається збереження нормальної температури тіла завдяки посиленню механізмів тепловіддачі. Має місце розширення шкірних судин, посилення

потовиділення, почастішання дихання. Подальше виснаження механізмів терморегуляції при температурі вище за 40°С призводить до початку ***стадії декомпенсації*** з різкими розладами ЦНС, прискореним поверхневим диханням, підвищеною частотою серцевих скорочень (до 140 ударів в хвилину). Посилене потовиділення призводить до порушень водно-електролітного обміну та збільшення гематокриту, що підвищує навантаження на систему кровообігу. Наростання цих ланок патогенезу призводить до порушень свідомості, розвитку судом, зниження рефлекторної діяльності, у подальшому – припинення діяльності центрів регуляції життєво важливих функцій у довгастому мозку, що призводить до смерті.

Виділяють наступні клініко-патофізіологічні ***форми*** гіпертермії:

1. Тепловий удар виникає в результаті тривалого перегрівання із підвищенням температури тіла у межах 40-43°С. Характеризується занепокоєнням, відчуттям сильної спеки, блювотою, судомами, втратою свідомості (гіпертермічна кома), а також профузне потіння, передусім, обличчя, та голови в цілому. Ця реакція є компенсаторною, бо завдяки їй відубвається незначне охолодження крові у внутрішньочерепних венозних синусах і прилеглих до них артеріях. Після перенесеного теплового удару порушення функцій ЦНС можуть зберігатися протягом тривалого часу.

2. Сонячний удар виникає через вплив сонячних променів на поверхню голови. Спостерігаються загальне збудження, психічні та нервові розлади, інтенсивні головні болі, дратівливість. В оболонках і тканинах головного мозку розвивається гіперемія, можливі петехіальні крововиливи.

3. Теплові судоми виникають при інтенсивній фізичній роботі в умовах підвищеної зовнішньої температури та є наслідком надзвичайно інтенсивного потовиділення – компенсаторна реакція, яка згодом набуває патологічного характеру: втрачається багато води та електролітів, що компенсується лише за рахунок води та призводить до зменшення осмотичного тиску позаклітинної рідини, зменшення внутрішньоклітинної концентрації іонів калію у збудливих клітинах і, як наслідок, падіння мембранного потенціалу та зростання

збудливості. Характеризуються болісними спастичними скороченнями м'язів (переважно тих, які брали участь у виконанні роботи).

4. Тепловий колапс відбувається при підвищенні температури тіла більше 39°С в умовах різкої зміни гемодинаміки (наприклад, при перерозподілі крові при переході тіла з горизонтального у вертикальне положення). Характеризується різким падінням артеріального тиску та, як наслідок, слабкістю, нудотою, втратою свідомості.

5. Теплове виснаження розвивається при інтенсивній фізичній роботі в умовах як високої зовнішньої температури, так і вологості повітря. Характеризується спрагою, втомою, нудотою, запамороченням, гострими психічними розладами, наприклад – делірієм. В основі лежить поєднання розладів кровообігу (за принципом теплового колапсу) та порушення водно-сольового обміну (за принципом теплових судом).

6. Злоякісна гіпертермія – спадковий синдром, у основі якого лежить порушення транспорту іонів кальцію через відповідні канали мембран саркоплазматичного ретикулума (СПР) скелетних м'язів. Під дією провокуючих факторів (наприклад, міорелаксантів) може відбуватися різке масивне вивільнення іонів кальцію із СПР до саркоплазми, що призводить до генералізованих скорочень мускулатури, під час яких надзвичайно швидко зростає теплоутворення.

Дія високої температури: місцева

Опік – результат місцевого впливу високої температури. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед усіх видів травм опіки посідають третє місце за частотою.

Причинами опіків є результат дії на шкіру, слизові оболонки чи дихальні шляхи окропу, пару, полум'я, розпечених предметів, агресивних хімічних сполук.

Залежно від глибини ушкодження розрізняють наступні ***ступені*** опіків:

- І ступінь – еритема, набряк, ураження в межах епідермісу.

- II ступінь – відшарування епідермісу з утворенням заповнених прозорою рідиною пухирів.
- III ступінь – ураження дерми:

  - IIIА ступінь – із частковим збереженням епітеліальних елементів шкіри;

  - IIIБ ступінь – із повним ураженням епітеліальних елементів шкіри.
- IV ступінь – ураження шкіри з підлеглими тканинами (клітковина, фасція тощо) до обвуглювання.

У прогностичному плані за можливістю самостійного повноцінного загоєння всі опіки ділять на *поверхневі* (I – IIIА ступені) та *глибокі* (IIIБ – IV ступені). Це зумовлено тим, що при пошкодженні ступеня IIIА ще частково збережений паростковий шар шкіри, неушкодженими залишаються також епітеліальні придатки шкіри.

Локально у місці опіку спостерігаються:

- ушкодження клітин, вивільнення їх вмісту, накопичення продуктів розпаду, розвиток запалення та набряку;
- пряме ушкодження нервів або їх подразнення ексудатом чи продуктами розпаду, медіаторами запалення;
- порушення бар'єрної функції шкіри;
- пригнічення термоізоляційних властивостей шкіри.

Загалом ці процеси сприяють розвитку запалення, некрозу, болю та приєднанню інфекції.

Опіки значної площі та ступеня тяжкості призводять до виражених загальних порушень – **опікової хвороби**. У її перебігу виділяють чотири послідовні стадії:

1. Опіковий шок є гострим станом, який зазвичай триває протягом 2-3 днів. Провідну роль у його патогенезі грає больова аферентація великої інтенсивності, а також початок потрапляння у системний кровообіг денатурованих білків і токсичних метаболітів. Підвищення проникності мікросудин опікової ділянки призводить до гіповолемії, гіпопротеїнемії та

підвищення в'язкості крові. Зростаюча судинна проникність і зменшення швидкості кровотоку в мікросудинах призводять до зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і появи головних характерних і достовірних симптомів опікового шоку – *гемоконцентрації та олігурії аж до анурії.*

При цьому вихід плазми з судинного русла відбувається в усіх органах і тканинах, а резорбція майже відсутня, що призводить до системних розладів. Наприклад, збільшення проникності судин у малому колі кровообігу призводить до порушення газообміну в легенях – *респіраторна* гіпоксія. Зниженням ОЦК обумовлена *циркуляторна* гіпоксія. Зниження концентрації ферментів у результаті перенасичення плазмою тканин посилює *тканинну* гіпоксію. Таким чином, при опіковому шоці мають місце відразу декілька видів гіпоксії, до чого є особливо чутливими головний мозок і нирки.

Крім того, гемоконцентрація є фактором ризику тромбозів і емболій.

На відміну від багатьох інших видів шоку, зниження артеріального тиску не може вважатися адекватним критерієм тяжкості опікового шоку. *Опіковий шок може розвиватися при нормальному, підвищеному або зниженому артеріальному тиску*, що відрізняє його від інших видів шоку (*практичне заняття №29*).

2. Гостра опікова токсемія. При сприятливому перебігу опікового шоку й адекватному його лікуванні протягом перших 3-4 діб гемодинаміка нормалізується, а втрата плазми змінюється всмоктуванням рідини з тканин, що призводить до поліурії.

Нормалізація всмоктування рідини з тканин призводить до того, що в системний кровообіг потрапляють продукти розпаду, ендотоксини та деривати білкового обміну, що веде до *генералізації токсемії.* Інтоксикація призводить до гіпертермії, анемії, гіпо-, диспротеїнемії, метаболічного ацидозу.

3. Септикотоксемія. Вхідними воротами для *інфекції* служить опікова поверхня. Додатковим джерелом інфекції є вміст кишечника через порушення бар'єрної функції кишкової стінки при шоці. Інтоксикація, що почалася в

попередній фазі, триває, при цьому через відторгнення струпа знову відбувається втрата плазми та приєднуються інфекційні ускладнення аж до септикопіємії та сепсису.

Можливий розвиток кахексії – добова втрата білка з урахуванням гнійного ексудату може досягати 200 грамів у важких хворих, маса тіла зменшується на 20-40%. Гіпопротеїнемія супроводжується зниженням імунологічної реактивності, приєднанням вторинної інфекції (у тому числі опортуністичної), сповільнюються процеси репарації. Ці процеси іменуються *опіковим виснаженням*, для якого також характерні деструктивні зміни травного тракту (ерозії та виразки, що призводять до кровотечі), печінки та інших органів. Рана зливається з навколишніми пролежнями, набуваючи гігантських розмірів – рана «з'їдає» хворого.

4. Фаза реконвалесценції – період відновлення загальних і місцевих змін. Некротичні тканини відторгаються, розвиваються грануляції, рубцювання та епітелізація. Проте частіше про повноцінне повернення до звичного життя не йдеться – *на все життя зберігаються стійкі зміни функцій печінки, нирок, рубцеві контрактури.*

Дія низької температури: загальна

Гіпотермія – порушення теплового балансу, що супроводжується зниженням температури тіла. Воно може виникнути в результаті підвищення тепловіддачі при зниженні температури навколишнього середовища, зниження теплопродукції або поєднання цих факторів.

Гіпотермія може виникнути при тривалому перебуванні в середовищі, температура якої нижча за температуру тіла на 15°С, особливо при перебуванні у воді.

Гіпотермія буває:

- *помірна* (35–32°С) – адинамічна форма переохолодження;
- *середньої тяжкості* (32–28 °С) – ступорозна форма переохолодження;

- *тяжка* (менше 28 °С) – судомна форма переохолодження.

Існують два послідовних періоди гіпотермії. У ***стадію компенсації*** спостерігається активація адаптивних механізмів терморегуляції. Температурні рецептори шкіри сприймають холодові роздратування та посилають імпульс до центру терморегуляції, а також у вищі відділи ЦНС. Звідси руховими нервами надходять сигнали до скелетних м'язів – розвивається терморегуляторний тонус і тремтіння. У мозковому шарі надниркових залоз починає синтезуватися адреналін, що призводить до звуження периферичних судин і розпаду глікогену в печінці та м'язах. Глюкокортикоїди кори надниркових залоз стимулюють глюконеогенез для покриття зростаючих енергетичних потреб. Тиреоїдні гормони підвищують обмін речовин, роз'єднують окиснення і фосфорилювання, що призводить до підвищення теплопродукції.

Однак із часом зазначені компенсаторні механізми виснажуються, температура тіла знижується – настає ***стадія декомпенсації***. Порушення дихання та кровообігу призводять до наростання гіпоксії, порушення функції ЦНС аж до розвитку гіпотермічної коми.

При цьому в стані гіпотермії організм стає менш чутливим до різноманітних патогенних впливів зовнішнього середовища, на чому ґрунтується застосування ***штучної гіпотермії*** з лікувальною метою (при операціях на серці і великих судинах).

Дія низької температури: місцева

Відмороження – це місцева термічна травма, зумовлена дією низьких температур. Зазвичай локалізацією є кінцівки, переважно – пальці стоп.

У залежності від глибини ураження виділяють наступні *ступені*:

- І ступінь – місцеві розлади кровообігу.

- II ступінь – некроз поверхневих ділянок шкіри з утворенням пухирів із прозорою рідиною.
- III ступінь – некроз усієї товщі шкіри разом із ростовим шаром.
- IV ступінь – ураження шкіри з підлеглими тканинами.

У *патогенезі* відмороження суттєву роль відіграють:

- місцеві розлади кровообігу в послідовності: первинна ішемія (короткочасний рефлекторний спазм артеріол) – реактивна артеріальна гіперемія (нейропаралітичний і міопаралітичний механізми) – вторинна ішемія (дефіцит аденозинтрифосфату (АТФ) у гладеньких міоцитах артеріол призводить до їхньої контрактури) – ішемічний стаз (повне припинення кровообігу в тканинах);
- ушкодження клітин і некроз – наслідок як розладів місцевої гемодинаміки, так і суто механічного пошкодження кристалами льоду або іншими кристалізованими через низьку температуру речовинами;
- ушкодження нервів – спочатку падіння чутливості, анестезії та парестезії через спазм *vasa neurorum* (дореактивний період), згодом – сильний пекучий біль після відновлення нервової чутливості (реактивний період).

У клінічній практиці потрібно не менше 5-7 діб для того, щоб визначити межі протяжності і ступінь відмороження.

Озноблення – хронічне відмороження I ступеню, що виникає при повторному багаторазовому впливі низьких температур. Найчастіша локалізація – шкіра відкритих частин тіла (особливо кистей рук).

Контактні відмороження – відмороження, які розвиваються при зіткненні пальців рук, язика, губ і інших частин тіла з різко охолодженими предметами.

Патогенна дія барофакторів

Дія зниженого барометричного тиску

Дію низького атмосферного тиску людина відчуває *на великих висотах*. Патологічні зміни при цьому зумовлені екзогенною гіпоксією (зниження парціального тиску кисню у повітрі) та декомпресією (безпосереднє зниження атмосферного тиску). При зниженні атмосферного тиску розширюються гази, що знаходяться у внутрішніх середовищах організму. У зв'язку з цим при зниженні атмосферного тиску можуть розвиватися:

- висотний метеоризм;
- біль у порожнині середнього вуха та черепних пазухах;
- носові кровотечі;
- висотні болі у кістках, суглобах і м'язах;
- тканинна емфізема;
- вибухова декомпресія під час швидкого перепаду атмосферного тиску – спостерігаються баротравми легенів (розрив альвеол і легеневих судин, що призводить до розвитку газової емболії), серця та великих судин.

Гірська хвороба виникає при підніманні неадаптованого організму в гори внаслідок гіпоксії (у перші дні – підгострої, згодом – хронічної), декомпресії, сонячної та космічної радіації, зниження зовнішньої температури, сухості повітря.

Висотна хвороба розвивається під час висотних польотів або у апаратах з кабіною відкритого типу, або через розгерметизації кабін закритого типу внаслідок гострої або блискавичної гіпоксії.

Дія підвищеного барометричного тиску

Дію високого атмосферного тиску людина відчуває при зануренні *глибоко під воду*, що супроводжується стисненням газів і збільшенням розчинення газів у рідинах – сатурацією.

У основі лежить дія надлишку розчинених у рідинах і тканинах газів – передусім, азоту, кисню, вуглекислого газу. Високі концентрації азоту починають виявляти наркотичну дію, аналогічну дії N_2O. Надлишок кисню призводить до гіпероксії, яка у деяких випадках може мати патогенну дію. Підвищення парціального тиску вуглекислого газу веде до наростання гіперкапнії, що є небезпечним для організму.

Декомпресійна хвороба – хвороба, яка виникає через швидкий перехід організму з середовища з більшим барометричним тиском в умови меншого тиску:

- кесонна форма (від високого тиску до нормального) зустрічається при:
  а) швидкому підніманні з глибини на поверхню – декомпресійна хвороба водолазів;
  б) виході робочих із кесонів – кесонна хвороба;
- висотна форма (від нормального до зниженого барометричного тиску) – описана вище.

Сутність патології полягає у *десатурації* – переході газів крові та тканин з розчиненого стану у вільний газоподібний через швидке зменшення барометричного тиску.

Газові зародки є первинними центрами утворення бульбашок та являють собою газові мікровключення, що з'являються в турбулентних зонах течії крові. Бульбашки бувають:

- позасудинні – здатні здавлювати оточуючі тканини, деформувати їх, руйнувати клітини;
- внутрішньосудинні – здатні зростати шляхом злиття і формуватися в газові емболи, можуть обволокуватися шаром білкових молекул.

1.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Визначення патофізіології, її предмет. Зв'язок патофізіології з іншими медичними галузями. Розділи патофізіології

2. Опис методів патофізіології як науки.

3. Визначення патологічної реакції, патологічного процесу та патологічного стану, їх приклади. Типовий патологічний процес.

4. Хвороба, періоди хвороби. Міжнародна класифікація хвороб.

5. Стадії вмирання організму. Визначення реанімації.

6. Види причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі. Патогенетична терапія.

7. Патогенні фактори зовнішнього середовища (класифікація). Вплив температурних і барофакторів на організм.

8. Патофізіологія опікової хвороби. Патогенез декомпресійної, гірської та висотної хвороб. Допомога постраждалим.

9. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Основні напрями вчення про хворобу: гуморальний, солідарний, целюлярний. Розвиток напрямів на сучасному етапі. Причинно-наслідкові зв'язки, їх варіанти та "circulus vitosus". Поняття про основну ланку патогенезу.

1.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

2. Сукупність стійких патологічних змін у організмі з біологічно негативними наслідками для організму як результат розвитку патологічного процесу – це патологічний…

5. Клінічний прояв хвороби.

6. Наука про найбільш загальні закономірності виникнення, розвитку та завершення хвороб і патологічних процесів.

10. Який удар виникає через вплив сонячних променів на поверхню голови?

11. Короткочасна незвична реакція організму на будь-який вплив, яка виходить за межі норми реагування, властивої даному організму – це патологічна…

12. Патологічний наслідок зниження атмосферного тиску.

13. Який удар виникає в результаті тривалого перегрівання із підвищенням температури тіла?

15. Порушення теплового балансу, що супроводжується зниженням температури тіла.

16. Комплекс заходів, спрямованих на відновлення різко порушених або втрачених життєво-важливих функцій організму.

17. Вчення про хворобу.

18. Наука, яка вивчає ознаки та симптоми захворювань.

21. Динамічна інтеграція патологічних процесів і вимушена нестійка форма життєдіяльності організму за неузгодженості між реалізованою адаптивною програмою та конкретною ситуацією.

24. Місцева термічна травма, зумовлена дією низьких температур.

26. Яка хвороба виникає при підніманні неадаптованого організму високо в гори?

За вертикаллю:

1. Який газ, що надлишково розчиняється у крові під час дії високого атмосферного тиску, має токсичну та наркотичноподібну дію?

3. Сукупність симптомів, об'єднаних загальним патогенезом.

4. Порушення теплового балансу, що супроводжується підвищенням температури тіла.

7. Основний метод патофізіології.

8. Сукупність умов і причин виникнення хвороб (також – наука, що вивчає їх).

9. Сукупність усіх механізмів розвитку хвороби чи патологічного стану (також – наука, що вивчає їх).

14. Перша стадія опікової хвороби – це опіковий…

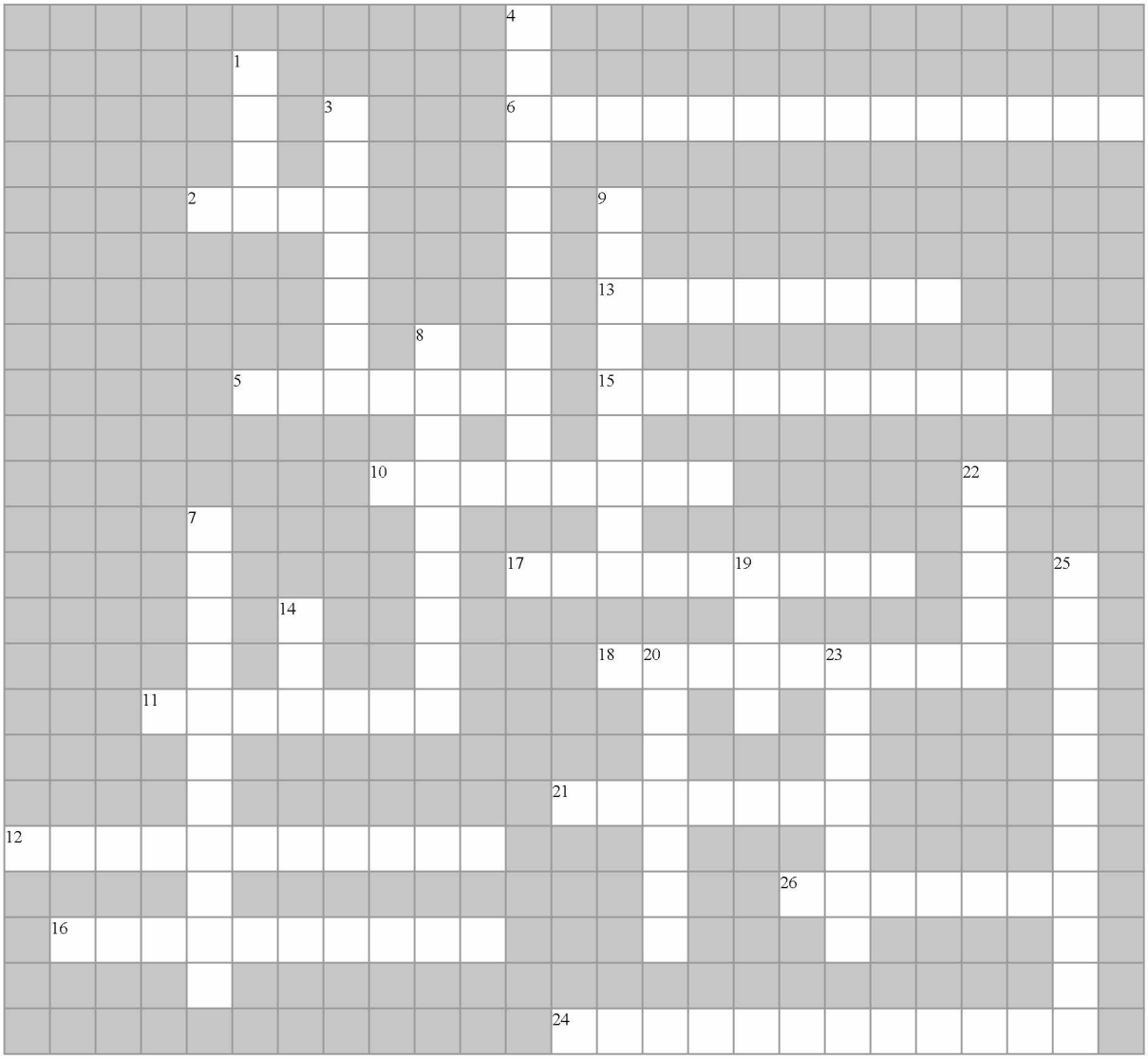
19. Пошкодження цілісності тканин як результат місцевого впливу високої температури

20. Патологічна дія зміни атмосферного тиску може призводити розриву альвеол і, як наслідок, газової…

22. Ступінь опіку, при якій має місце відшарування епідермісу з утворенням заповнених серозною рідиною пухирів.

23. Комплекс заходів, спрямованих на переривання ланцюга причинно-наслідкових відносин між різними структурними, метаболічними і функціональними порушеннями шляхом усунення основної ланки патогенезу – це патогенетична…

25. Перехід газів крові та тканин з розчиненого стану у вільний газоподібний через швидке зменшення барометричного тиску.



II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. На щурі моделювали опіки. Збільшилось утворення гістаміну, серотоніну, кінінів, оксиду азоту. Який тип причинно-наслідкових відносин у патогенезі єднає ці зміни з розвитком артеріальної гіперемії та підвищення проникності судин?

A. «Пряма лінія»

B. *Circulus vitiosus*

C. Конвергенція

D. Саногенез

E. Дивергенція

2. У водолаза, що проводив роботи на великій глибині, при швидкому поверненні його в умови нормального атмосферного тиску з'явився біль у суглобах, свербіж шкіри, порушення зору, непритомність. Як називається описане явище ?

A. Баротравма

B. Стан невагомості

C. Хвороба декомпресії

D. Синдром вибухової декомпресії

E. Гіпероксія

3. При підйомі в гори на висоті 5 000 м в учасників альпіністської групи з'явилися скарги на задишку, прискорене серцебиття, головний біль, запаморочення, шум у вухах. Який патологічний фактор викликав зазначені явища?

A. Гіпоксемія

B. Гіпокаліемія

C. Збільшення кисневої ємності крові

D. Лактацидемія

E. Гіпотермія

4. У альпініста 24 років на висоті 5 100 м над рівнем моря вперше під час сну змінився характер дихання: після декількох глибоких дихальних рухів настає зупинка дихання, за якої знову виникають глибокі дихальні рухи тощо. Яка найбільш імовірна причина зміни дихання?

A. Зниження температури повітря
B. Зниження парціального тиску CO_2 у крові
C. Зниження парціального тиску O_2 у повітрі
D. Збільшення швидкості кровотоку
E. Підвищення кисневої ємності крові

5. Після вимушеного швидкого підняття водолаза з глибини на поверхню у нього з'явилися ознаки кесонної хвороби – біль у суглобах, свербіж шкіри, мерехтіння в очах, затьмарення свідомості. Яким видом емболії вони були зумовлені?

A. Газовою
B. Повітряною
C. Жировою
D. Тканинною
E. Тромбоемболією

6. Після занурення водолаза на глибину 55 метрів у нього з'явилися симптоми порушення функцій центральної нервової системи – збудження, ейфорія, ослаблення уваги, професійні помилки. Ці симптоми пов'язані з токсичною дією на нейрони:

A. Азоту
B. Кисню
C. Вуглекислого газу
D. Аміаку
E. Лактату

7. У пілота на висоті 14 км виникла аварійна розгерметизація кабіни. Який з видів емболії в нього розвився?

A. Газова
B. Тканинна
C. Тромбоемболія
D. Повітряна
E. Жирова

8. При аварійному підйомі з глибини у водолаза розвинулися судоми із втратою свідомості. Який патогенетичний механізм є основним у розвитку цих порушень?

A. Газова емболія
B. Гіпоксія
C. Токсична дія кисню
D. Токсична дія азоту
E. Токсична дія CO_2

9. При розвитку гірської хвороби послідовно розвиваються перераховані нижче зміни показників стану життєвих функцій організму. Яке з них носить власне патологічний характер?

A. Збільшення частоти дихання
B. Збільшення глибини дихання
C. Збільшення частоти пульсу
D. Гіпоксемія
E. Гіподинамія й апатія

10. У альпініста під час сходження на висоті 6 000 м над рівнем моря виникла ейфорія, неадекватна оцінка ситуації, спостерігалися галюцинації. Яка головна причина розвитку цих ознак гірської хвороби?

A. Фізичне перенапруження

B. Зниження парціального тиску кисню в повітрі
C. Зниження атмосферного тиску
D. Сніжна офтальмія
E. Розширення повітря у лобових пазухах

III. Намалюйте змістовні, вичерпні та лаконічні блок-схеми:

1. Шляхи тепловіддачі та теплопродукції в нормі та при патології.

2. Патогенез декомпресійної хвороби.

1.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант – вкажіть щонайменше 4 хвороби, 3 патологічні стани, 2 патологічні процеси та 1 патологічну реакцію з певної клінічної галузі медицини:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	2	Патогенна дія іонізуючого випромінювання

2.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Радіоактивні ізотопи можуть потрапляти до організму разом з їжею або водою, через повітря, після чого стрімко поширюються по всьому організмові. Опромінення клітин тіла, що відбувається, призводить до цілої низки як миттєвих, так і далеко віддалених наслідків. Ця тема є вкрай актуальною для нашої країни у зв'язку з аварією на Чорнобильській атомній електростанції (Київська область, 1986 рік), коли внаслідок радіаційного забруднення значної частини континентальної Європи загинуло до чотирьох тисяч людей, а ще сотні тисяч захворіли на патології внутрішніх органів, переважно – онкологічні. Наслідки тієї аварії ми відчуваємо й нині, а поруч з нами й досі по всьому світі маються безліч джерел іонізуючого випромінювання. Тому знання патогенезу впливу цього фактору зовнішнього середовища є надзвичайно важливим.

2.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патогенну дію іонізуючого випромінювання на організм, охарактеризувати місцеві та загальні прояви радіаційного ушкодження, головні механізми їх розвитку.

2.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ: Вміти:

- Інтерпретувати поняття «іонізуюче випромінювання», «вільні радикали», «перекисне окислення ліпідів», «радіоліз води», «променева хвороба».
- Пояснювати механізм місцевих та загальних реакцій, які виникають при опроміненні.

- Виявляти основні прояви променевого ураження, пояснювати механізм місцевої та загальної дії іонізуючої радіації на організм.
- Характеризувати патогенетичні механізми променевої хвороби.

2.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Іонізуюче випромінювання – вид променевої енергії, яка здатна викликати іонізацію атомів і молекул при проходженні через середовище. До іонізуючого випромінювання відносять:

- промені високої енергії (рентгенівські та γ-промені);
- радіонукліди (ά- і β-частки, протони, нейтрони, мезони).

Опромінення організму може бути:

- зовнішнім – радіоактивні часточки діють ззовні;
- внутрішнім – радіоактивні часточки потрапляють всередину організму (при акті дихання, споживанні їжі чи води).

Найвищу радіочутливість за ***правилом Бергоньє–Трибондо*** мають ті тканини, у яких процеси поділу клітин є найбільш інтенсивними (тимус, статеві залози, кровотворна та лімфоїдна тканини, у меншій мірі – ендотелій судин і епітеліальна тканина). Відносно радіорезистентними є хрящова, кісткова, м'язова та нервова тканини (нейрони гинуть тільки при дії на них великих доз радіації – інтерфазна загибель).

Дозиметрія – це вимір дози або її потужності:

- *Експозиційна доза (Х)* – кількісна характеристика поля джерела іонізуючого випромінювання (гамма або рентгенівського), що характеризує величину іонізації сухого повітря при діючому атмосферному тиску.
- *Еквівалентна доза (Н)* – міра вираженості ефекту опромінення.
- *Ефективна доза (Е)* – величина впливу іонізуючого випромінювання, яка застосовується як міра ризику виникнення віддалених наслідків опромінення організму людини й окремих його органів з урахуванням їх

радіочутливості та є сумою множень еквівалентних доз в тканинах і органах тіла на відповідні вагові коефіцієнти.

Прямий патогенний вплив іонізуючого випромінювання: іонізація, розрив найменш міцних зв'язків високомолекулярних сполук. Вторинно відбувається пошкодження молекул білків, ліпідів, нуклеїнових кислот і їхніх комплексів.

З усіх радіохімічних реакцій найбільше значення має ***радіоліз води***, продуктами якого є вільні радикали. ***Вільні радикали*** – молекулярні частинки, що мають непарний електрон на зовнішній орбіталі та тому володіють високою окисною активністю.

Іонізуюче випромінювання здійснює іонізацію молекул води та їхнє збудження. Вибиті електрони після сповільнення приєднуються до іонізованих випромінюванням молекул води з утворенням збудженої молекули або сольватуються й потім взаємодіють із водою з утворенням атомарного водню. Вторинні реакції іонів і збуджених молекул води призводять до утворення радикалів $H^{\cdot}$ і $OH^{\cdot}$, а в місцях високої концентрації радикалів відбувається їхня рекомбінація – взаємодія між собою. Можлива також реакція незмінених молекул води зі збудженими молекулами води, утворення атомарного кисню $O^{\cdot}$. Продукти радіолізу води здатні викликати реакцію окислення за будь-якими хімічними зв'язками.

Опосередкований патогенний вплив іонізуючого випромінювання: ушкодження клітинних структур вільними радикалами та перекисами. Руйнуються мембранні структури клітин і органел (передусім, мітохондрій, що призводить до енергетичного дефіциту, та лізосом, що призводить до ферментативного перетравлення інших структур клітин), пошкоджується структура ДНК, будова пуринових і піримідинових основ і активність ферментів, що до того ж призводить до утворення вторинних радіотоксинів – утворюються порочні кола патогенезу.

Сукупність подібних змін у деяких випадках призводить до поломок генетичного апарату – генних, хромосомних і геномних мутацій. Знижується імунна реактивність (сприяє приєднанню інфекцій), вражається система крові (спустошення кісткового мозку, еритропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, дефіцит гранулоцитів).

У відповідь на вплив радіації в організмі виникають адаптивні реакції, серед яких активація антиоксидантної системи та підвищення експресії ферментів репарації ДНК.

Гостра променева хвороба розвивається при зовнішньому гамма- і гамма-нейтронному опроміненні в дозі, що перевищує 1 Гр, отриманої одномоментно або протягом короткого проміжку часу (від 3 до 10 діб), а також при надходженні всередину радіонуклідів, що створюють адекватну поглинену дозу.

Може розвиватися в одній із *форм* у залежності від поглиненої дози загального опромінення:

1. Кістковомозкова форма (0,8 –10 Гр), тривалість – 2-3 місяці. У цій формі виділяють 4 ступені важкості в залежності від отриманої дози випромінення:

- I – легка ступінь: 0,8-2 Гр;
- II – середня ступінь: 2-4 Гр;
- III – тяжка ступінь: 4-6 Гр;
- IV – дуже тяжка ступінь: 6-10 Гр;

Складається з 4 клінічних періодів:

- *Період первинних реакцій* (1-2 доби): збудження, головний біль, лабільність артеріального тиску та ЧСС, порушення вісцеральних функцій (реакції нервових і гуморальних механізмів на опромінення).
- *Період уявного благополуччя* (від декількох днів до декількох тижнів): відновлюються вісцеральні функції, зникають первинні реакції на опромінення, людина відчуває себе відносно здоровою. Проте стрімко прогресують лейкопенія та лімфопенія.

- *Період розгорнутих клінічних проявів* складається з наступних синдромів:
  - Гематологічний синдром через ураження червоного кісткового мозку та загибелі зрілих клітин крові. Панцитопенія розвивається у послідовності: лейкопенія – тромбоцитопенія – еритропенія.
  - Геморагічний синдром через тромбоцитопенію, ушкодження ендотелію судин і порушення зсідання крові. Крововиливи мають як петехіальний, так і масивний характер.
  - Аутоїмунні процеси – викликані накопиченням радіаційних аутоантигенів (змінених під дією випромінювання власних молекул – передусім, білків).
  - Ентеропатія через десквамацію кишкового епітелію та порушення бар'єрної функції кишечника, супроводжується проносами, проривом кишкової стінки з розвитком перитоніту, кровотечами.
  - Інфекційні ускладнення внаслідок пошкодження зовнішніх і внутрішніх бар'єрів організму, лімфо- та нейтропенії.
  - «Синдром епіляції» – випадіння волосся.
- *Завершальний період*: смерть або одужання, яке починається з нормалізації картини крові, проте протягом тривалого часу зберігається астенія, нестійкість гемопоезу та дефіцит імунітету.

2. Кишкова форма (10 – 20 Гр), тривалість – 3-5 днів. Характеризується масовою інтерфазною загибеллю клітин кишкового епітелію, порушенням його бар'єрної і моторної функцій. Спостерігаються блювання, біль у кишках, можливий розвиток паралітичної кишкової непрохідності, перитоніту.

3. Токсемічна форма (20 – 80 Гр) супроводжується вираженою інтоксикацією продуктами життєдіяльності кишкових бактерій і токсичними метаболітами радіолізу.

4. Церебральна форма (80 – 200 Гр) через загибель нейронів. Порушення ЦНС мають незворотній характер, призводять до розвитку судомно-паралітичного синдрому.

5. Миттєва смерть (вище 200 Гр) – «смерть під променем».

Хронічна променева хвороба є результатом повторних опромінень невеликими дозами. Розрізняють три ступеня тяжкості:

I. Спостерігаються зворотні функціональні розлади найбільш чутливих систем, лейкопенія, тромбоцитопенія.

II. Розвиваються неврологічний дефіцит, геморагічний синдром, імунодефіцит, стійка лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія.

III. Спостерігаються глибокі незворотні дистрофічні зміни в органах.

При цьому малі дози випромінювання, що не призводять до розвитку негайної патології (зокрема, променевої хвороби чи променевих опіків), можуть викликати патологічні зміни в організмі у віддалені терміни, зокрема, підвищувати частоту новоутворень (*канцерогенний ефект*) та викликати мутації в статевих клітинах (*генетичний ефект*) – такі ефекти називаються ***стохастичними***, для них відсутній дозовий поріг.

2.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ

1. Які види іонізуючого випромінювання можуть діяти патогенно на організм? Назвіть основні поняття дозиметрії, визначення видів доз опромінювання.

2. У чому полягає патогенез загальної та місцевої дії іонізуючого випромінювання на організм?

3. У чому сутність прямої та непрямої ушкоджувальної дії іонізуючої радіації на клітини?

4. Від чого залежить радіочутливість тканин до дії іонізуючої радіації? Наведіть приклади.

5. Назвіть форми та стадії гострої променевої хвороби. Дайте їм вичерпну характеристику.

6. Які існують віддалені наслідки дії іонізуючої радіації?

7. Дайте характеристику хронічній променевій хворобі.

8. Що таке стохастичні ефекти?

9. Які люди входять до групи ризику за впливом іонізуючого випромінювання?

10. Перелічіть основні синдроми, що мають місце при променевій хворобі.

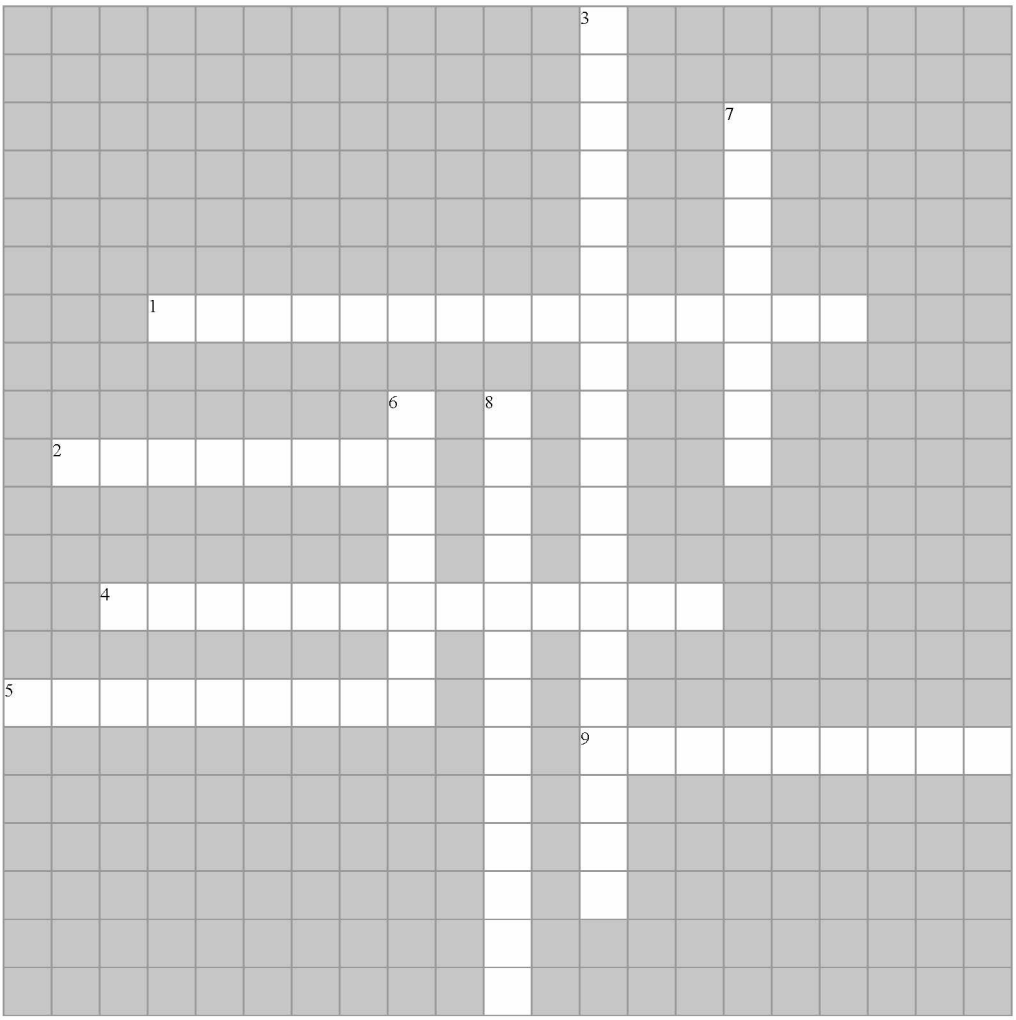
11. Обґрунтуйте патогенетичну терапію променевої хвороби.

12. Використання іонізуючого випромінювання для лікування онкологічних хворих.

13. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Штучна гіпотермія, її використання в медицині. Патогенна дія електричного струму.

2.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:





За горизонталлю:

1. Речовини, дія яких знижує уражаючу дію іонізуючого випромінювання.

2. Частинки, що мають непарний електрон на зовнішній орбіталі та володіють високою окисної активністю – це вільні…

4. Який ефект біологічної дії іонізуючого випромінювання поясняє підвищення частоти новоутворень?

5. Хвороба, яка розвивається при зовнішньому гамма- і гамма-нейтронному опроміненні в великих дозах.

9. Утворення електрично заряджених частинок (у тому числі під дією іонізуючого випромінювання).

За вертикаллю:

3. Здатність організму, окремих тканин або клітин витримувати високі дози іонізуючого випромінювання, не втрачаючи життєздатності.

6. Яка форма гострої променевої хвороби матиме місце у пацієнта з дозою опромінення 16 Гр?

7. Розкладання хімічних сполук (передусім, води) під дією іонізуючого випромінювання.

8. Ушкодження клітинних структур вільними радикалами та перекисами – це … дія іонізуючого випромінювання.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Ліквідатор на Чорнобильскій АЕС зазнав загального опромінення. В якому органі чи в якій тканині найбільш вірогідне виникнення злоякісної пухлини?

A. Шлунок

B. Кровотворна тканина

C. Легені

D. Шкіра

E. Кісткова тканина

2. Хворий страждає на кістково-мозкову форму променевої хвороби. Які ростки кровотворення вражаються при цьому захворюванні?

A. Еритроцитарний
B. Мегакаріоцитарний
C. Гранулоцитарний
D. Агранулоцитарний
E. Усі

3. Аварія на Чорнобильській АЕС призвела до розвитку променевої хвороби у ліквідаторів. Порушення виникають внаслідок первинного радіохімічного впливу іонізуючого опромінення головним чином на молекули:

A. Води
B. Білків
C. Ліпідів
D. Ферментів
E. Вуглеводів

4. У хворого одразу після опромінення (доза – одноразово 80 Гр) розвинулися такі симптоми: колапс, втрата свідомості, анурія, судоми та параліч. Яка форма променевої хвороби діагностована в даному випадку?

A. Кістково-мозкова гостра
B. Токсемічна гостра
C. Шлунково-кишкова гостра
D. Хронічна променева хвороба
E. Церебральна гостра

5. Одним з молекулярних механізмів непрямої дії іонізуючого опромінення є утворення таких радіотоксинів як ліпідні та хінонові. Який механізм впливу радіотоксинів на клітини?

A. Стимуляція окиснення піримідинових основ
B. Пригнічення синтезу нуклеїнових кислот
C. Активація ПОЛ
D. Пригнічення активності антиоксидантної системи
E. Дезамінування пуринових основ

6. У результаті порушення правил техніки безпеки працівник радіологічного відділення обласної лікарні одержав одноразове опромінення. Через 8 днів розвилися виразково-некротичні зміни в порожнині рота. В аналізі крові: Ер-3,2 Т/л, ретікулоцити 0,01%, Hb-60г/л, лейк. 2,3Г/л, тромбоцитів 50 Г/л. Для якого періоду променевої хвороби характерні описані зміни?

A. Періоду первинних реакцій
B. Прихованого періоду
C. Періоду розгорнутих клінічних ознак
D. Періоду удаваного благополуччя
E. Наслідків хвороби

7. Що зумовлює радіорезистентність нервової тканини?

A. Відсутність у нейронів мітотичної активності
B. Високий вміст у ній ліпідів
C. Зниження проникливості для іонізуючого випромінювання плазматичної мембрани нейронів
D. Постійна висока функціональна активність
E. Велика інтенсивність споживання кисню

8. Під час роботи з радіоактивними речовинами співробітник в наслідок аварії отримав дозу загального опромінення 4 Гр. Які зміни в складі крові можна очікувати у хворого через 10 год. після опромінення?

A. Лімфоцитоз
B. Лейкопенію

C. Нейтрофільний лейкоцитоз

D. Агранулоцитоз

E. Нейтропенію

9. У досліді вивчали патогенну дію іонізуючого опромінення. Навіть симптомокомплекс, який не розвивається при опроміненні організму середніми дозами іонізуючої радіації.

A. Геморагічний синдром

B. Грубі структурні зміни і загибель нервових клітин

C. Кишкова аутоінтоксикація

D. Порушення нервово-рефлекторної діяльності

E. Пригнічення гемопоезу

10. Потерпілий під час аварії на підводному атомному човні отримав дозу опромінення 6 Гр. У нього слід очікувати істотних порушень функції і структури клітин:

A. Кісткового мозку

B. Епітелію кишківника

C. Епітелію шкіри

D. Пульпи селезінки

E. Щитоподібної залози

III. Намалюйте змістовні, вичерпні та лаконічні блок-схеми:

1. Види та джерела іонізуючого випромінювання, методи захисту.

2. Патогенез різних форм гострої променевої хвороби.

2.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

ІІІ. Розв'язування ситуаційних задач.

1. У експериментальної тварини після опромінення рентгенівськими променями відзначалися численні крововиливи, зниження вмісту тромбоцитів до 10 х 10^9/л, часу згортання крові до 24 хвилин, уповільнена ретракція згустку. Який патогенез спостережуваних порушень?

_____

_____

_____

_____

2. Ліквідатор наслідків аварії на Чорнобильскій АЕС отримав дозу іонізуючого опромінення 7 Гр. Які зміни лейкоцитарної формули слід очікувати через 10 днів?

3. Робочого АЕС доставили в клініку після одноразового опромінення зі скаргами на слабкість, головний біль, підвищення температури тіла, діарею. В аналізі крові – лейкоцитоз із лімфопенією. Яка стадія променевої хвороби найімовірніша? Які клінічні синдроми наявні у пацієнта? Відповідь обґрунтуйте.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	3	Патологія реактивності. Роль спадковості та конституції у патології

3.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Виникнення та перебіг будь-якого захворювання неодмінно визначаються станом реактивності організму як здатності відповідати змінами життєдіяльності на різноманітні впливи навколишнього середовища. Будь-який патологічний процес в тій чи іншій мірі змінює реактивність організму, а зміна реактивності, яка перевищила фізіологічні межі, може стати основою розвитку захворювання. Розуміння сутності цих процесів є обов'язковим для лікаря будь-якої галузі для кваліфікованого ведення клінічної практики.

3.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: зовнішні і внутрішні бар'єри при впливі на них факторів зовнішнього середовища, сутність процесів реактивності та резистентності, їх біологічне значення; спадкові та вікові особливості у виникненні та перебігу патології.

3.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ: Вміти:

- Визначати поняття реактивності, його види та механізми.
- Охарактеризувати вплив ендогенних факторів на розвиток патологічної реактивності.
- Визначати поняття про бар'єри.
- Розуміти роль спадкових порушень у розвитку хвороб, відрізняти поняття спадкової схильності та власне спадкових хвороб.
- Користуватися класифікаціями спадкових хвороб за різними критеріями, володіти інформацією щодо них.
- Визначати вплив вікових особливостей у розвитку хвороб і патологічних станів.

3.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Реактивність – це властивість організму відповідати зміною життєдіяльності на впливи навколишнього середовища. Вона буває:

I. - ***Видова*** (притаманна *всім особам певного виду*). Зумовлена видовою специфічністю щодо певних станів, захворювань (різні для видів режими харчування, притаманні реакції на зовнішні фактори, специфічні та не характерні для різних біологічних видів хвороби).

- ***Групова*** (притаманна певній *групі осіб*). Зумовлена місцем проживання, кліматичними умовами, характером харчування, генетичними особливостями. Виділяють групи за віком, статтю, груповою належністю крові, регіоном проживання тощо.

- ***Індивідуальна*** (притаманна *конкретній особі*). Зумовлена спадковими та набутими факторами.

II. - ***Неспецифічна (первинна)*** – має в основі генетично запрограмовані відповіді на дії зовнішніх чи внутрішніх факторів.

- ***Специфічна (імунологічна)*** – здатність організму відповідати на дію генетично чужорідних агентів. Забезпечує несприйнятливість до інфекцій, реакції біологічної несумісності тканин і чутливості.

III. - ***Фізіологічна*** – реакція, притаманна здоровому організмові.

- ***Патологічна*** – змінена реактивність при дії патогенних факторів. Існує 4 форми:

- *Гіперергічна* – реакція на подразник, яка є надмірною (такою, що перевищує силу подразника – аутоімунні, алергічні реакції).
- *Гіпоергічна* – недостатня відповідь на подразник (імунодефіцити, імуносупресія).
- *Анергічна* – відсутність реакцій на подразник (арефлексія, ареактивність, патологічна імунологічна толерантність).

- *Дизергія* – неадекватна відповідь на подразник (патологічні рефлекси).

Значення реактивності організму при розвитку патології полягає в:

- Етіологічному аспекті (наприклад, гіперергічна форма реактивності спричиняє алергічні реакції);
- Патогенетичному аспекті (реактивність є основою відтворення компенсаторних і адаптивних механізмів);
- Клінічному аспекті (реактивність впливає на ступінь вираженості клінічних симптомів і проявів захворювання);
- Лікувальному аспекті (реактивність впливає на толерантність і чутливість до лікарських препаратів і процедур).

На реактивність організму впливають:

1. ***Стать.*** Наприклад, жінки краще почуваються під час голодування, крововтрати, гіпоксії, ішемічного прекондиціювання; у той час як чоловіки краще переносять фізичне навантаження, вплив інфекційних агентів.

2. ***Вік.*** У новонароджених недостатньо розвинені нервова, ендокринна, імунна системи, недосконалі тканинні бар'єри. У ранньому дитячому віці має місце низька реактивність, з часом вона зростає та досягає максимуму у дорослих. У літньому віці вона зменшується через зміни в усіх системах організму.

Вкрай важливим є період *внутрішньоутробного розвитку*, на цьому етапі онтогенезу можливі патології, які в залежності від часу поділяються на:

А) гаметопатії – формуються в результаті неповноцінності статевих клітин, утворюється зигота, яка гине або дає початок аномальному плоду.

Б) бластопатії – формуються в перші два тижні розвитку під час дроблення зародка.

В) ембріопатії – формуються з 16 діб до 8-9 тижнів вагітності (з початку диференціювання ембріобласта до завершення закладки органів).

Г) фетопатії – порушення розвитку плоду, які бувають ранніми та пізніми (межа – 7 місяць вагітності). Серед них виділяють внутрішньоутробні вади розвитку, наприклад: *агенезія* (повна відсутність органу), *аплазія та гіпоплазія* (відсутність або значне зменшення органу при наявності його судинної ніжки і нервів), *атрезія* (повна відсутність каналу або природного отвору), *ектопія* (нетипове розташування органу або тканини), *гетеротопія* (переміщення клітин, тканин або частини органу в іншу тканину або орган), *персистування* (збереження ембріональних структур), *стеноз* (звуження просвіту отвору або каналу), *подвоєння/потроєння* (збільшення числа органу або його частини).

Фактори, що сприяють розвитку цих патологій, представлені хімічними (алкоголь, нікотин, деякі ліки, отрути), фізичними (променева енергія) та біологічними (токсоплазми, віруси кору, краснухи та інші) групами причин і звуться *тератогенними*.

3. ***Фактори зовнішнього середовища*** мають опосередкований вплив через діяльніть регуляторних систем. Прикладами є побутові та кліматичні умови, режим і характер харчування.

4. ***Конституція*** – сукупність фізіологічних, морфологічних, біохімічних і психічних особливостей організму, що сформувалася на спадковій основі під дією факторів зовнішнього середовища. Аномальні особливості конституції, що сприяють розвитку певних хвороб, називаються діатезами. Серед них виділяють:

А) Лімфатико-гіпопластичний діатез – гіперплазія тимико-лімфатичного апарату із одночасною гіпоплазією надниркових залоз, хромаффінної тканини, щитоподібної залози, статевих органів, серця, аорти, лабораторно відзначаються нейтропенія та лімфоцитоз. Характерно зниження адаптивних механізмів, схильність до стресів.

Б) Ексудативно-катаральний діатез – лабільність водного обміну, пастозна та пухка шкіра, географічний язик, збільшення периферичних лімфовузлів, схильність до диспепсії. Відзначається надлишок еозинофілів і

Т-хелперів, збільшення продукції інтерлейкінів-5, -10 та експресія на поверхні клітин H_1-гістамінових рецепторів. Це зумовлює схильність до гіперергічних реакцій.

В) Нервово-артритичний діатез – підвищена збудливість та висока лабільність нейровегетативної регуляції, неврівноважений збудливий тип вищой нервової діяльності, висока інтенсивність пуринового обміну. Характерні схильність до розвитку цукрового діабету, мігрені, атеросклерозу, подагри.

Г) спазмофільний діатез – порушення розвитку скелета, підвищення збудливість нервової системи, схильність до раптових судом.

Д) астенічний діатез – характеризується загальною адинамією та лабільністю судинних реакцій.

5. Спадковість. Генетичні фактори визначають особливості організму як такого – і його будову, і фізіологічні процеси. При цьому спадкові патології становлять значний обсяг захворювань і патологічних станів.

Хвороби зі спадковою схильністю – хвороби, для яких спадковість є етіологічним фактором, але для пенетрантності мутованих генів необхідний сприятливий для цього стан організму (наприклад, прояви подагри, цукрового діабету й атеросклероз залежать від особливостей харчування).

Спадкові хвороби – хвороби, етіологічним фактором яких є *мутації* – раптово виникаючі стійкі стрибкоподібні зміни генетичної інформації, не пов'язані з рекомбінацією генетичного матеріалу. За типом вражених клітин мутації ділять на соматичні та статеві, а за рівнем ураження – на:

- *генні* – зміна структури гена або декількох генів, що призводить до зміни структури або кількості білка внаслідок зміни послідовності нуклеотидів у ДНК:
  - *трансзиційні* – зміна нуклеотидної послідовності ДНК, що складається з заміни одного пурину на інший або одного піримідина на інший,
  - *трансверсійні* – заміна пурину на піримідин і навпаки,
  - *інсерційні* – вставка фрагментів ДНК від одного нуклеотиду до цілого

гена,

- *делеція* – втрата сегмента ДНК від одного нуклеотиду до цілого гена;

- *хромосомні* – зміна структури хромосом;
- *геномні* – зміни числа хромосом в геномі.

Речовини, що призводять або можуть призводити до розвитку мутацій, називаються *мутагенами*:

- екзогенні: хімічні (пестициди, уретан, формальдегід, бензол, сполуки ртуті, цитостатики), фізичні (іонізуюча радіація, ультрафіолетові промені), біологічні (деякі мікроби);
- ендогенні (перекиси, вільні радикали).

За кількістю компрометованих генів спадкові хвороби бувають:

- *моногенними* – виникають у результаті формування одного патологічного гена;
- *полігенними* – визначаються не одним, а кількома генами.

За наслідками спадкові хвороби поділяють на:

- *летальні* – зміни в геномі, які викликають загибель індивіду під час внутрішньоутробного розвитку;

- *сублетальні* – призводять до загибелі людини до періоду статевого дозрівання і можливості мати потомство;

- *гіпогенітальні* – поєднуються з безпліддям.

Хромосомні хвороби у клінічному розумінні поділяють на такі, що викликані:

- хромосомними мутаціями (зміною структури хромосом):
  - *транслокація* – обмін ділянками між хромосомами,
  - *дуплікація* – подвоєння ділянки хромосоми.
  - *делеція* – випадіння ділянки хромосоми,

- *інверсія* – поворот ділянки хромосоми на 180°;

- геномними мутаціями (зміною числа хромосом при збереженні нормальної структури хромосом):
  - *поліплоїдія* – кратне збільшення повного набору хромосом,
  - *анеуплоїдія* – зміна числа хромосом в одній або декількох парах, а саме:

а) синдром Патау – трисомія по 13 парі хромосом. Фенотипово – розумова відсталість, мікроцефалія, мікроофтальмія, серединна розщілина верхньої губи («заяча губа») і неба («вовча паща»), аномалії серця, полідактилія;

б) синдром Едвардса – трисомія по 18 парі хромосом. Фенотипово – розумова відсталість, підвищена рухливість пальців, коротка шия, аномалії внутрішніх органів, аномальна стопа;

в) Синдром Дауна – трисомія по 21 парі хромосом. Загальна кількість хромосом становить або 47, або 46 (коли зайва хромосома зливається з якоюсь іншою великою хромосомою – частіше з 15). Фенотипово – розумова відсталість, низький зріст, короткопалі руки і ноги, монголоїдний розріз очей, відкритий рот;

г) Синдром Клайнфельтера – каріотипи 47 ХХУ, 48ХХХУ, 49 ХХХХУ. Фенотипово – зовнішні статеві органи сформовані за чоловічим типом, характерні високий зріст, зниження сперматогенезу, ознаки фемінізації, розумова відсталість. У соматичних клітинах маються тільця Барра у кількості на одну менше, ніж кількість Х-хромосом у каріотипі.

д) Синдром Шерешевського-Тернера – каріотип 45, ХО. Фенотипово – зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом, характерні низький зріст, «шия Сфінкса» (коротка шия з крилоподібними складками), недостатній фізичний і статевий розвиток – яєчники представлені фіброзними тяжами, спостерігається первинна аменорея.

е) інші.

Фенокопії – неспадкові зміни будь-яких ознак організму під впливом навколишнього середовища, що копіює фенотипічні прояви мутацій, яких не

було в генотипі даної особини (наприклад, аномалії у новонародженої дитини через перенесену матір'ю під час вагітності важку вірусну інфекцію).

Резистентність – це стійкість організму до дії патогенних факторів. Вона буває:

I. - пасивна – пов'язана з анатомо-фізіологічними особливостями організму;
- активна – пов'язана з адаптивно-захисними механізмами

II. - первинна (вроджена);
- вторинна (набута).

Реактивність складає основу активної резистентності, аректівність – визначає пасивну резистентність. Разом вони характеризують основні властивості живого організму.

3.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ

1. Визначення реактивності та її види. Резистетність організму. Фактори, що впливають на реактивність і резистентність організму.

2. Спадкові хвороби та хвороби зі спадковою схильністю, їхні відмінності, приклади.

3. Генні, геномні та хромосомні мутації. Мутагени та їхні класифікація.

4. Хромосомоні хвороби, їхні каріотипи та фенотипічні прояви. Фенокопії.

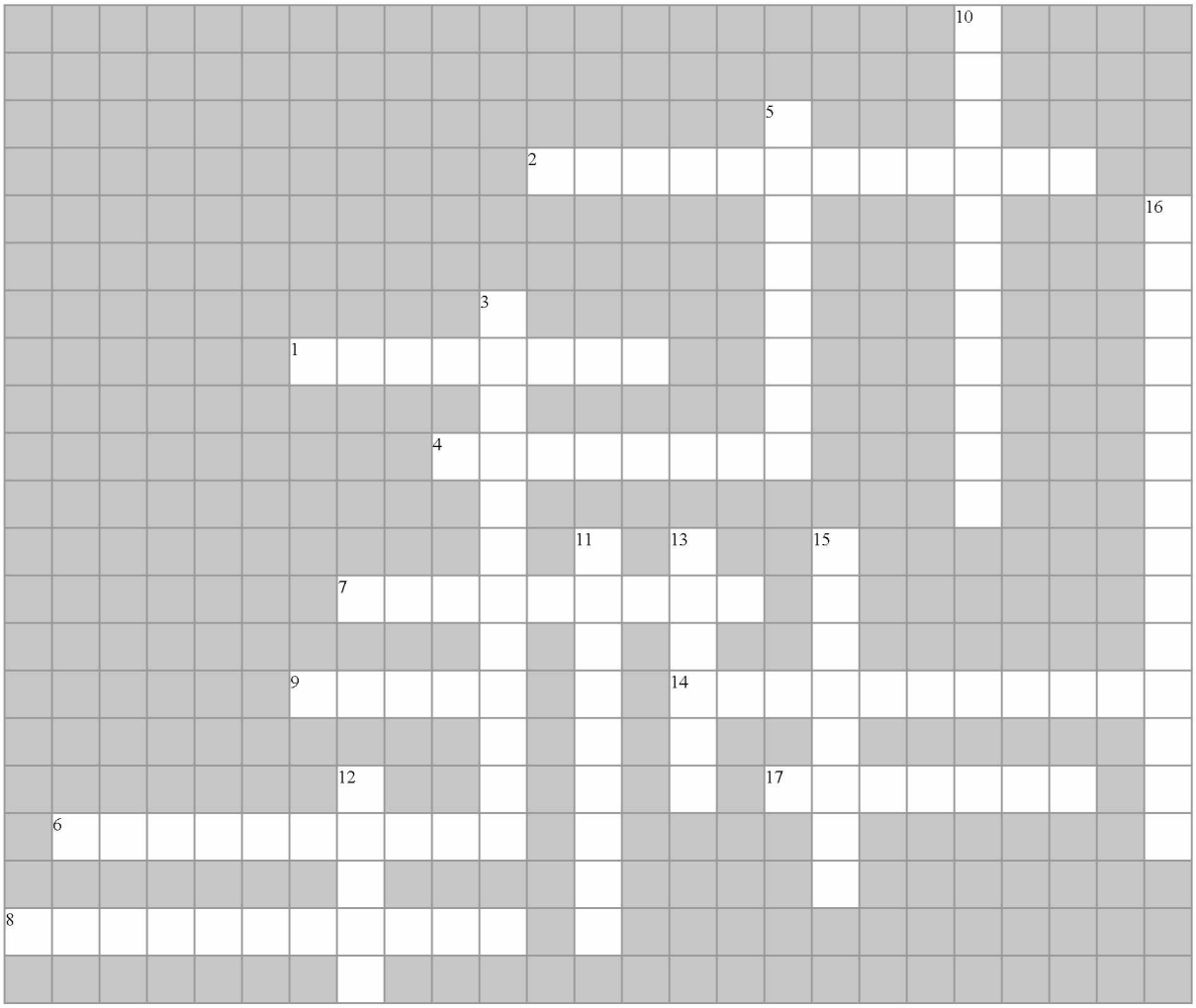
5. Цитологічні методи діагностики генних захворювань.

6. Діатези – визначення, класифікація, характеристика.

7. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Старіння. Загальні ознаки та закономірності старіння. Структурні, функціональні та біохімічні прояви старіння на молекулярному, клітинному, тканинному, органному рівнях і на рівні цілого організму. Теорії старіння. Прогерія. Методи геропротекції.

3.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

1. Трисомія за 18 парою хромосом – це синдром…

2. Властивість організму відповідати зміною життєдіяльності на впливи навколишнього середовища.

4. Поворот ділянки хромосоми на 180°.

6. Подвоєння ділянки хромосоми.

7. Неспадкові зміни ознак організму під впливом навколишнього середовища, що копіює фенотипічні прояви мутацій, яких не було в генотипі.

8. Патології, що формуються в перші два тижні розвитку під час дроблення зародка.

9. Трисомія за 21 парою хромосом – це синдром…

14. Фактори, що сприяють розвитку патологій внутрішньоутробного розвитку.

17. Випадання ділянки хромосоми.

За вертикаллю:

3. Обмін ділянками між хромосомами.

5. Неадекватна відповідь на подразник.

10. Сукупність фізіологічних, морфологічних, біохімічних і психічних особливостей організму, що сформувалася на спадковій основі під дією факторів зовнішнього середовища.

11. Відсутність у хромосомному наборі диплоїдного організму однієї з гомологічних хромосом.

12. Трисомія за 13 парою хромосом – це синдром…

13. Аномальні особливості конституції, що сприяють розвитку хвороб.

15. Речовини, що призводять або можуть призводити до розвитку мутацій

16. Стійкість організму до дії патогенних факторів.

ІІ. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У чоловіка та його сина інтенсивно росте волосся по краю вушних раковин. Це явище спостерігалося також у батька і дідуся за батьковою лінією. Який тип упадкування зумовлює це?

A. Аутосомно-домінантний

B. Аутосомно-рецесивний

C. Рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою

D. Зчеплений з У-хромосомою

E. Домінантний, зчеплений з Х-хромосомою

2. У медико-генетичну консультацію звернувся чоловік з приводу безпліддя. У ядрах більшості клітин епітелію слизової оболонки щоки було виявлено одне тільце Барра. Це синдром…

A. Шерешевського-Тернера

B. Клайнфельтера

C. Едвардса

D. Патау

E. Дауна

3. У дитини, що часто хворіє на ангіни і фарингіти, відзначається збільшення лімфовузлів та селезінки. Зовнішній вигляд характеризується пастозністю і блідістю, м'язова тканина розвинена слабко. У крові спостерігається лімфоцитоз. Як називається такий вид діатезу?

A. Лімфатико-гіпопластичний

B. Ексудативно-катаральний

C. Нервово-артритичний

D. Астенічний

E. Геморагічний

4. Захисна функція слини зумовлена декількома механізмами, в тому числі наявністю ферменту, який має бактерицидну дію, викликає лізис полісахаридного комплексу оболонки стафілококів, стрептококів. Вкажіть цей фермент:

A. Колагеназа

B. Оліго-1,6-глюкозидаза

C. β-глюкуронідаза

D. α-аміліза

E. Лізоцим

5. При повторному введенні алергену починається виділення гістаміну тучними клітинами крові. До якого рівня реактивності відноситься така відповідь організму?

A. Клітинний

B. Субклітинний

C. Молекулярний

D. Органний

E. Системний

6. Через порушення розходження хромосом при мейозі утворилися: яйцеклітина тільки з 22 аутосомами і полярне тільце з 24 хромосомами. Який синдром можливий у дитини при заплідненні такої яйцеклітини нормальним сперматозооном (22+X)?

A. Синдром Дауна

B. Синдром Едвардса

C. Синдром Шерешевського-Тернера

D. Синдром Клайнфельтера

E. Трисомія X

7. У генетично здорової жінки, яка під час вагітності перенесла вірусну кореву краснуху, народилася глуха дитина із розщілиною верхньої губи і піднебіння. Це є проявом:

A. Фенокопії

B. Генних мутацій

C. Генокопії

D. Комбінативної мінливості

E. Хромосомної аберації

8. Мати і батько здорові. Методом амніоцентезу визначено каріотип плода: 47, XX + 21. Діагноз:

A. Синдром Дауна

B. Синдром Шерешевського-Тернера

C. Синдром Едвардса

D. Синдром котячого крику

E. Синдром "супержінка"

9. У дитини виявлена схильність до ожиріння, яка є результатом діатезу. Назвіть вид діатезу, при якому частіше може розвинутись ожиріння:

A. Нервово-артритичний

B. Ексудативно-катаральний

C. Лімфатико-гіпопластичний

D. Астенічний

E. –

10. У здорових батьків, спадковість яких не обтяжена, народилася дитина з множинними вадами розвитку. Цитогенетичний аналіз виявив у соматичних клітинах дитини трисомію за 18-ю хромосомою (синдром Едвардса). З яким явищем пов'язане народження такої дитини?

A. Соматичною мутацією у ембріона

B. Впливом тератогенних факторів

C. Домінантною мутацією

D. Нерозходженням пари хромосом під час гаметогенезу

E. Хромосомною мутацією – дуплікацією

III. Намалюйте змістовні, вичерпні та лаконічні блок-схеми:

1. Класифікація та клінічні прояви найбільш поширених спадкових хвороб

2. Класифікації видів конституції, їх характеристики.

3.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	4	Патофізіологія клітини. Загальні механізми клітинного пошкодження і смерті. Некроз, апоптоз і аутофагія

4.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Клітина – це обмежена активною мембраною упорядкована структурована система біополімерів та їх макромолекулярних комплексів, що беруть участь в єдиній сукупності метаболічних і енергетичних процесів, що здійснюють підтримку і відтворення всієї системи в цілому. Клітина є елементарною структурно-функціональною одиницею організму людини, тому більшість хвороб чи патологічних станів супроводжуються змінами на клітинному рівні. У той же час, поломки у складній субклітинний та клітинній системі самі по собі можуть ставати причиною важких патологій.

4.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: механізмі пошкодження клітин, механізми клітинної адаптації, класифікацію та загальні відмінності різних видів пошкодження клітин і субклітинних структур.

4.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ: Вміти:

- Давати поняття «пошкодження клітин», класифікувати пошкодження клітин за механізмом.
- Описувати механізми захисту та адаптації клітин до дії шкідливих агентів.
- Розрізняти структурні, функціональні, фізико-хімічні, біохімічні та термодинамічні ознаки пошкодження клітини.
- Називати механізми та прояви пошкодження субклітинних структур.
- Розрізняти наслідки пошкодження клітин.
- Називати відмінності некрозу та апоптозу, їх механізми.

4.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Пошкодження клітини – такі зміни її структури, функцій, метаболізму та фізико-хімічних властивостей, які ведуть до порушення її життєдіяльності.

Причини пошкодження клітин:

1. Безпосереднє (первинне) ушкодження:

А) Фізичні фактори:

- механічні: удари, розтягування, здавлення, гравітаційні перевантаження,
- перепади температури,
- зміни осмотичного тиску,
- іонізуюча радіація;

Б) Хімічні фактори:

- неорганічні речовини (кислоти, луги, солі важких металів),
- низькомолекулярні органічні сполуки (феноли, альдегіди),
- високомолекулярні сполуки (гідролітичні ферменти, основні катіонні білки, імуноглобуліни, комплекси антиген-антитіло, комплемент),

В) Біологічні фактори: віруси, рикетсії, паразити, грибки, бактерії.

2. Опосередковане (вторинне) пошкодження як наслідок первинних порушень сталості гомеостазу. До пошкодження клітини призводять гіпоксія, гіпо-і гіпертермія, ацидоз і алкалоз, гіпер- і гіпоосмія, гіпоглікемія, гіповітаміноз, підвищення вмісту в організмі кінцевих продуктів метаболізму, що надають токсичну дію (аміак, білірубін, індол).

Ознаки ушкодження клітин:

- *структурні* – патоморфологічні;
- *функціональні* – порушення електрофізіологічних процесів, розлади скоротливості, ендо- й екзоцитозу, порушення клітинного поділу та міжклітинних взаємодій, зміни у сприйнятті сигналів;
- *фізико-хімічні* – зміна pH та інших показників водно-електролітного обміну, зміна в'язкості цитоплазми, дисперсності колоїдів, а також термодинамічні

ознаки (декомпартменталізація, зміни конфігурації молекул, їх розпад чи денатурація, зміни концентраційних градієнтів, термодинамічної рівноваги);

- *біохімічні* – зменшення або збільшення концентрації певних речовин (передусім, дефіцит макроергів), активація протеїназ, зміна інтенсивності процесів обміну амінокислот і білків, вуглеводів, ліпідів.

Ступені пошкодження клітин:

1. Збурення – подразнення під впливом змін гомеостазу.

2. Оборотне ушкодження – клітина ще може відновити свій гомеостаз після ушкодження, що відбулось.

3. Необоротне ушкодження – відновлення гомеостазу клітини неможливо.

4. Смерть клітини – повна втрата клітиною гомеостазу.

Класифікація патологічних процесів у клітині.

1. Інформаційні пошкодження:

- патологія сигналізації;
- патологія рецепції;
- порушення пострецепторних посередників;
- дефекти клітинних програм.

2. Пошкодження виконавчого апарату клітини:

- типові молекулярні механізми ушкоджень виконавчого апарату,
- ушкодження ядра,
- ушкодження мембран,
- пошкодження мітохондрій і порушення процесів енергозабезпечення,
- ушкодження лізосом і активація процесів обмеженого протеолізу.

3. Інтегральні механізми ушкодження клітини:

- адаптація клітини (гіпертрофія, гіперплазія, гіперфункція);

- загибель клітин – апоптоз, некроз і некробіоз.

ІНФОРМАЦІЙНІ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ

Патологія сигналізації. Регуляторні сигнали представлені гормонами, антитілами, медіаторами та іонами. Дефіцит або відсутність того чи іншого сигналу може заважати включенню тих чи інших адаптивних програм і призводити до формування патології, у той час як їх надлишок стимулює функціонувати надмірно, що є також патогенним. Можливі варіанти:

- *Порушення рецепції сигналів* – надлишкова активність (чутливість) тих чи інших рецепторів, що призводить до патологічних наслідків.

- *Порушення функціонування пострецепторних посередників* – дефекти у функціонуванні внутрішньоклітинних посередників. Більшість хімічних сигналів у клітині опосередковується за участю так званих гуанозинтрифосфатзв'язуючих білків (G-білків), вони інтегрують сигнали, що сприймаються кількома різними рецепторами й у відповідь на певний рецепторний сигнал можуть запускати безліч різних ефекторних програм. Серед цих взаємодіючих ефекторів головні ролі грають аденілатциклази, іонні канали та фосфоліпази. Порушення в цій системі неодмінно ведуть до патології клітини.

- *Дефекти клітинних програм* – відсутність адекватного результату або неможливість реалізацією клітиною адаптивних програм.

ПОШКОДЖЕННЯ ВИКОНАВЧОГО АПАРАТУ КЛІТИНИ

1. Типові молекулярні пошкодження бувають 6 видів:

І. Ліпідні механізми:

А) Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) – вільнорадикальне окиснення ненасичених жирних кислот, що входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран. Вільні радикали спричинюють надмірну активацію ПОЛ, серед них:

- O_2^- – супероксидний аніон-радикал (у водному середовищі перебуває у вигляді НО), фермент супероксиддисмутаза (СОД) перетворює його у пероксид водню, використовуючи протони НАДФН;

- $\acute{O}H^-$- – гідроксильний радикал;
- H^+ – водневий радикал;
- $O_2^{\cdot}$ – синглетний (збуджений) кисень – кисень, у якого один з електронів перейшов на більш високий енергетичний рівень.

У патогенезі ушкодження клітини є два механізми активації ПОЛ – надмірне утворення вільних радикалів в організмі та розлади в роботі антиоксидантних систем (дефіцит селену, міді, заліза, порушення синтезу відповідних ферментів, дія детергентів, гіповітамінози Е та С. У клітині розвиваються важкі зміни, пов'язані з порушеннями бар'єрної (іонофорний механізм та «електричний пробій») та матричної функцій клітинних мембран.

Б) Активація мембранних фосфоліпаз, зокрема фосфоліпази A_2.

В) Детергентна дія надлишку вільних жирних кислот. Вільні жирні кислоти у великих концентраціях виявляють детергентну дію та спричинюють порушення ліпідного бішару мембран.

ІІ. Кальцієві механізми.

А) Збільшене потрапляння Ca^{2+} через неушкоджену або ушкоджену мембрану:

– через хемочутливі кальцієві канали (під впливом фармакологічних препаратів);

– через швидкі потенціал-залежні кальцієві канали (відкриваються на момент перезарядження мембрани);

– через повільні потенціал-залежні кальцієві канали (відкриті постійно за рахунок підпорогової деполяризації клітинної мембрани).

Б) Порушення видалення Ca^{2+} *з цитоплазми* через пошкодження енергозалежних мембранних насосів:

– пошкодження Ca^{2+}-помп, пов'язане з відсутністю ферменту Ca^{2+}-АТФ-ази і/або недостатністю АТФ;

– порушення в роботі Na^+- Ca^{2+} обмінного механізму;

– порушення Ca^{2+}-акумулюючої функції мітохондрій.

III. Електролітно-осмотичні механізми – розвиваються внаслідок або одночасно із розладами енергозабезпечення та проявляються пошкодженням мембран та ферментів клітини. Як правило, вони зумовлені змінами вмісту основних клітинних катіонів Na^+ і K^+ – збільшується внутрішньоклітинна концентрації іонів Na^+ і зменшується концентрації іонів K^+.

IV. Ацидотичні механізми **–** збільшення концентрації іонів водню у клітині – розвиток внутрішньоклітинного ацидозу.

V. Протеїнові механізми – порушення зчеплення між поліпептидами в білках цитоплазми і порушенні їх просторової конфігурації.

VI. Нуклеїнові механізми **–** порушення трьох процесів: реплікація ДНК, транскрипція і трансляція.

2. Пошкодження клітинного ядра. У пошкоджених клітинних ядрах відбувається включення аварійних генетичних програм, зчитування яких в нормальних умовах відсутнє або мінімально:

- гени білків теплового шоку (БТШ);
- гени завчасної відповіді;
- антионкогени;
- гени-регулятори програмування клітинної загибелі;
- ген маркера старіючих і пошкоджених клітин.

3. Пошкодження плазмолеми, що призводить до наступних процесів:

- недостатність натрій-калієвого насоса та функцій іонних каналів;
- втрата фізіологічних трансмембранних іонних градієнтів;
- надмірний вхід натрію та води в клітину;
- набухання клітини;
- надмірний вхід кальцію в клітину;
- активація мембранних фосфоліпаз;
- звільнення та перетворення арахідонової кислоти;
- порушення локальної мікроциркуляції;

- поява навколо клітини ліпідних медіаторів запалення.

4. Пошкодження цитоскелету – найчастіше трапляється при вірусному пошкодженні клітин. Також цитоскелет трансформується в злоякісних клітинах під впливом онкопротеїнів через фосфорилювання вінкуліна (що зумовлює метастазування через від'єднання пухлинних клітин від міжклитинної речовини), при синдромі «лінивих фагоцитів», статевих клітинах при окремих формах чоловічого безпліддя.

5. Пошкодження внутрішньоклітинних мембран.

6. Пошкодження комплексу Гольджі – часто асоціюється з патологією лізосом.

7. Пошкодження лізосом і пероксисом. При пошкодженні клітин лізосоми беруть участь у процесі аутофагії. При деяких спадкових ензимопатіях лізосоми нездатні перетравлювати субстрати – це явище зветься ***тезаурісмозами*** або «хворобами накопичення», оскільки неперетравлені субстрати утворюють у лізосомах стійкі включення.

Під час пошкодження клітини альтерація пероксисом сприяє утворенню вільних радикалів.

8. Пошкодження мітохондрій. Порушення енергоутворення та транспорту енергії в клітині призводить до гальмування всіх енергозалежних процесів.

Мутації ядерних і місцевих генів, що контролюють мітохондріальні білки не смертельні для клітин, які здатні виживати, переходячи до анаеробного метаболізму. У той же час у тканинах з високою необхідністю в кисні (м'язова, нервова) при цьому виникають клінічно значимі порушення, що отримало назву «*мітохондріальні хвороби*».

Захисно-компенсаторні реакції клітини у відповідь на її пошкодження:

І. Реакції, спрямовані на відновлення порушеного внутрішньоклітинного гомеостазу:

1. Компенсація порушення енергетичного забезпечення клітин:
- активація гліколізу;
- активація клітинного дихання;
- активація механізмів транспорту АТФ;
- перерозподіл енергетичних ресурсів у клітині.

2. Захист мембран і ферментів клітини:
- посилення антиоксидантного захисту;
- підвищення активності буферних систем;
- активація ферментів детоксикації мікросом;
- активація механізмів репарації компонентів мембрани та ферментів;
- зв'язування вільних жирних кислот.

3. Зменшення ступеню або усунення дисбалансу іонів і рідини в клітинах (активація буферних систем клітини, механізмів активного транспорту речовин).

4. Боротьба з порушенням генетичної програми в клітині:
- усунення розривів у нитках ДНК;
- ліквідація змінених ділянок ДНК за допомогою ферментів репаративного синтезу ДНК-ендонуклеаз та рестриктаз;
- синтез нормального фрагменту ДНК замість ушкодженого за допомогою ДНК-полімераз.

5. Корекція механізмів регуляції внутрішньоклітинних процесів:
- зміна кількості функціонуючих рецепторів клітин;
- зміна спорідненості рецепторів клітини до регулюючих факторів;
- зміна активності регуляторів метаболізму (ферментів, катіонів), аденілат- і гуанілатциклазної систем.

II. Реакції, спрямовані на створення функціонального спокою ушкодженої клітини – зведення до мінімального рівня енергетичних затрат клітини.

ІНТЕГРАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ ТА ЗАГИБЕЛІ КЛІТИНИ

1. Некроз – смерть суттєво пошкоджених клітин, що супроводжується необоротним припиненням їх життєдіяльності.

Некроз клітин, як правило, супроводжується перифокальною запальною реакцією. Некротизовані клітини піддаються деструкції за участю лізосомних ферментів і вільних радикалів, що забезпечує «саморуйнування» клітини – *аутоліз*.

Руйнування пошкоджених і некротизованих клітин також відбувається і за участю інших клітин – фагоцитів, а також мікроорганізмів.

2. Апоптоз є запрограмованим варіантом загибелі окремих клітин. Його ***відмінності*** від некрозу:

- програму апоптозу запускає інформаційний сигнал, тоді як некроз клітин розвивається під безпосереднім впливом пошкоджуючого агента;
- апоптоз завершується фагоцитозом фрагментів зруйнованої клітини, у зв'язку з чим відсутні ознаки запалення;
- апоптоз спостерігається в ході багатьох фізіологічних процесів, а також при адаптації клітини до факторів середовища;
- апоптоз – енергозалежний процес, бо він вимагає синтезу РНК, ферментів, інших білків.

Варіанти апоптозу:

- запрограмована загибель клітин, які виконали свою функцію;
- вибіркове усунення окремих пошкоджених клітин;
- ліквідація аутоагресивних імуноцитів;
- апоптоз при інфікуванні клітин;
- усунення клітин при їх злоякісній трансформації.

Стадії апоптозу:

1. Стадія ініціації апоптозу – клітиною сприймаються впливи, що викликають апоптоз. Патогенний агент або сам є сигналом до апоптозу, або обумовлює генерацію сигналу в клітині і його реалізацію внутрішньоклітинними регуляторними структурами і молекулами. Серед внутрішньоклітинних стимулів апоптозу найбільше значення мають надлишок Н +, вільних радикалів, ліпідів.

2. Стадія програмування – спеціалізовані білки або реалізують сигнал до апоптозу шляхом активації виконавчої програми (її ефекторами є цистеїнові протеази – каспази й ендонуклеази), або блокують потенційно летальний сигнал.

3. Стадія реалізації програми. Безпосередніми виконавцями апоптозу є Ca^{2+}-, Mg^{2+}-залежні ендонуклеази й ефекторні каспази. В результаті руйнування білків і хроматину в процесі апоптозу клітина піддається деструкції. У ній формуються і від неї відокремлюються фрагменти, що містять залишки органел, цитоплазми, хроматину і цитолеми – ***апоптозні тільця.***

4. Стадія видалення фрагментів загиблих клітин. На поверхні апоптозних тілець експресуються ліганди, з якими взаємодіють рецептори фагоцитуючих клітин. Фагоцити виявляють, поглинають і руйнують апоптозні тільця. Завдяки цьому вміст зруйнованої клітини практично не потрапляє в міжклітинний простір, а при апоптозі відсутня запальна реакція.

4.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Пошкодження клітини, види.
2. Загальна класифікація патології клітин.
3. Дайте характеристику інформаційним пошкодженням клітини.
4. Дайте характеристику порушенням виконавчого апарату клітини.
5. Назвіть 6 молекулярних механізмів пошкодження на клітинному рівні.

6. Дайте характеристику інтегральним пошкодженням клітини.

7. Некроз, апоптоз. Їхні механізми та відмінності.

8. Захисно-компенсаторні реакції клітини у відповідь на її пошкодження.

9. Мітохондріальні хвороби і хворобам накопичення.

10. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Інформаційні механізми пошкодження клітин. Патологія сигналізації, рецепції сигналів. Феномен молекулярної мімікрії. Розлади механізмів сигнальної трансдукції, порушення вторинних месенджерів. Дефекти клітинних програм як основа розвитку патологічних процесів. Порушення енергозабезпечення клітин. Порушення транспорту поживних речовин через клітинні мембрани, розлади внутрішньоклітинних катаболічних шляхів. Порушення клітинного дихання, ефект роз'єднання окислення та фосфорилювання, його механізми.

4.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Консервативний білок, який бере участь у регуляції процесів внутрішньоклітинної деградації інших білків, а також в модифікації їх функцій.

4. Запрограмована загибель окремих клітин.

6. Іон, який грає провідну роль серед механізмів молекулярних порушень.

9. У основі яких механізмів пошкодження клітин лежить збільшення концентрації іонів водню у клітині?

За вертикаллю:

2. Сімейство білків, які виробляються клітинами у відповідь на стресові умови (*абревіатура*).

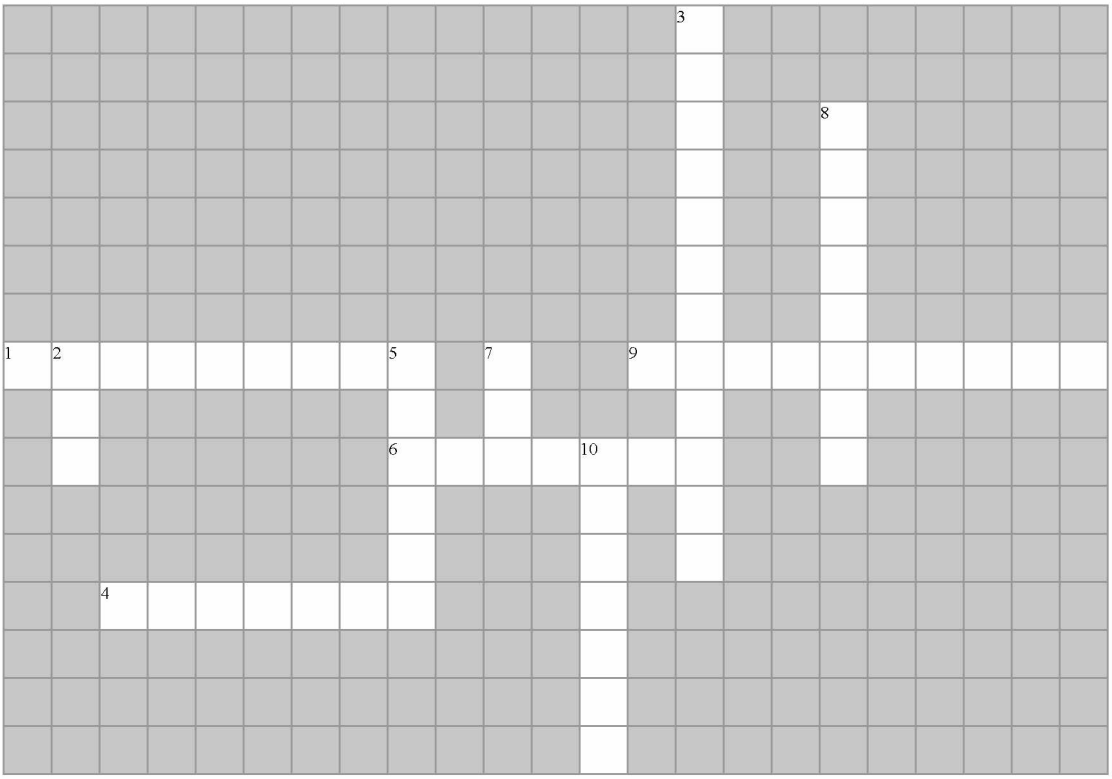
3. Патологія сигналізації, рецепції та пострецепторних посередників – це … пошкодження клітини.

5. Смерть суттєво пошкоджених клітин, що супроводжується необоротним припиненням їх життєдіяльності.

7. Окислювальна деградація ліпідів, що відбувається, під дією вільних радикалів (запишіть абревіатуру).

8. Білки, які здатні стабілізувати конформацію інших білкових молекул, забезпечуючи фолдинг білка.

10. Руйнування клітин еукаріотів у вигляді їх повного або часткового розчинення під дією лізосомальних ферментів.



II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У жінки з гіпертонічною хворобою при обстеженні лікар-кардіолог виявив на ЕКГ ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Загальний стан хворої задовільний, скарги відсутні. Ключовим механізмом, що забезпечує компенсацію серцевої недостатності в даному випадку є активація синтезу білків:

A. Мітохондрій

B. Саркоплазматичного ретикулуму

C. Цитоплазми

D. Цитолемальної мембрани

E. Лізосом

2. Хворий помер від інфаркту міокарда. Проведене патогістологічне дослідження міокарду виявило значні контрактурні зміни в кардіоміоцитах. Це зумовлено нагромадженням в кардіоміоцитах іонів:

A. Кальцію

B. Водню

C. Натрію

D. Магнію

E. Хлору

3. Експериментальній тварині ввели блокатор цитохромоксидази, що призвело до миттєвої загибелі. Яка з перелічених речовин може мати таку дію?

A. Нітрит калію

B. Сульфат калію

C. Ціанід калію

D. Фосфат калію

E. Оксалат калію

4. При реперфузійному синдрому активуються процеси вільнорадикального окиснення, що призводить до пошкодження клітинних мембран та порушення специфічних функцій клітин. Ці зміни пов'язані з надмірним накопиченням в цитоплазмі іонів:

A. Кальцію

B. Магнію

C. Хлору

D. Натрію

E. Калію

5. При дослідженні сироватки крові хворого виявлене підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ). Які зміни в організмі на клітинному рівні можуть призвести до подібної ситуації?

A. Руйнування клітин

B. Порушення функції енергозабезпечення клітин

C. Порушення ферментних систем клітин

D. Ушкодження генетичного апарату клітин

E. Порушення міжклітинних контактів

6. Після введення отрути, яка блокує K^+, Na^+ - залежну АТФ-азу) у експериментальної тварини на ЕКГ зареєстровано зміни, що свідчать про ушкодження кардіоміоцитів. Які молекулярні механізми мали вирішальне значення в цьому випадку?

A. Електролітно-осмотичні

B. Ліпідні

C. Ацидотичні

D. Кальцієві

E. Протеїнові

7. Причиною порушення фагоцитозу можуть бути якісні зміни фагоцитів. Зміни яких субклітинних структур найбільш характерні для синдрому "лінивих лейкоцитів"?

A. Мікрофіламентів

B. Рецепторів до хемотаксинів та опсонінів

C. Специфічного мембранного глікопротеїну (GP 110)

D. Мікротрубочок

E. Бактерицидних систем

8. Встановлено, що причиною виникнення пневмонії у дитини є вірусна інфекція. Який механізм ушкодження клітин при цьому буде ведучим?

A. Протеїновий

B. Електролітно-осмотичний

C. Ліпідний

D. Нуклеїновий

E. Кальцієвий

9. У фазі, що передує діастолічному розслабленню міокарду, різко знижується концентрація іонів кальцію у саркоплазмі і в період діастоли його практично немає у вільному стані. Які з нижче перерахованих структур беруть участь у акумуляції кальцію?

A. Лізосоми

B. Рибосоми

C. Т-система

D. Ядерця

E. Мітохондрії

10. При інфаркті міокарда в плазмі крові хворих різко зростає активність аспартатамінотрансферази. Причиною цього явища є:

A. Стимуляція активності фермента гормонами

B. Активація процесу синтезу амінокислот

C. Пошкодження мембран кардіоміоцитів і збільшення виходу ферментів у кров

D. Сповільнення розпаду амінокислот

III. Намалюйте змістовні, вичерпні та лаконічні блок-схеми:

1. Намалюйте якомога більше реакцій за участю вільних радикалів.

2. Схема активації та реалізації апоптозу.

4.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Класифікація пошкоджень клітини:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	5	Порушення діяльності імунної системи. Недостатність імунітету

5.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Імунологічна реактивність забезпечує відповідь організму на чужорідні впливи, формуючи імунітет і визначаючи ступінь захисту організму. Порушення діяльності імунної систему зумовлюють цілу низку патологій, які широко зустрічаються в клінічній практиці та становлять небезпеку життю та здоров'ю пацієнтів.

5.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: роль імунної системи у підтриманні гомеостазу, закономірності імунодепресивних та імунодефіцитних станів.

5.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Класифікувати імунну недостатність за видами.
- Розуміти причини, механізми розвитку та види первинних іммунодефіцитів.
- Володіти відомостями щодо вторинних імунодефіцитів (імунодепресвних станів).
- Визначати етіологію та патогенезу синдрому набутого імунодефіциту.

5.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Імунопатологічні стани поділяються на два блоки:

- **Первинні порушення** – успадковані або вроджені дефекти генетичної програми імунокомпетентних клітин, а також клітин, що забезпечують неспецифічний захист організму.
- **Вторинні порушення –** розлади, що виникають після народження на різних етапах онтогенезу. Вони розвиваються внаслідок пошкодження

клітин імунної системи, що мали нормальну генетичну програму (під впливом фізичних, хімічних чи біологічних факторів).

Патогенез імунопатологічних станів має декілька варіантів розвитку:

- *Гіпорегенераторний.* Полягає в гальмуванні проліферації стовбурових гемопоетичних і/або поліпотентних, а також інших проліферуючих попередників клітин імунної системи.
- *Дисрегуляторний.* Обумовлений розладами диференціювання антигенпрезентуючих клітин і/або Т-і/або В-лімфоцитів, а також кооперації цих клітин через зміну їхнього кількісного співвідношення, порушення вмісту біологічно активних речовин (БАР), у тому числі цитокінів і гормонів, числа або чутливості рецепторів до них на мембранах імуноцитів.
- *Деструктивний (цитолітичний).* Полягає у масованому руйнуванні імуноцитів через їхні дефекти (як наслідок мембрано- та ензимопатій) або дію цитолітичних факторів (імуноглобулінів, мембраноатакуючого комплексу комплементу, цитостатиків, глюкокортикоїдів).

ІМУНОДЕФІЦИТИ

Імунодефіцити – типові форми патології імунної системи, що характеризуються зниженням ефективності або нездатністю імунної системи організму до здійснення реакцій деструкції й елімінації чужорідного антигену.

Первинні імунодефіцити пов’язані з генетичними дефектами в розвитку імунної системи, що зумовлюють певні клінічні прояви. Перші клінічні прояви при первинних імунодефіцитах, зазвичай виникають у перші місяці або перші роки життя. Недостатність гуморальної ланки імунітету проявляється важкими рецидивуючими інфекціями, що зумовлені інкапсульованими бактеріальними мікроорганізмами. Для недостатності клітинної ланки імунітету також характерні важкі рецидивуючі інфекції, проте на відміну від

порушень гуморального імунітету, це насамперед опортуністичні інфекції, вірусні захворювання і мікози.

Представниками цієї групи є:

1. В-клітинні імунодефіцити складають 50-70% від загальної кількості первинних імунодефіцитів. Зумовлені порушеннями гуморальної ланки імунної системи і проявляються вибірковим або комбінованим дефіцитом окремих видів імуноглобулінів:

- *Агаммаглобулінемія Брутона* – відстуні В-лімфоцити, плазматичні клітини та імуноглобуліни, що зумовлює високу чутливість хворих до бактерійних інфекцій, але функція Т-лімфоцитів збережена. Хворі страждають на хронічні рецидивуючі захворювання бронхолегеневої системи, при цьому зберігається резистентність до вірусних інфекцій. Хворіють тільки хлопчики (Х-зчеплене рецесивне наслідування).

- *Селективний дефіцит імуноглобулінів.* Захворювання зумовлене пониженням вмісту одного або двох класів імуноглобулінів при нормальному або підвищеному рівні інших (частіше – IgA). У хворих спостерігаються рецидивуючі інфекційні захворювання у системі дихання, вибіркове ураження слизових оболонок порожнини рота, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої систем, алергічні реакції.

2. Т-клітинні імунодефіцити складають 5-10% від загальної кількості імунодефіцитів.

- *Синдром Ді Джоржі* виникає внаслідок порушення ембріонального розвитку тимусу, щитоподібної і прищитоподібних залоз. Спостерігається зменшення кількості Т-лімфоцитів і порушення їх функцій. Відсутні реакції клітинного типу при збереженні гуморальної відповіді на антиген.

- *Синдром Незелофа* – алімфоцитоз, що спадкується за аутосомно-рецесивним типом. Характеризується лімфопенією, значним зменшенням Т-клітин при нормальному співвідношенні Т-хелперів і Т-супресорів. Порушуються клітинні механізми імунної відповіді.

3. Комбіновані імунодефіцити складають 10-20% від загальної кількості імунодефіцитів, розвиваються при поєднаних порушеннях у системі В- і Т-лімфоцитів і є найважчими формами імунодефіцитів, оскільки порушується як гуморальні, так і клітинні механізми захисту.

- *Важкий комбінований імунодефіцит (швейцарського типу).* Спадковий дефект передається за аутосомно-рецесивним типом або зчеплено з Х-хромосомою. Порушується диференціювання стовбурової клітини у В- і Т-лімфоцити. Характерні гіпоплазія тимусу, лімфопенія. Кількість і функція Т-лімфоцитів понижені, зменшена кількість В-лімфоцитів і рівень γ-глобулінів.

- *Синдром Луї-Барр.* Генетичний дефект передається за аутосомно-рецесивним типом. Спостерігається гіпоплазія тимусу, лімфатичних вузлів, селезінки. Порушуються функції В- і Т-лімфоцитів, понижений рівень IgA, IgE, IgG. Імунологічна недостатність поєднується з атаксією (порушення координації рухів) і телеангіектазією (ураження дрібних судин). Захворювання діагностується у 5-7-літньому віці.

- *Синдром Віскотта-Олдрича.* Успадковується зчеплено з Х-хромосомою. Розвивається гіпоплазія тимусу і лімфатичних вузлів. Значно зменшується продукція IgM на тлі нормального вмісту IgG і високого вмісту IgA та IgE. Порушуються гуморальні і клітинні механізми імунної відповіді.

4. Дефіцит системи фагоцитів зустрічається у 10-12% випадків від загальної кількості первинних імунодефіцитів.

- *Хронічний гранульоматоз* характеризується спадковим дефектом ферментів нейтрофілів, зокрема зниженням активності НАДФ-оксидази, внаслідок чого не утворюється пероксид водню та інші активні радикали, що, в свою чергу, зумовлює порушення фагоцитозу. В різних органах і тканинах (шкіра, печінка, легені) формуються гранульоми, поява яких зумовлена нездатністю нейтрофілів руйнувати поглинуті мікроорганізми.

- *Синдром Чедіака-Хігасі* – нейтрофіли втрачають здатність вивільняти лізосомні ферменти при збереженій здатності до злиття фагосом і лізосом. Порушується здатність клітин перетравлювати мікроорганізми.

Характеризується важкими рецидивуючими гнійними інфекційними процесами, що зумовлені, насамперед, стрепто- і стафілококами. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

- *Синдром Джоба* супроводжується пониженням продукції γ-інтерферону Т-хелперами, підвищенням продукції IgE, вивільненням гістаміну, який порушує хемотаксис нейтрофілів. Характеризується різким пониженням резистентності організму до стафілококів, грибів роду *Candida*, а також алергічними проявами: екземою, астмою.

5. Дефіцит компонентів системи комплементу. Генетичні дефекти описані майже для всіх компонентів системи комплементу, ці дефекти спадкуються за аутосомно-рецесивним типом і гетерозиготні носії можуть бути легко виявлені завдяки тому, що в їх сироватці рівень дефектного білку зменшений наполовину у порівнянні з нормою. Найчастіше зустрічається дефіцит С2. Він супроводжується зниженням бактерицидних властивостей сироватки крові і зумовлює розвиток вірусних інфекційних захворювань, захворювань сполучної тканини та ін. Дефіцит ранніх компонентів системи комплементу (С1, С4 і С2) пов'язаний з виникненням автоімунних хвороб, особливо з системним червоним вовчаком. Дефіцит пізніх компонентів комплементу (С5, С6, С7, С8) асоціюється з рецидивуючою гонококовою інфекцією. Прояви дефіциту компоненту С3 клінічно подібні до симптомів спадкової агаммаглобулінемії і характеризуються рецидивуючими бактерійними інфекціями.

Вторинний імунодефіцит – це клініко-імунологічний синдром, що розвивається на тлі попередньо нормально функціонуючої імунної системи, характеризується стійким пониженням показників специфічної та неспецифічної імунорезистентності і стає зоною ризику розвитку хронічних інфекційних, аутоімунних, алергічних і пухлинних захворювань. Етіологія представлена наступними факторами:

- Інфекційні фактори (у тому числі вірус імунодефіциту людини – ВІЛ).

- Дефіцит білку, мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів (A, C, E), фолієвої кислоти.
- Злоякісні пухлини.
- Аутоімунні захворювання.
- Втрата імунокомпетентних клітин та імуноглобулінів (кровотечі, опіки).
- Інтоксикації, стрес.

За клінічним перебігом і лабораторними показниками вторинні імунодефіцити практично не відрізняються від первинних. Різниця полягає лише у причині, що зумовила імунні порушення: при первинних – це спадковий дефект, при вторинних – набутий.

Набуті імунодефіцити також супроводжуються розвитком інфекційних захворювань, а на кінцевому етапі – розвитком злоякісних пухлин (найчастіше саркоми Капоші і злоякісних В-клітинних лімфом).

Виникнення інфекційних захворювань залежить від типу імунодефіциту. За умов дефіциту В-клітин хворі схильні до гнійних бактерійних інфекційних хвороб. За недостатності Т-клітин у хворих виникають інфекційні хвороби, зумовлені вірусами, мікобактеріями, грибами та іншими внутрішньоклітинними мікроорганізмами.

Синдром набутого імунодефіциту (СНІД) зумовлений вірусом імунодефіциту людини, що належить до РНК-вмісних ретровірусів.

ВІЛ інфікує клітини, що мають на своїй поверхні рецептори CD4, а саме Т-хелпери і моноцити. З'єднуючись з рецептором, вірус проникає у клітину. Відбувається зворотня транскрипція геному вірусу, що зумовлює утворення провірусної ДНК, яка вбудовується у геном клітини-господаря і вірус починає розмножуватися. Інфіковані вірусом клітини гинуть або виникає їх дисфункція. Внаслідок зменшення Т-хелперів, які є регуляторами запуску клітинного і гуморального специфічного імунітету, порушується формування імунної відповіді – виникає вторинний імунодефіцит.

У хворих з синдромом набутого імунодефіциту понижується стійкість проти вірусів, грибів, найпростіших, мікобактерій, що зумовлює виникнення

інфекційних ускладнень (кандидоз слизових оболонок, герпетичне ураження, пневмоцистна пневмонія), активується протеолітична система. Зменшується також протипухлинний захист, що проявляється розвитком пухлин з ендотеліальної (саркома Капоші) або лімфоїдної (злоякісні лімфоми) тканин.

ВІЛ є не лише імунотропним, але і нейротропним вірусом. Пошкодження центральної нервової системи виникає внаслідок прямої дії вірусу на інфіковані цим вірусом клітини, а також внаслідок дії противірусних антитіл.

ІМУНОЛОГІЧНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ

Імунологічна толерантність – стан, що характеризується відсутністю реакції імунної системи по відношенню до антигенів.

Фізіологічна толерантність – толерантність імунної системи до власних антигенів завдяки наступним механізмам:

- *Елімінація в антенатальному періоді* тих клонів лімфоцитів, які зазнали антигенного перевантаження.
- *Ізоляція* антигенів ряду органів від контакту з імуноцитами структурно-фізіологічними бар'єрами.
- Пригнічення проліферації і диференціювання аутоагресивних Т-лімфоцитів у тимусі – *центральна селекція, ліквідація аутоцитотоксичних лімфоцитів.*
- *Апоптоз* клонів лімфоцитів, що активуються аутоантигенами.
- *Депресія* цитотоксичних лімфоцитів Т-супресорів.
- *Анергія* Т-лімфоцитів, які не активовані стимуляторами.

Патологічна толерантність – відсутність реакції імунної системи на чужорідні антигени через наступні причини:

- Імунодефіцитні стани та імунодефіцити.
- Надмірне підвищення активності Т-супресорів.
- Пригнічення або блокада цитотоксичних реакцій клітинного імунітету на відповідний антиген.

- Перевантаження імуноцитів надлишком чужорідних антигенів, що утворюються в організмі або вводяться в нього ззовні.
- Загибель цитотоксичних Т-лімфоцитів з розвитком Т-клітинного імунодефіциту.

Штучна толерантність – відтворюється за допомогою пригнічення активності імунної системи (застосовують радіаційний вплив, цитостатики, імнодепресанти). Стан індукованої толерантності застосовують для підвищення успіху трансплантації органів і тканин, лікування ревматологичних і деяких імунологічно-алергологічних хвороб.

5.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Перелічіть гуморальні механізми імунітету, дайте їм вичерпну характеристику.

2. Що таке система комплементу? Перелічіть її компоненти та шляхи їх взаємодії, намалюйте їх.

3. Що таке фагоцитоз? Назвіть його механізми. Порушення фагоцитозу.

4. Назвіть роль макрофагів, Т- і В-систем імунітету у відповіді організму на антигенне подразнення.

5. Дайте характеристику основним цитокінам, що активізують або інгібують функції імунокомпетентних клітин.

6. Опишіть роль імуноглобулінів різних класів в імунній відповіді.

7. Назвіть усі види та функції біологічних бар'єрів.

8. Імунопатологічні стани – дайте визначення, класифікуйте їх.

9. Назвіть три визначальні варіанти патогенезу імунопатологічних станів.

10. Класифікуйте первинні імунодефіцити, дайте змістовну характеристику кожному з них.

12. Що таке вторинний імунодефіцит?

12. СНІД – назвіть етіологію, патогенез і принципи патогенетичної терапії.

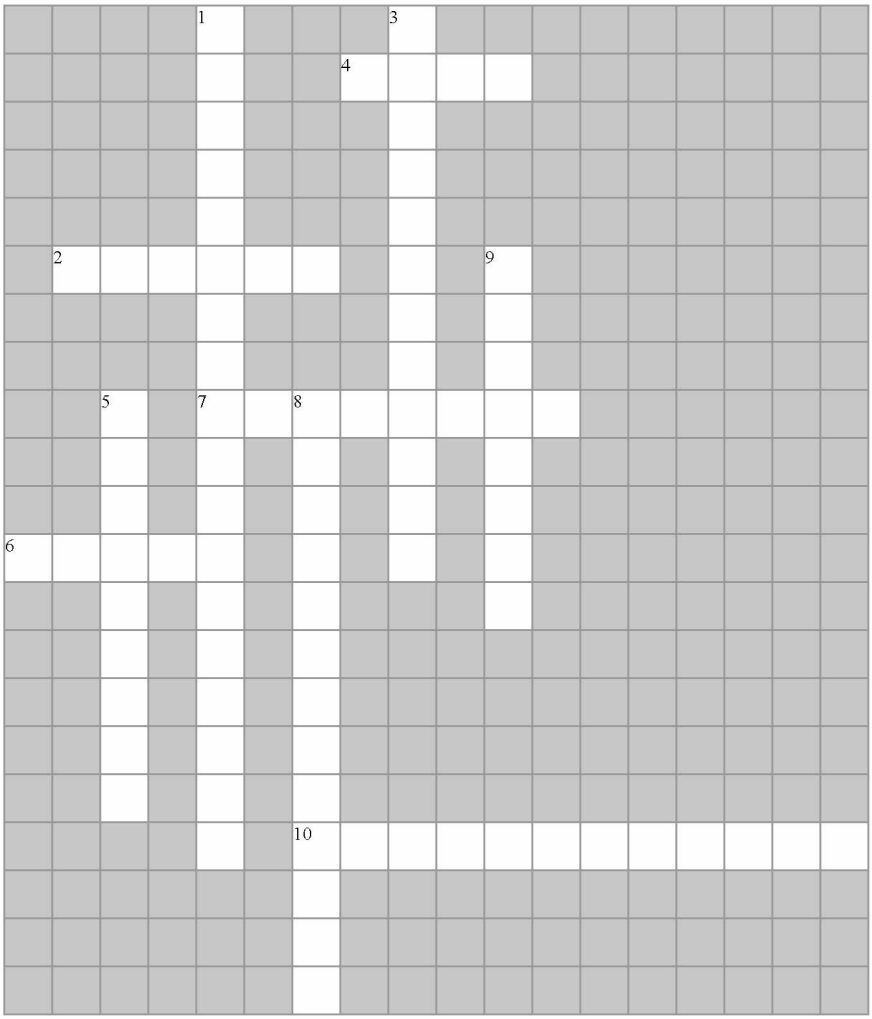
13. У чому біологічна роль фізіологічної толерантності? Чим вона досягається?

14. Дайте характеристику та наведіть приклади патологічної толерантності.

15. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Патофізіологічні основи трансплантації органів і тканин. Реакція відторгнення трансплантата: причини, механізми. Реакція «трансплантат проти хазяїна». Імунологічні взаємовідношення у системі «мати-плід».

5.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

2. Саркома, що часто зустрічається при набутих імунодефіцитах.

4. Хвороба, що є крайньою ступінню ВІЛ-інфекції (*абревіатура*).

6. Дефіцит системи фагоцитів, що супроводжується пониженням продукції γ-інтерферону – це синдром…

7. Пептидні інформаційні молекули, що є сигнальними для імунної системи.

10. Типова форма патології імунної системи, що характеризується зниженням ефективності або нездатністю імунної системи організму до здійснення реакцій деструкції й елімінації чужорідного антигену.

За вертикаллю:

1. Фізіологічний бар'єр, що відмежовує кров від цереброспінальної рідини та внутрішнього середовища центральної нервової системи.

3. Секреторні білки імунної системи, які забезпечують взаємодію імунокомпетентних клітин між собою та зв'язок імунної системи з іншими системами організму та виробляються переважно лейкоцитами.

5. Активне захоплення і поглинання імунокомпетентною клітиною мікроскопічних сторонніх об'єктів.

8. Стан, що характеризується відсутністю реакції імунної системи по відношенню до антигенів – це імунологічна…

9. Сукупність захисних механізмів, які допомагають організму боротися з чужорідними чинниками.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У хворого з клінічними ознаками первинного імунодефіциту виявлено порушення функції антигенпрезентації імунокомпетентними клітинами. Дефект структур яких клітин є можливим?

A. Фібробласти

B. В-лімфоцити

C. Макрофаги, моноцити

D. Т-лімфоцити

E. 0-лімфоцити

2. У жінки 36 років протягом року періодично виникали інфекційні захворювання бактеріального генезу, їх перебіг був вкрай тривалим, ремісії - короткочасними. При обстеженні виявлена гіпогамаглобулінемія. Порушення функції яких клітин може бути прямою її причиною?

A. Плазматичні клітини

B. Фагоцити

C. Нейтрофіли

D. Макрофаги

E. Лімфоцити

3. Хлопчик на другому році життя став часто хворіти на респіраторні захворювання, стоматити, гнійничкові ураження шкіри. Навіть невеликі пошкодження ясен і слизової оболонки ускладнюються запаленням, що протікає тривало. Встановлено, що у крові дитини практично відсутні імуноглобуліни всіх класів. Зниження функціональної активності якої клітинної популяції лежить в основі описаного синдрому?

A. В-лімфоцити

B. Т-лімфоцити

C. Нейтрофіли

D. Макрофаги

E. NK-лімфоцити

4. Ураження яких клітин зумовлює стан імунодефіциту при СНІД?

A. Т-хелпери

B. Т-кіллери

C. Т-супресори

D. Плазмоцити

E. Тучні клітини (тканинні базофіли)

5. У хворих на СНІД знижується імунологічна реактивність, що проявляється розвитком хронічних запальних процесів, інфекційних захворювань, пухлинного росту. Клітини якого типу ушкоджує ВІЛ-інфекція, внаслідок чого знижується імунний захист?

A. В-лімфоцити

B. Т4-хелпери

C. Природні кілери (NK)

D. Т-супресори

E. Т8-ефектори

6. При відборі для ревакцинації вакциною БЦЖ у школяра поставлено пробу Манту, яка виявилася негативною. Результат проби свідчить про такі особливості імунітету до туберкульозу:

A. Відсутність клітинного імунітету

B. Наявність клітинного імунітету

C. Відсутність гуморального імунітету

D. Відсутність антитоксичного імунітету

E. Наявність гуморального імунітету

7. Хлопчик на другому році життя став часто хворіти на респіраторні захворювання, стоматити, гнійничкові ураження шкіри. Навіть невеликі пошкодження ясен і слизової ускладнюються запаленням, що протікає тривало. Встановлено, що у крові дитини практично відсутні імуноглобуліни усіх класів. Зниження функціональної активності якої клітинної популяції лежить в основі описаного синдрому?

A. Нейтрофіли

B. Макрофаги

C. NK-лімфоцити

D. В-лімфоцити

E. Т-лімфоцити

8. Вірус імунодефіциту людини, маючи на своїй поверхні антигени gp — 41 та gp — 120, взаємодіє з клітинами-мішенями організму. Виберіть серед перерахованих антигени лімфоцитів людини, з якими комплементарно зв'язується gp — 120 вірусу:

A. CD 4

B. CD 3

C. CD 8

D. CD 19

E. CD 28

9. Досить часто причиною набутих імунодефіцитів є інфекційне ураження організму, при якому збудники безпосередньо розмножуються в клітинах імунної системи і руйнують їх. Виберіть серед перерахованих ті захворювання, при яких має місце вищезгадане:

A. Інфекційний мононуклеоз, СНІД

B. Туберкульоз, мікобактеріоз

C. Поліомієліт, гепатит А

D. Дизентерія, холера

E. Ку-гарячка, висипний тиф

10. Доношена дівчинка наприкінці першого року життя перенесла важку затяжну пневмонію. Дівчинка пізно почала ходити, хода була нестійкою, з порушенням координації рухів. Спостерігались телеангіектазії на шкірі та кон'юнктивах. При обстеженні виявлено зниження рівня Т-лімфоцитів (32%), відсутність Ig A. Який синдром розвинувся у дитини?

A. Синдром Луї–Бар.

B. Синдром Ді Джорджі

C. Синдром Брутона

D. Синдром Чедіака–Хігасі

E. Імунодефіцит швейцарського типу

III. Намалюйте змістовні, вичерпні та лаконічні блок-схеми:

1. Порівняльна схема розвитку Т- і В-клітинних реакцій.

2. Патогенез ВІЛ-інфекції.

5.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

ІІІ. Розв'язування ситуаційних задач.

1. У педіатричне відділення надійшов хлопчик 7 років. Його батьки стурбовані частим розвитком у дитини отитів, ангін, ринітів, кон'юнктивітів, бронхітів, пневмоній, ентероколітів. Ця госпіталізація пов'язана з підозрою на розвиток ендокардиту і сепсису. При обстеженні: лейкопенія за рахунок значного зниження числа лімфоцитів, в основному їх Т-пулу і в меншій мірі – В-популяції; зменшення вмісту в крові IgA і IgE (на 40% і 50% від норми відповідно), рівень IgG – на нижній межі норми.

1) Як Ви позначили форму патології стан, розвинене у дитини?

2) Які його можливі причини?

3) Який механізм розвитку і наслідки цього стану, судячи з лабораторними даними?

4) Які прояви хворобливого стану дитини в значній мірі можуть бути результатом зниження рівня IgA і IgE?

_____

_____

_____

_____

2. На прийомі у дерматолога чоловік 8 років. Скаржиться на слабкість, озноб, тривалу стійку лихоманку, нічний піт. Місяць тому на слизовій оболонці нижньої губи з'явилися червоно-фіолетові плями та вузлики, які мають тенденцію до збільшення і злиття, що не зникають після застосування антигістамінних препаратів і глюкокортикоїдів. Аналогічні елементи під час огляду виявлено на слизовій оболонці ротової порожнини та кон'юнктиви; виявлено також збільшення під- і надключичних, підборіддя, підщелепних, шийних, близько-і завушних лімфовузлів. Аналіз крові: гемограма без змін; лейкопенія, лімфо- і моноцитопенія. Протягом 3-х років, що передували захворюванню, хворий перебував у відрядженні в Африці, де останнього року тричі переніс пневмонію.

1) Які форми патології розвинулись?

2) Яка причина і основні ланки патогенезу первинного процесу?

3. Пацієнт 42 років, лікувався за призначенням лікаря препаратами, що містять сполуки золота, звернув увагу на те, що з'явилися спочатку поодинокі, а потім множинні крововиливи шкіри грудей, спини, слизової оболонки порожнини рота, великі крововиливи в місцях легких ударів. Аналіз крові: вміст еритроцитів, Hb і лейкоцитів в межах норми; значне зменшення

кількості тромбоцитів; збільшення рівня IgG і IgM. Проведені лікувальні заходи нормалізували стан хворого, він продовжив лікування препаратами золота (оскільки інші засоби були неефективними).

1. Як називається патологічна реакція, що розвинулася?

2. Чому виникла ця реакція та які основні ланки її патогенезу? Які дані з завдання можуть підтвердити Вашу версію?

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	6	Алергія

6.1. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ. Алергічні й аутоалергічні процеси можуть відбуватися в усіх органах і системах, а різні алергени значно поширені як у навколишньому середовищі, так і всередині організму. Наразі людство переживає швидке збільшення частоти алергічних реакцій – наприклад, 2018 рік ВООЗ проголосила роком пандемії алергії. Подібна широка поширеність алергії перетворила її в глобальну медико-соціальну проблему. При цьому у високорозвинених країнах відсоток осіб, які страждають на алергію, значно вище, ніж в країнах, що розвиваються.

6.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: механізми розвитку алергічних і аутоалергічних реакцій, підходи до їх корекції.

6.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність алергічних реакцій, їх етіологію.
- Обґрунтовувати зв'язок алергії, запалення та імунітету.
- Називати клінічні прояви алергічних реакцій.
- Визначати сутність аутоалергічних та псевдоалергічних рекацій.
- Формувати підходи до патогенетичної терапії алергологічних захворювань.

6.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Алергія – патологічна імунна реакція організму на будь-які речовини антигенної природи, що розвивається після повторного контакту з ними та супроводжується пошкодженням структури та функції клітин, тканин і органів.

Спільні особливості, що об'єднують алергічні хвороби:

- етіологічна роль алергенів;

- імунологічний механізм розвитку;

- неадекватність реакцій на антиген;

- зниження адаптивних ресурсів організму;

- пошкоджуюча дія комплексу антиген-антитіло (АГ-АТ) або АГ-сенсибілізованих лімфоцитів на клітини та тканини організму. Окрім чужорідних, *пошкоджуються й власні структури організму*. При цьому сенсибілізація сама по собі захворювання не викликає – лише повторний контакт із аналогічним антигеном може призвести до небажаного ефекту.

Алергії за своєю природою поділяються наступним чином:

1. Специфічні алергії. У більшості випадків клінічно виражену алергічну реакцію викликає повторне потрапляння в організм або утворення в ньому того ж алергену, який при першому впливі сенсибілізував цей організм (тобто зумовив вироблення специфічних АТ або Т-лімфоцитів).

2. Неспецифічні алергії:

- *парааллергія* – білкові алергени мають близьку, але не ідентичну структуру, (наприклад, при проведенні вакцинацій від різних хвороб із невеликими проміжками часу між ними):

а) місцева (феномен Шварцмана),

б) загальна (феномен Санареллі);

- *гетероалергія* – на організм впливає не сам антиген, а певний пошкоджуючий чинник (інтоксикація, охолодження, радіація, перегрівання). Прикладом гетероалергії може служити розвиток гострого дифузного гломерулонефриту або періодичне загострення хронічного гломерулонефриту під дією зазначених пошкоджуючих факторів.

Також алергії поділяються на:

- активні (реакція формується у відповідь на потрапляння або утворення в організмі алергену);

- пасивні (розвиток реакції є наслідком потрапляння до організму крові або її компонентів, що містять алергічні антитіла або лімфоцити з раніше алергізованого організму).

Алерген – речовина, що викликає утворення антитіл, сенсибілізованих лімфоцитів і медіаторів алергії, які ушкоджують як алергени та їх носіїв, так і власні структури організму.

Для скороченого позначення алергенів рослинного та тваринного походження використовують формулу, що включає назву роду (3 перших літери), виду (четверта рядкова буква) і порядковий номер із уточненням ізоформи. Наприклад, Amb a 1 – алерген 1 з *Ambrosia artemisiifolia*, Der p 2 – алерген 2 з кліща *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Види алергенів:

I. - екзогенні (потрапляють в організм ззовні),
- ендогенні (утворюються в організмі):
а) первинні – кришталик і сітківка ока, тканини нервової системи, щитоподібної залози, чоловічих статевих залоз,
б) вторинні – індуковані з власних тканин під впливом пошкоджень або пов'язані з дією на клітину мікробів (наприклад, комплекс вірус + клітина);

II. - антигени або субстанції з численними антигенними детермінантами,
- біологічно активні речовини, що є сумішшю антигенів,
- гаптени (стають антигенами після з'єднання з білками організму);

III. - білки,
- білково-полісахаридні комплекси;

IV. - побутові (домашній пил, шерсть, лупа, пух, постільні кліщі, миючі засоби, корм),

- грибкові мікроалергени,

- тваринного походження (епідермальні, кліщі, матеріалі з вовни),

- лікарські (сироватки, інсулін, препарати йоду, сульфаніламіди, антибіотики),

- мікробні (збудники туберкульозу, токсоплазмозу, кору, грипу, герпесу),

- паразитарні (ехінококоз, аскаридоз),

- рослинні (пилок),

- харчові (ракоподібні, риба, цитрусові, горіхи, мед, молоко, білки яєць).

Відомі наступні фактори, що ***сприяють розвитку*** алергічних реакцій:

- спадковість;
- шкідливі звички;
- необґрунтоване використання антибіотиків чи інших ліків;
- контакти з алергенами на виробництві;
- погані екологічні умови;
- контакт із золотом, нікелем і деякими іншими металами.

У основі ***місцевих проявів*** алергії лежать наступні процеси:

- *Місцеве розширення судин.* Воно проявляється швидко й обумовлено дією гістаміну та інших факторів, дещо пізніше – ейкозаноїдів. Видимий прояв – ерітема.

- *Підвищення проникності судин.* Його причина полягає в скороченні судин під дією гістаміну, лейкотрієнів і фактора агрегації тромбоцитів. Призводить до розвитку набряку, сприяє екстравазації клітин крові. Локальне порушення проникності з формуванням лейкоцитарних ексудатів і геморагій становить основу шкірних висипань. Скупчення рідини в субепідермальному просторі є морфологічною основою пухирів.

- *Спазм гладенької мускулатури,* особливо бронхів. Спазм викликають ейкозаноїди (лейкотрієни С4 і D4, простагландин D2, PAF) та гістамін. Проявом є астматичний напад.

- *Гіперпродукція слизу* (носового, бронхіального) й інших секретів (наприклад, сліз). Викликається лейкотрієнами.

- *Подразнення нервових закінчень,* що приводить до розвитку свербежу (за рахунок продукції гістаміну) і болю (за рахунок продукції тромбоксану А2 та кінінів).

Алергічні реакції класифікують таким чином:

I. У залежності від розвитку клінічних проявів (класифікація Кука):

- ***алергічна реакція негайного типу*** клінічно проявляється відразу або через декілька хвилин після контакту організму з алергеном (алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, анафілактичний шок, атопічна форма бронхіальної астми);

- ***алергічна реакція відстроченого (пізнього) типу*** виявляється через кілька годин (але не пізніше 6 годин) після контакту з антигеном (гемолітичні анемії, тромбоцитопенії або лейкопенії алергічного генезу; окремі різновиди сироваткової хвороби);

- ***алергічна реакція уповільненого типу*** проявляється через кілька годин або діб (частіше до 2 діб) після дозвільного впливу алергену на сенсибілізований організм (контактний дерматит, а також туберкулінова, бруцелінова та сифілітична реакції).

II. За характером місцевої взаємодії алергену з факторами імунної системи (класифікація Джелла і Кумбса, доповнена Ройтом):

- I тип, до якого відносяться алергічні реакції негайного типу, включає 2 різновиди:

а) ***реагіновий,*** пов'язаний із продукцією антитіл IgE-класу (атопічні захворювання);

б) ***анафілактичний,*** зумовлений IgG_4-антитілами (анафілактичний шок).

- II тип – ***цитотоксичний***, пов'язаний із утворенням IgG (крім IgG_4) та IgM до антигенів, які є на власних клітинах (аутоімунна гемолітична анемія, міастенія).

- III тип – ***імунокомплексний***, пов'язаний із утворенням комплексів алергенів і аутоалергенів із IgG- або IgM-антитілами та шкідливою дією цих комплексів на тканини організму (сироваткова хвороба).

- IV тип - ***клітинно-опосередкований (гіперчутливість уповільненого типу***), пов'язаний із утворенням сенсібілізованих лімфоцитів – Т-ефекторів (алергічний контактний дерматит, реакція відторгнення трансплантата).

- V тип – ***рецепторно-опосередкований (стимулючі реакції)***, пов'язаний із утворенням антитіл, здатних реагувати з поверхневими клітинними рецепторами, призначеними для гормонів або медіаторів (Базедова хвороба, інсулінорезистентність).

III. За патогенезом:

- алергічні реакції ***гуморального типу*** (I, II, III і V типи реакцій попередньої класифікації);

- алергічні реакції ***клітинного типу*** (IV тип реакцій попередньої класифікації).

Експериментальне відтворення алергічних реакцій:

- I тип:

А) Анафілактичний шок – активна чи пасивна анафілаксія.

Б) Місцева анафілаксія:

- активний феномен Овері;

- пасивний феномен Овері;

- реакція Шульца-Дейла.

- II тип – введення цитотоксичних сироваток.

- III тип:

А) Сироваткова хвороба (загальна імунокомплексна реакція).

Б) Феномен Артюса (місцева імунокомплексна реакція).

- IV тип – використання ад'юванта Фрейнда.

Передумовою розвитку алергічних процесів є переважання функціональної активності Th_2-клітин і їх впливу на імунологічні процеси при зниженій активності Th_1- клітин. Розвиткові алергічних реакцій сприяє також послаблення функціональної активності регуляторних Т-лімфоцитів.

Алергопатологія може мати різні **клінічні прояви**, серед яких:

Клінічна ситуація	*Алерген*	*Шлях надходження алергену*	*Вторинні клітини-мішені*	*Прояви*
		Системні		
Анафілактичний шок	Сироватки, ліки, отрути комах	Парентеральний (особливо внутрішньовенний)	Ендотелій судин, клітини крові	Вазоділятація, підвищення проникненності судин, вихід плазми крові в тканини, гіпотонія
Кропив'янка	Харчові продукти, отрути комах	Підшкірний, ентеральний	Ендотелій судин, клітини крові	Гіперемія, ерітема, пухирі, свербіж, шкірні висипи

Переважно місцеві

Бронхіальна астма	Пилок, пил, інші аеро-алергени	Інгаляційний	Гладенькі м'язи й епітелій бронхів, ендотелій судин	Бронхоспазм, посилення продукції слизу
Алергічні риніти, кон'юнктивіти	Пилок	Інгаляційний	Ендотелій судин, епітелій слизових оболонок	Гіперемія слизових оболонок, гіперпродукція слизу й інших секретів, нежить
Набряк Квінке	Ліки, отрути комах	Парентеральний, ентеральний	Ендотелій судин	Набряк обличчя та шиї
Атопічний дерматит	Ліки, барвники	Контактний, ентеральний	Епідерміс, ендотелій судин	Хронічне запалення шкіри
Харчові алергії	Харчові продукти	Ентеральний	Ентероцити, ендотелій судин, гладенькі м'язи	Діарея, нудота, блювота, кропив'янка, можливий анафілактичний шок

У патогенезі будь-якої алергії відзначають три стадії:

І. Імунна стадія триває від моменту первинного контакту імунної системи з алергеном до розвитку сенсибілізації.

ІІ. Патохімічна стадія розвивається при повторному контакті імунної системи зі специфічним алергеном і характеризується вивільненням значної кількості біологічно активних речовин.

ІІІ. Патофізіологічна стадія характеризується порушенням функціонування клітин і тканин організму аж до їхнього ушкодження під впливом біологічно активних речовин, виділених імунною системою під час патохімічної стадії.

Отже, на ***імунній*** стадії алерген взаємодіє з рецепторами FcεRI на поверхні тучних клітин, при цьому відбувається перехресне зшивання комплексів антитіло-рецептор і запуск активуючого сигналу в тучну клітину. Тобто суть стадії полягає в створенні стану підвищеної чутливості організму до певного антигену – це явище зветься *сенсибілізацією*. Вона може бути:

- активною (організм самостійно продукує антитіла чи сенсибілізовані Т-лімфоцити);

- пасивною (уведення ззовні специфічних до антигену готових антитіл чи сенсибілізованих Т-лімфоцитів).

На ***патохімічній*** стадії відбувається дегрануляція тучних клітин, що супроводжується викидом гістаміну й інших активних субстанцій, що містяться в гранулах, і синтезом ейкозаноїдів.

Відповідь клітин навколишніх тканин (судинного ендотелію, гладеньких м'язів, слизових оболонок, залоз, нервових закінчень тощо) становить ***патофізіологічну*** стадію. Це єдина стадія, яка перебігає майже однаково при будь-якому типі реакцій гіперчутливості. Ця стадія є результатом:

- прямого ушкодження клітин лімфоцитами та гуморальними антитілами;

- дії біологічно активних речовин;

- реакції на первинні алергічні зміни в певному органі.

На цій стадії спостерігається зміни на рівні різних систем організму, серед яких:

- *Серцево-судинна система.* Може змінюватися робота серця, знижуватися артеріальний тиск, підвищуватися проникність судин. Можливий розвиток асистолії. Зниження тиску обумовлено переважно дією брадикініну й ацетілхоліну, а також накопиченням гістаміну, серотоніну та деяких простогландинів.

- *Дихальна система.* Кініни, серотонін і гістамін викликають скорочення гладеньких міоцитів бронхів. Спазм бронхів, набряк слизової оболонки дихальних шляхів і гіперсекреція слизу призводять до порушення вентиляції легенів. Також може спостерігатися закладеність носа.

- *Система гемостазу.* У результаті активації фактору Хагемана може активуватися згортаюча система крові, внаслідок вивільнення гепаріну – антизгортаюча система крові, а в результаті перетворення профібринолізину на фібринолізин – фібринолітична система крові.

- *Нервова система.* Гістамін і кініни як медіатори больової чутливості викликають біль і свербіж.

Подібний механізм розвитку *патофізіологічної стадії є стереотипним* для різних типів реакцій гіперчутливості, у той час *як імунна та патохімічна стадії мають свої особливості*.

ОКРЕМІ ВІДМІННОСТІ РІЗНИХ ТИПІВ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

І тип реакцій гіперчутливості (анафілактичний, медіаторний, реагіновий). Зумовлений утворенням особливого типу антитіл, що належать до класу IgE та мають афинність до тканинних базофілів (тучних клітин) і базофілів периферійної крови – це *гомоцитотропні* антитіла.

Імунна стадія. У разі первинного потрапляння алергену до організму, він захоплюється антигенпрезентуючими клітинами (АПК – макрофагами, В-

лімфоцитами, дендритними клітинами) та піддається перетравлюванню. Унаслідок перетравлювання під дією лізосомних ферментів із алергенів утворюються пептиди, які «завантажуються» в пептид-зв'язувальні борозенки молекул головного комплексу гістосумісності, транспортуються на поверхню АПК і презентуються для розпізнавання Т-лімфоцитам-хелперам, які активуються та починають продукувати цитокіни, також посилюється міграційна активність еозинофілів.

Зростаюча продукція та накопичення специфічних IgE (гомоцитотропних антитіл, або реагінів) і їхня фіксація на тканинних базофілах і базофілах периферійної крові відрізняє реакції I типу від усіх інших алергічних реакцій. При цьому алергени, які сприяють продукції IgE, мають молекулярну масу в межах 10-70 кД. Антигени (алергени) з молекулярною масою до 10 кД не в змозі зв'язати дві молекули IgE на поверхні базофілів обох типів, а отже, і не здатні запустити алергічну реакцію. Водночас антигени з молекулярною масою понад 70 кД фізично не проникають крізь непошкоджені слизові оболонки і тому в принципі не можуть зв'язуватися з IgE, наявним на поверхнях клітин.

У нормі концентрація IgE в сироватці крові нижча, ніж будь-яких інших імуноглобулінів. Вона коливається в межах 90-350 нг/мл, тоді як при алергічних захворюваннях вона може бути значно вище. У разі повторного надходження специфічного алергену в організм, він зв'язується з IgE та призводить до дегрануляції тучних клітин.

Патохімічна стадія. Внаслідок дегрануляції лаброцитів відбувається викид їхнього вмісту, ці фактори вважаються *первинними* медіаторами алергії:

Вміст гранул тучних клітин	*Ефекти*
Гістамін	Розширення та підвищення проникності судин, спазм гладенької мускулатури, посилення секреції слизу, свербіж

Гепарін	Зниження в'язкості крові, розширення та підвищення проникності судин, спазм гладенької мускулатури
Серотонін	Розширення та підвищення проникності судин, спазм гладенької мускулатури
Хімаза	Протеоліз, підвищення секреції слизу
Тріптаза	Протеоліз, ремоделювання епітелію
Хемотаксичний фактор еозинофілів	Хемотаксис еозинофілів
Хемотаксичний фактор нейтрофілів	Хемотаксис нейтрофілів

Вторинними медіаторами вважаються ті сполуки, які не містилися в тучних клітинах у готовій формі, а синтезувалися *de novo* лише під час активації тканинних базофілів:

А) Ейкозаноїди – передусім, лейкотрієни LTC_4, LTD_4, LTE_4 і простагландин D_2 (у меншій мірі E_2, $F\alpha_2$ і I_2), а також тромбоксан A_2. Діючи через рецептори, вони розширюють судин (тромбоксан звужує їх) і підвищують їхню проникність, викликають спазм гладеньких м'язів, стимулюють виділення слизу, викликають хемотаксис нейтрофілів. Простагландини мають імунорегуляторну дію. Тромбоксан A_2 викликає агрегацію тромбоцитів із звільненням з них ферментів і інших активних чинників, сприяючих проліферації лімфоцитів. Лейкотрієни, що провокують інтенсивний і тривалий бронхоспазм, називають повільнореагуючою субстанцією анафілаксії.

Б) Цитокіни (ФНП-альфа, ІЛ-1, -3, -4, -5, -6, хемокіни, GM-CSF).

Лише для анафілактичних реакцій вторинними медіаторами також можуть бути біологічно активні речовини, джерелом яких є інші клітини (макрофаги, нейтрофіли, тромбоцити, еозинофіли).

Участь еозинофілів в алергічних реакціях негайного типу характеризується виділенням ними медіаторів, серед яких основний білок еозинофілів, катіонні білки, пероксидаза, нейротоксин, тромбоцитактивуючий фактор, лейкотрієни. Під впливом цих медіаторів розвиваються симптоми пізньої фази. Також еозинофіли продукують низку речовин, що сприяють пригніченню алергічної реакції, зменшенню наслідків її пошкоджуючого впливу:

- гістаміназа – руйнує гістамін;
- арилсульфатаза А – сприяє інактивації лейкотрієнів;
- фосфоліпаза D – нейтралізує тромбоцитактивуючий фактор;
- простагландин Е – зніжує виділення гістаміну.

Сукупність усіх перерахованих процесів приводить до того, що алергія набуває пошкоджувального характеру. Це пов'язано з викидом медіаторів, що мають деструктивний потенціал, а також із включенням гемокоагуляційних механізмів за рахунок активації фактору Хагемана (утворення тромбів покликане локалізувати вогнище проникнення алергенів до організму). Ця стадія характеризується:

- підвищенням проникності мікроциркуляторного русла;
- виділенням рідини з судин;
- розвитком набряку;
- серозним запаленням;
- посиленням утворення слизових екскретів.

До цього типу реакцій відносять анафілактичні і атопічні. Загальна анафілаксія має місце при *анафілактичному шоці*. До атопічних реакцій відносяться *кропив'янка, набряк Квінке, атопічна бронхіальна астма, алергічний риніт*.

II тип реакцій гіперчутливості (цитотоксичний). При гіперчутливості II типу ушкодження клітин зумовлено взаємодією антитіл з антигенами, які є компонентами клітини або абсорбовані на ній.

Імунна стадія. Алергічна реакція починається в результаті прямої ушкоджуючої дії на клітини антитіл (IgM і IgG). Комплекси АГ-АТ, що утворилися, активують систему комплементу й ефекторні клітини (нейтрофіли, макрофаги).

Патохімічна стадія. Активація системи комплементу під впливом компонентів системи С3а і С5а супроводжується опсонізацією ними гістаміну, утворенням кінінів і призводить до підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, а також до виділення лізосомальних ферментів, утворення супероксидного аніон-радикала, синглетного кисню, активації ПОЛ і ушкодження клітинних мембран.

Захворювання, обумовленні даним типом гіперчутливості:

А) Аутоімунні цитотоксичні патології. Цитотоксичні антитканинні антитіла виявляють при:

- тиреоїдиті Хашимото (мішень – тіроцити);
- хворобі Гудпасчера (мішень – базальна мембрана ниркових гломерул);
- цукровому діабеті I типу (цитотоксичні прояви, обумовлені Т-лімфоцитами).

Б) Алоімунні гемолітичні захворювання:

- гемотрансфузійні ускладнення;
- гемолітична хвороба новонароджених.

В) Алоімунна тромбоцитопенія новонароджених.

Г) Гемолітичні процеси, пов’язані з лікарською гіперчутливістю (гемолітична анемія, обумовлена сенсибілізацією до фенацетину і хлорпромазину; тромбоцитопенічна пурпура, що викликається прийомом лікарських засобів; імунний агранулоцитоз, що індукується прийомом амінофеназону і хінідину тощо).

III тип реакцій гіперчутливості (імунокомплексний). Утворення комплексу АГ-АТ відбувається в крові і міжклітинній рідині. Гіперчутливість III типу розвивається при утворенні великої кількості імунних комплексів або при порушенні їхньої елімінації ретикулоендотеліальною системою.

У нормі при взаємодії антигенів, що надходять ззовні, і антитіл, що утворюються, формуються імунні комплекси, із якими поєднуються компоненти комплементу при його активації за класичним шляхом. Комплекси взаємодіють з рецепторами CR1(CD35) еритроцитів. Такі еритроцити поглинаються макрофагами печінки, що призводить до елімінації комплексів. При взаємодії антитіл з антигенами клітинної мембрани патогенів або інших сторонніх клітин відбувається їхня опсонізація, також сприяюча фагоцитозу цих клітин.

При ушкодженні системи елімінації імунних комплексів, тривалому або занадто масованому надходженні антигена, а також при накопиченні великої кількості антитіл, реалізація зазначених процесів порушується. У таких випадках імунні комплекси найчастіше відкладаються на базальних мембранах, а також на ендотеліальних клітинах судин, що пов'язано з наявністю на їх поверхні Fc-рецепторів. Відкладення комплексів сприяє розвитку запалення.

Імунна стадія. Роль антитіл, що преципітують, виконують IgM і IgG. Мікропреципітат зосереджується навколо судин і в судинній стінці. Імунні комплекси активують систему комплементу, вироблення БАР, хемотаксис і фагоцитоз, формування лейкоцитарного інфільтрату.

Патохімічна стадія. Циркулюючий імунний комплекс призводить до активації системи комплементу, фагоцитів крові та тканин, вивільнення останніми лізосомальних ферментів, цитокінів, серотоніну, кінінів, супероксидних радикалів, ушкодження ендотелію і до агрегації тромбоцитів. Порушення мікроциркуляторного русла посилює ушкодження тканини аж до некрозу.

Відкладення комплексів активує фактори запалення, що призводить до підвищення проникності капілярів.

Імунокомплексна патологія може бути обумовлена не лише локальним відкладенням комплексів, а ще й системною дією циркулюючих імунних комплексів – має місце поєднання загальної симптоматики з локальними запальними процесами в місцях відкладення комплексів.

Цей вид гіперчутливості *лежить в основі* гострого постстрептокового гломерулонефриту, професійних захворювань, пов'язаних із алергічним альвеолітом («легені фермерів», «легені хутровиків»). Також імунокомплексна патологія складає основу деяких проявів аутоімунних захворювань, наприклад, ревматоїдного артриту, при якому імунні комплекси утворюються при зв'язуванні IgG з ревматоїдним фактором – анти-IgG-антитілами. Найбільш характерна і важка форма аутоімунної патології з III типом гіперчутливості – системний червоний вовчак (одним з основних антигенів виступає двуспіральна ДНК).

Ще одним прикладом є *сироваткова хвороба*, що розвивається при повторному внутрішньовенному введенні високих доз антигену (наприклад, сироватки з метою профілактики правця). На 7 добу після першого введення антигену в крові з'являються антитіла, а чергове введення антигену (зазвичай через 8 діб після початку процедури) призводить до швидкого формування в судинному руслі імунних комплексів, у тому числі нерозчинних. При цьому спостерігаються як загальні симптоми (лихоманка, висип, артралгія, генералізована лімфаденопатія), так і локальні прояви, залежні від місць відкладення імунних комплексів: васкуліт, артрит або нефрит при відкладенні комплексів відповідно на судинній стінці, в суглобах, нирках.

IV тип реакцій гіперчутливості (реакції уповільненого типу). Головна особливість реакцій уповільненого типу полягає в тому, що вони не залежать від наявності антитіл.

Імунна стадія. Із антигеном взаємодіють Т-лімфоцити, які розпізнають антигенні детермінанти з високою мірою специфічності за допомогою рецепторів, до складу яких входить антиген головного комплексу гістосумісності.

Патохімічна стадія. При контакті з антигеном Т-лімфоцити виробляють лімфокіни:

- лімфокіни, які впливають на макрофаги:

- фактор інгібування міграції макрофагів,
- фактор агрегації макрофагів,
- фактор хемотаксису макрофагів,
- фактор резистентності макрофагів,
- фактор шкірної реактивності;

- лімфокіни, які впливають на лімфоцити:

- фактор бласттрансформації,
- фактор хелперів,
- фактор супресії,
- фактор переносу (Лоуренса);

- лімфокіни, які впливають на гранулоцити:

- хемотаксичний фактор,
- фактор інгібіції;

- лімфокіни, які впливають на клітинні культури (пригнічують синтез нуклеїнових кислот):

- інтерферон,
- фактор, який пригнічує проліферацію клітин культури тканин;

- Лімфокіни, що діють у цілісному організмі:

- фактори, що спричиняють шкірну реакцію і сприяють підвищенню проникності стінки судин, проникненню лейкоцитів у тканину, розвитку набряку.

Під впливом лімфокінів навколо антигену протягом декількох годин накопичуються лейкоцити (а саме макрофаги, лімфоцити, гранулоцити), а також змінюється проникність стінки судин і розвивається запальний процес. У імунокомпетентних тканинах активується продукція антитіл і утворення Т-лімфоцитів. Формується вогнище запалення, внаслідок чого алерген відмежовується від навколишніх тканин гранулемою.

Прикладами є:

- алергія, що формується при деяких інфекційних захворюваннях (туберкульоз, лепра, бруцельоз, проказа), мікозах, протозойних інвазіях;
- деякі аутоімунні захворювання;
- деякі шкірні проби (туберкулінова та бруцелінова реакції);
- контактний дерматит – його можуть викликати динітрохлорбензол, динітрофенол, парафенілендіамін, неоміцин, метали;
- реакція Джонса-Мотта (реакція шкірної базофільної гіперчутливості) – розвивається у відповідь на введення дуже малих доз білкових речовин в сенсибілізований організм і може передувати формуванню АТ-залежної реакції гіперчутливості.

V тип реакцій гіперчутливості (антирецепторний тип, стимулюючі реакції). При реалізації реакцій цього типу пошкодження клітин не відбувається. У цих реакціях беруть участь антитіла, що не мають комплементзв'зуючої активності.

Імунна стадія. При цьому типі алергії утворюються антитіла, здатні реагувати з рецепторами на поверхні клітин, призначеними для гормонів або медіаторів.

Патохімічна стадія. Вказані антитіла можуть стимулювати, екранувати або викликати деструкцію рецепторів.

Наприклад, аутоантитіла до інсуліну або до інсулінових рецепторів клітин інактивують (нейтралізують) їх, що може призводити до розвитку цукрового діабету.

Порівняння реакцій гіперчутливості I-IV типів

Критерій	***Тип I***	***Тип II***	***Тип III***	***Тип IV***
Реакція	Анафілактична	Цитотоксична	Імунокомплексна	Гіперчутливість уповільненого типу
Антиген	Розчинний, зазвичай екзогенний	Зв'язаний з поверхнею клітини	Розчинний, позаклітинний	Розчинний, презентується АПК
Структура, що розпізнає	IgE	IgG (крім IgG_4), IgM	Зазвичай IgG	TCR
Ефекторний механізм	Викид активних молекул тучними клітинами	Комплемент-залежний цитоліз	Реакція на відкладання імунних комплексів	Клітинно-опосередкована реакція
Термін розвитку реакції	Рання фаза – до 30 хвилин, пізня фаза – від 2 годин до 2 діб	2-6 годин	3-8 годин	1-2 доби
Приклади	Бронхіальна астма, алергічний	Гемолітична анемія, агранулоцитоз	Імунокомплексний гломерулонефр	Контактний дерматит, деякі форми

риніт, поліноз, атопічний дерматит, анафілактичний шок, кропив'янка	, тромбоцитопенія, деякі форми міокардитів та інші	ит, системний червоний вовчак, вузликовий періартеріїт та інші	лікарської ідіосинкразії, туберкулінова та бруцелінова реакції та інші

ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЇ

- *Ізоляція* організму від потенційного алергену.

- *Специфічна гіпосенсибілізація* – зниження чутливості до алергену шляхом введення хворому в малих дозах того алергену, до якого є підвищена чутливість. Найкращі результати такої специфічної імунотерапії відзначаються при лікуванні алергічних реакцій реагінового типу (поліноз, атопічна бронхіальна астма, кропив'янка). Наприклад, гіпосенсибілізацію за методом Безредка застосовують при введенні сторонніх лікувальних сироваток. Механізм гіпосенсибілізації полягає в підборі малої дози антигена для повторного введення; таким чином БАР, що виробляються, інактивуються організмом, і антитіла зв'язують антиген без алергії.

- *Фармакотерапія*:

- Стабілізатори мембран тучних клітин.
- Препарати, що блокують лейкотрієни.
- Блокатори Н1-гістамінових рецепторів.
- Ентеросорбенти (при алергіях із ентеральним шляхом надходження алергену).
- Адреналін, глюкокотрикоїди (при анафілаксії).

- *Антиген-специфічна імунотерапія*, внутрішньовенне введення моноклональних антитіл анти-IgE (*«біологічна терапія»)*.

- Екстракорпоральні методи:

- *Плазмаферез* – видалення плазми крові з розчиненими в ній токсичними речовинами.
- *Цитаферези* – видалення клітин крові.
- *Гемо-, плазмосорбція* – видалення за допомогою сорбентів низько- та середньомолекулярних токсичних сполук.
- *Імуносорбція* – видалення за допомогою специфічних імуносорбентів надмірної кількості антитіл і циркулюючих імунних комплексів.
- *Лімфоцитоферез* – видалення з крові надмірної кількості лімфоцитів дискретним або апаратним методом.
- *Тромбоцитоферез* – видалення тромбоцитів з крові.
- *Гемосорбція* як метод дезінтоксикації та імунокорекції: активується функція лімфоцитів, фагоцитів, підвищується кількість рецепторів до кортизолу на поверхні мембран лімфоцитів. Недоліком є значне руйнування компонентів крові (еритроцитів, тромбоцитів) при проходженні через сорбент.
- *Імуносорбція* базується на виведенні з кровообігу специфічних IgE, неспецифічних Ig та циркулюючих імунних комплексів під час пропускання крові через сорбент.
- *Моноклональна анти-IgE-імуносорбція* полягає у видаленні з організму реагінів під час пропускання крові через сорбент, який містить моноклональні антитіла до IgE.

ПСЕВДОАЛЕРГІЯ

Псевдоалергія – патологічний процес, клінічно схожий на алергію, але який не має імунологічної стадії розвитку. Патогенетичні варіанти псевдоалергії:

I. Гістамінолібераційна – вивільнення гістаміну неімунним шляхом під впливом наступних чинників:

- харчові продукти (консерви, сири, томати, банани, ананаси, шоколад, горіхи, ягоди);

- медикаменти (йодвмісні рентгенконтрастні речовини, декстрани, інгібітори АПФ, кодеїн, морфін, тіопентал, тубокурарин, тетрациклін);

- фізичні фактори (уповільнений ангіоневротичний набряк від здавлення, холодова кропив'янка, вібраційний ангіоневротичний набряк, сонячна кропив'янка, аквагеннна кропив'янка).

II. Дефіцит інгібітору С1-компонента комплементу (клінічно проявляється ідіопатичним ангіоневротичним набряком).

III. Порушення метаболізму арахідонової кислоти (клінічно проявляється астматичною тріадою).

IV. Порушення функції органів травлення:

- хронічна ферментативна кропив'янка.

- глютенова ферментопатія.

Іноді має місце поєднання алергічних і псевдоалергічних процесів. Прикладом є так звана аспіринова бронхіальна астма, при якій одним із факторів, що сприяють бронхоспазму, є використання нестероїдних противозапальних препаратів (у тому числі аспірину, що й зумовило відому назву цього клініко-патогенетичного варіанту хвороби). Клінічно вона проявляється ***«аспіриновою тріадою»*** (тріада Фернанда Відаля):

- приступи ядухи;

- непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП);

- поліпозний риносинусіт.

Виникають випадки, коли за життєвими показами неможливо відмовитися від призначення НПЗП вказаним пацієнтам – тоді проводять десенситизацію аспірином. Це метод впливу на патогенетичний механізм захворювання, заснований на феномені розвитку несприйнятливості хворого до повторних доз НПЗП в період 2-3 діб після нападу ядухи, викликаного першою дозою.

ХВОРОБИ ІМУННОЇ АУТОАГРЕСІЇ

Аутоімунні захворювання – патологічні процеси, основою яких служить імунна відповідь на власні антигени організму, що призводить до пошкодження клітин, які експресують ці аутоантигени.

Аутоімунним процесам властиві спільні риси:

- основа аутоімунних захворювань – імунні процеси, тому всі закономірності розвитку імунної відповіді знаходять відображення в патогенезі цих захворювань;
- прояви аутоімунних процесів визначаються локалізацією аутоантигена в організмі: якщо він міститься тільки в «демаскованому» органі – пошкодження має локалізований характер, зачіпаючи відповідний орган; при широкій поширеності аутоантигенів в організмі розвивається системний процес;
- прояви аутоімунних захворювань залежать також від характеру імунних механізмів, що переважають у відповідях на аутоантиген.

У зв'язку з неможливістю видалення аутоантигена з організму, аутоімунні процеси *завжди мають затяжний характер*.

Механізм розвитку аутоімунних хвороб може буде непрямим (у результаті травм, інфекційного чи іншого захворювання) чи безпосереднім – пов’язаним з дисфункцією Т-супресорів і розвитком цитотоксичного контролю імунної системи антигенів власних тканин:

- ***Органоспецифічні*** аутоімунні захворювання – розвиваються через порушення цілісності тканинних (гісто-гематичних) бар’єрів – тих, що в нормі відділяють деякі органи і тканини від крові і, відповідно, від імунної агресії лімфоцитів. При цьому, оскільки в нормі антигени цих тканин в кров взагалі не потрапляють, тимус не робить негативної селекції аутоагресивних лімфоцитів проти цих тканин. Наприклад, демаскування колоїду щитоподібної залози призводить до розвитку аутоімунного тіреоїдиту,

пошкодження гематотестикулярного бар'єру призводить до продукції антиспермальних антитіл із розвитком аутоімунного безпліддя тощо.

- ***Органонеспецифічні*** аутоімунні захворювання – розвиваються через порушення системи імунобіологічного нагляду. Аутоімунізація розвивається по відношенню до антигенів багатьох органів і тканин.

Також у результаті накопичення ліків деякі власні тканини можуть набувати чужорідних антигенних властивостей, потрапляючи під імунологічний контроль організму.

У виникненні аутоімунних хвороб значна роль належить генетичним факторам. Майже всі аутоімунні захворювання пов'язані зі зміною головного комплексу гістосумісності. Факторами ризику цих захворювань є жіноча стать і зрілий вік.

Прикладами є гостра ревматична гарячка (застарілий тривіальний термін – «ревматизм» – ураження серця та суглобів), ревматоїдний артрит (уражає периферичні суглоби), розсіяний склероз (уражається мієлін), міастенія гравіс (уражаються рецептори до ацетилхоліну), системний червоний вовчак (уражається молекула ДНК, кровоносні судини, шкіра і нирки), а також багато інших аутоімунних уражень крові, печінки, нирок та інших органів.

Аутоімунні хвороби можуть розвиватися за різними типами алергічних реакцій (найчастіше – за другим), а для деяких з них можливий розвиток одразу за декількома варіантами. Наприклад:

Тип реакції	*Хвороби та стани*
I	- Анафілактичний шок - Бронхіальна астма - Атопічний дерматит - Алергічний риніт - Кропив'янка
II	- Аутоімунна гемолітична анемія/тромбоцитопенія/агранулоцитоз - Перніціозна анемія

	- Хвороба Ґрейвса
	- Тиреоїдит Хашимото
	- Цукровий діабет І типу
	- Гостра ревматична гарячка
	- Синдром Дресслера
	- Аутоімунний васкуліт
	- Міастенія гравіс
	- Розсіяний склероз
	- Аутоімунний увеїт
	- Аутоімунний орхіт
	- Системний червоний вовчак
	- Ревматоїдний артрит
III	- Склеродермія
	- Синдром Шегрена
	- Вузликовий періартеріїт
	- Тиреоїдит Хашимото
	- Цукровий діабет І типу
	- Синдром Дресслера
IV	- Розсіяний склероз
	- Аутоімунний увеїт
	- Аутоімунний орхіт

Підходи до *фармакотерапії*:

- імуносупресори;

- імуномодулятори;

- «біологічні» препарати (блокатори ФНП-α, блокатори CD40-рецепторів), блокатори диференціювання Т-лімфоцитів.

6.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Визначення поняття і загальна характеристика алергії. Фактори, що сприяють розвитку алергії.

2. Етіологія алергії, види екзо- і ендогенних алергенів.

3. Принципи класифікації алергічних реакцій. Класифікація алергічних реакцій за Кумбсом і Джеллом.

4. Стадії патогенезу алергічних реакцій різних типів.

5. Поняття сенсибілізації, її види.

6. Медіатори алергії – представники та їхня патогенетична роль у розвитку алергії. Назвіть їхню класифікацію.

7. Яким чином можливо експериментальне відтворення алергічних реакцій різних типів? Детально опишіть кожен із методів.

8. Роль лімфокінів у розвитку алергії.

9. Клінічні форми алергії.

10. Псевдоалергічні реакції. «Аспіринова тріада».

11. Аутоалергічні (аутоімунні) реакції. Причини і механізми їх розвитку. Роль аутоалергічного компонента в патогенезі хвороб.

12. Основні принципи запобігання і лікування алергічних реакцій.

13. Основні принципи лікування аутоалергічних хвороб.

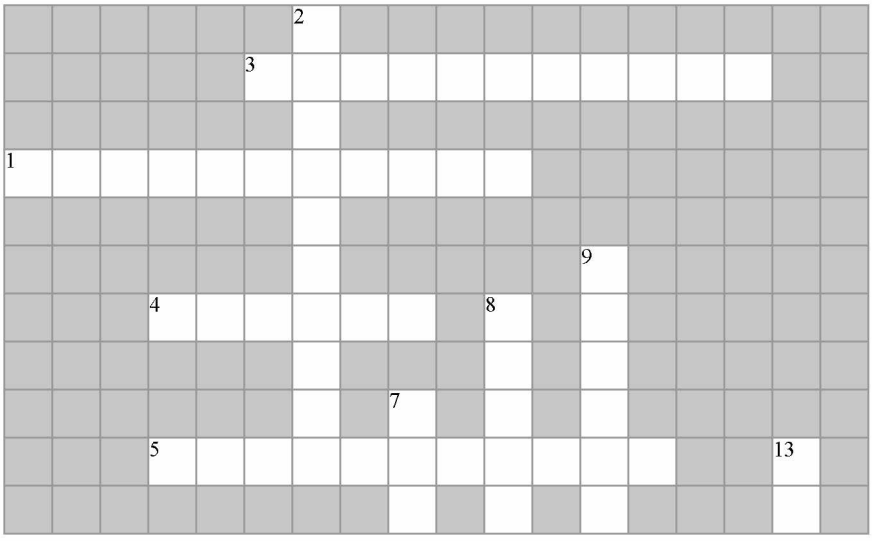
14. Визначення біологічної терапії.

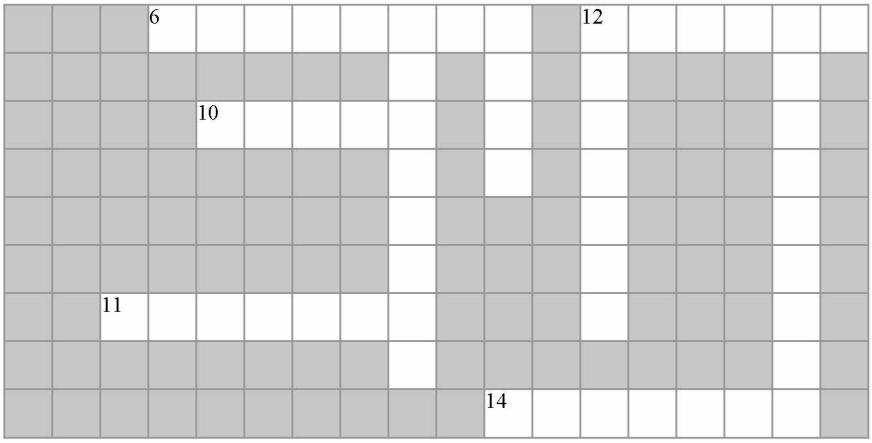
15. Методика проведення гіпосенсибілізації за методом Безредка.

16. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Основи АСІТ-терапії.

6.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:





За горизонталлю:

1. Хвороба, що розвивається при повторному внутрішньовенному введенні високих доз антигену.

3. Видалення плазми крові з розчиненими в ній токсичними та патологічними речовинами.

4. Гостра алергічна реакція організму, що характеризується масивним набряком слизових оболонок, шкіри і підшкірної жирової клітковини – це ангіоневротичний набряк…

5. Біологічно активні речовини, що синтезуються з полієнових жирних кислот.

6. Аутоімунна цитотоксична патологія щитоподібної залози – це тиреоїдит…

10. Клітини мієлоїдного ряду, що містять у собі базофільні гранули з біологічно активними речовинами, які беруть участь у розвитку алергічних реакцій.

11. Речовина, що викликає утворення антитіл, сенсибілізованих лімфоцитів і медіаторів алергії.

12. Який імунологічний феномен розвивається при повторному внутрішньошкірному веденні антигену, який локально утворює імунні комплекси з раніше накопиченими антитілами?

14. Який ад'ювант використовується для експериментального відтворення реакцій гіперчутливості уповільненого типу?

За вертикаллю:

2. До якого типу алергічних реакцій за патогенезом відноситься IV тип реакцій гіперчутливості?

7. Яка стадія алергії розвивається при повторному контакті імунної системи зі специфічним алергеном і характеризується вивільненням значної кількості біологічно активних речовин?

8. Медіатор алергії – біогенний амін, попередником якого є гідроксильований триптофан.

9. Патологічний процес, клінічно схожий на алергію, але який не має імунологічної стадії розвитку.

13. Фермент, що розщеплює гістамін.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У хворого після травми виникла необхідність введення протиправцевої сироватки, але проба на чутливість до сироватки виявилася позитивною. Специфічну гіпосенсибілізацію у хворого слід виконати за допомогою введення:

A. Лікувальних доз антигістамінних препаратів

B. Наркотичних речовин, що знижують чутливість

C. Роздільної дози специфічного алергену

D. Фізіологічних доз глюкокортикоїдів

E. Мінімальних доз специфічного алергену

2. На 8-й день після введення протиправцевої сироватки у пацієнта піднялась температура, він став скаржитися на біль у суглобах та свербіж шкіри. Який механізм цього ускладнення?

A. Антитілозалежна цитотоксичність

B. Анафілаксія

C. Гіперчутливість уповільненого типу

D. Клітинна цитотоксичність

E. Імунокомплексна гіперчутливість

3. При підозрі на туберкульоз хворій дитині зробили пробу Манту. Через 24 години у місці введення алергену з'явились припухлість, гіперемія і болісність. Які основні компоненти визначають цю реакцію організму?

A. Мононуклеари, Т-лімфоцити і лімфокіни

B. Гранулоцити, Т-лімфоцити і IgG

C. Плазматичні клітини, Т-лімфоцити і лімфокіни

D. В-лімфоцити, IgM

E. Макрофаги, В-лімфоцити і моноцити

4. До лікаря звернулася жінка 37 років зі скаргами на екзематозне ураження шкіри рук, що з'являється після контакту з миючим засобом «Лотос». Використання гумових рукавичок запобігає цьому. Патологічна реакція шкіри зумовлена активацією:

A. Т-лімфоцитів

B. В -лімфоцитів

C. Моноцитів

D. Нейтрофілів

E. Базофілів

5. Дитина 6-ти років під час гри порізала ногу осколком скла і була направлена у поліклініку для введення протиправцевої сироватки. З метою попередження розвитку анафілактичного шоку лікувальну сироватку вводили за методом Безредка. Який механізм лежить в основі подібного способу гіпосенсибілізації організму?

A. Зв'язування фіксованих на тучних клітинах IgE

B. Блокування синтезу медіаторів у тучних клітинах

C. Стимуляція імунологічної толерантності до антигену

D. Стимуляція синтезу антиген-специфічних IgG

E. Зв'язування рецепторів до IgE на тучних клітинах

6. В основі розвитку імунних і алергічних реакцій організмом застосовуються однакові механізми відповіді імунної системи на антиген. Визначте основну відмінність алергічних реакцій від імунних:

A. Розвиток пошкодження тканин

B. Кількість антигену, що потрапляє

C. Особливість будови антигенів

D. Шляхи потрапляння антигенів до організму

E. Спадкова схильність

7. У чоловіка 25-ти років діагностований гострий дифузний гломерулонефрит. З анамнезу: за 18 днів до прояву хвороби переніс ангіну. Який механізм ураження ниркових клубочків буде спостерігатися у цьому випадку?

A. Імунний

B. Хімічний

C. Нефротоксичний

D. Ішемічний

E. Медикаментозний

8. У хворого переливання крові ускладнилося розвитком гемотрансфузійного шоку. Назвіть тип алергічної реакції, що лежить в основі даної патології:

A. Цитотоксичний

B. Анафілактичний

C. Імунокомплексний

D. Гіперчутливість сповільненого типу

E. Рецепторопосередкований

9. У пацієнтки 23-х років після використання нової губної помади з'явилися набряк і свербіння губ, а через 2 дні - кірочки на червоній облямівці губ. Який тип алергічної реакції найбільш імовірний?

A. Сповільнений

B. Цитотоксичний

C. Імунокомплексний

D. Анафілактичний

E. Стимулюючий

10. У жінки згодом після вживання морепродуктів на шкірі тулуба та дистальних відділів кінцівок з'явились маленькі сверблячі папули, які частиною зливаються між собою. Через добу висипка самовільно зникла. Назвіть механізм гіперчутливості, що полягає в основі даних змін:

A. Атопія (місцева анафілаксія)

B. Системна анафілаксія

C. Клітинна цитотоксичність

D. Імунокомплексна гіперчутливість

E. Антитілоопосередкований клітинний цитоліз

III. Намалюйте змістовні, вичерпні та лаконічні блок-схеми:

1. Механізми розвитку аутоімунних хвороб.

2. Порівняльна схема механізмів розвитку алергічних реакцій I-V типів.

6.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант:

II. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

III. Розв'язування ситуаційних задач.

1. Хворому зробили внутрішньовенну ін'єкцію розчину прокаїну без попередньої внутрішньошкірної проби. Відразу після процедури хворий покрився холодним потом, артеріальний тиск у нього різко знизився, пульс став ниткоподібним, дихання — частим, поверховим. Визначте характер цієї алергічної реакції і механізм її розвитку. Яку негайну допомогу слід надати пацієнтові?

---

2. Через 6 тижнів після проникаючого поранення правого ока у хворого з'явився біль в іншому оці і постійний головний біль на тому ж боці. Гострота зору лівого ока почала прогресивно знижуватися. При огляді виявлено звуження зіниці перикорнеальна ін'єкція та гіперемія райдужної оболонки. При пальпації ока – болючість. Об'єктивно спостерігається помутніння склоподібного тіла. Які механізми ураження нетравмованого ока?

---

3. Хворий надійшов у хірургічне відділення з сильно забрудненою раною лівого стегна. Хворому зроблена первинна хірургічна обробка рани. Внутрішньом'язово у верхній зовнішній квадрант сідниці введено 1500 АО протиправцевої сироватки. У зв'язку з тим, що загоєння рани ускладнилося

нагноєнням, уведення протиправцевої сироватки повторювали через кожні 6 днів. Після третьої ін'єкції на місці введення сироватки з'явилася набряклість, сформувався великий інфільтрат. Шкіра над інфільтратом місцями некротизувалася, в результаті чого утворилася виразка, що довго не загоювалася. Як пояснити появу вогнища запалення з некрозом у хворого? Чим відрізняється феномен Шварцмана від феномена Артюса?

---

4. На 6-му тижні перебування пацієнта в лікарні в зв'язку з інфарктом міокарда на фоні добрих результатів його лікування з'явилися тупий біль у області серця і шум тертя перикарду, температура тіла підвищилася до 39°С. При дослідженні крові виявлені еозинофільний лейкоцитоз, підвищення титру антікардіальних антитіл. Лікар поставив діагноз «постінфарктний синдром (синдром Дресслера)». Що лежить у основі цього синдрому? До якого типу реакцій гіперчутливості він відноситься? До якого типу антитіл відносяться антикардіальні АТ?

---

5. Жінка скаржиться на свербіж і печіння шкірних покривів задньої поверхні шиї, що, зі слів хворої, виникло після того, як вона одягла намисто з нікельованою застібкою. При об'єктивному огляді встановлено, що шкірні покриви в області VII шийного-I грудного хребців різко гіперемована, виявляються шкірні висипання округлої форми діаметром близько 0,5 см, що підносяться над поверхньою шкіри. Діагностовано контактний дерматит (реакція на нікель). Із розвитком алергічної реакції якого типу пов'язано це захворювання?

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	**7**	**Запалення. Стадії альтерації та ексудації запалення**

7.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Запалення відноситься до числа найбільш поширених патологічних процесів. Одночасно воно є важливою захисно-пристосувальною реакцією, що еволюційно сформувалася як спосіб збереження цілого організму ціною пошкодження його частини. За

допомогою запалення забезпечуються локалізація й елімінація запального агента.

7.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: сутність та біологічну роль запалення, його стадійність та деталі механізмів альтерації та ексудації з еміграцією.

7.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Класифікувати та визначати сутність запалення як типового патологічного процесу.
- Розрізняти види флогогенів.
- Визначати медіатори запалення.
- Давати характеристику альтерації, ексудації з еміграцією.
- Описувати характерні зміни в осередку запалення.

7.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Запалення – це типовий патологічний процес, що розвивається у васкуляризованих тканинах у відповідь на пошкодження та характеризується поетапними змінами мікроциркуляторного русла, крові та строми органу або тканини з метою локалізації, розведення, ізоляції й усунення ушкоджуючого агента та відновлення пошкодженої тканини.

Найменування запалення в органах складається з грецької (ріже – латинської) назви органу та суфіксу *«-itis» («-um»)*. Виняток – деякі усталені терміни (панариций, пневмонія тощо).

Етіологічний фактор запалення («запальний агент») має назву **флогоген**. Ним може бути агент будь-якої природи, який за своєю силою та/або тривалістю перевищує адаптаційні можливості організму:

- *екзогенні флогогени:*

- біологічні (бактерії, віруси, гриби, найпростіші, гельмінти),
- механічні (сторонній предмет, травма),

- фізичні (висока і низька температура, радіація),
- хімічні (кислоти і луги);

- *ендогенні флогогени* (пухлини, жовчні та сечові конкременти, тромботичні процеси, комплекси АГ-АТ, депозити сечової кислоти або солей кальцію).

Біологічне значення запалення:

- відокремлення ділянки пошкодження;
- знищення патогенних агентів;
- репарація (відновлення пошкоджених тканин).

Негативне значення запалення:

- можливе розплавлення тканин;
- можливе формування масивних рубців;
- можливе утворення свищів;
- запалення є патогенетичною основою багатьох хвороб, у тому числі летальних.

Класифікація запалення:

I. *За участю інфекційних факторів:*

- септичне (викликане інфекцією);
- асептичне (не пов'язане з інфекцією).

II. *За етіологією:*

- специфічне – запалення, що викликається конкретними причинами або збудниками та має характерні морфологічні ознаки (туберкульозне запалення, запалення при сифілісі, лепрі, актиномікозі тощо);
- неспецифічне – викликається іншими флогогенами.

III. *За тривалістю перебігу:*

- гостре (розвивається негайно після дії флогогену та характеризується переважанням ексудативної клітинної реакції, швидким завершенням процесу з елімінацією пошкоджуючого агента та репарацією тканини) – тривалість до 14 днів;

- підгостре – проміжне між гострим і хронічним запаленням;

- хронічне (тривалий процес, при якому одночасно відбуваються пошкодження тканин, реактивні зміни та процеси загоєння) – тривалість від 6 місяців і більше, періоди загострення чергуються з періодами ремісії.

IV. *За типом тканинної реакції:*

- нормергічне – адекватна відповідь на пошкодження; результатом є одужання, оскільки під впливом цього виду запалення відбувається нейтралізація, пригнічення або повне руйнування флогогенних агентів або їхнє розсмоктування чи ізоляція (інкапсуляція);

- гіпоергічне – невідповідна слабка реакція на флогогенний агент, що може бути зумовлено пригніченням захисних сил організму через попередню хворобу, перенавантаження, голодання, вплив потужних інфекційних агентів (анаеробна флора), радіаційні ушкодження тощо;

- гіперергічне – невідповідна шкідливості флогогена надмірна реакція на нього, у результаті чого некротичні процеси переважають над регенераторними (можливі причини – алергічні реакції, деякі інфекції).

V. *За домінуючим місцевим процесом:*

- альтеративне – переважання процесів ушкодження, дистрофії та некрозу;

- ексудативне – виражене порушення кровообігу з явищами ексудації й еміграції лейкоцитів;

- проліферативне (продуктивне) – розмноження клітин гематогенного та гістогенного походження з розвитком клітинних інфільтратів (окремий варіант – гранулематозне запалення).

Місцеві ознаки запалення (Цельс, Гален):

1. *Tumor (припухлість)* – розвивається в результаті збільшення кровонаповнення тканини та розвитку набряку у вогнищі запалення.
2. *Rubor (почервоніння)* – виникає в результаті розвитку артеріальної гіперемії у вогнищі запалення.
3. *Calor (жар, підвищення температури у вогнищі запалення)* – є наслідком артеріальної гіперемії та підвищення інтенсивності обміну речовин у вогнищі запалення.
4. *Dolor (біль)* – виникає в результаті впливу на рецептори медіаторів запалення (гістамін, брадикінін), ацидозу, гіперосмії та набряку запаленої тканини.
5. *Functio laesa (порушення функції)* – розвивається як внаслідок дії первинного флогогенного фактора, так і в результаті морфо-функціональних змін, які характерні для запального процесу.

Ці ознаки особливо добре визначаються, якщо вогнище запалення знаходиться на зовнішніх покровах тіла.

Загальні прояви запалення:

- гарячка;
- лейкоцитоз;
- підвищена швидкість зсідання еритроцитів;
- прискорений обмін речовин;
- явища інтоксикації організму.

Компоненти запалення.

1. *Альтерація* – пошкодження, яке може бути первинним (у результаті дії флогогена) і вторинним (наслідок захисних процесів).

2. *Ексудація* – об'єднує судинні реакції та зміни крово- і лімфообігу, власне ексудацію, еміграцію лейкоцитів і вихід інших формених елементів крові в тканини, фагоцитоз.
3. *Проліферація* – завершальна стадія запалення, під час якої відбувається або відновлення структури та функції тканин (регенерація), або заміщення втрачених паренхіматозних елементів органу сполучною тканиною (фіброплазія, склерозування).

Медіатори запалення – це біологічно активні речовини, що утворюються, вивільняються або активуються у вогнищі запалення та діють і руйнуються в межах цього вогнища. Вони зумовлюють розвиток і регуляцію процесів альтерації, розвиток судинних реакцій, ексудації рідини й еміграції клітин крові, фагоцитозу, проліферації і репаративних процесів у вогнищі запалення .

Більшість медіаторів виконують свої біологічні функції, впливаючи на рецептори клітин-мішеней, решта – мають пряму ферментативну або токсичну активність. Функції кожного медіатора регулюються відповідними інгібіторами.

Джерелами медіаторів запалення можуть служити плазма крові та клітини-учасники запалення. Відповідно до цього виділяють 2 групи медіаторів запалення:

- *гуморальні* (найбільш важливі – похідні комплементу);

- *клітинні* – можуть синтезуватися *de novo* (метаболіти арахідонової кислоти) або вивільнятися з клітинних депо (гістамін). Джерелами клітинних медіаторів у вогнищі запалення переважно є макрофаги, нейтрофіли і базофіли.

Також медіатори запалення поділяють на:

1. *Прозапальні* медіатори (медіатори альтерації й ексудації).
2. *Протизапальні* медіатори (медіатори проліферації).
3. *Регулятори проліферації.*

АЛЬТЕРАЦІЯ

Первинна альтерація – комплекс змін, викликаних *безпосередньою* дією флогогена. Зона первинної альтерації *локалізується* саме в місці дії флогогена. *Механізм* зумовлений пошкодженням і руйнуванням структур тканин, порушенням метаболізму (переважання катаболізму), значними фізико-хімічними розладами. *Час розвитку* – відразу після дії флогогенного фактору.

Вторинна альтерація зумовлена не лише дією флогогенного фактора, а й *продуктами*, що виникають у результаті деструкції клітин та фізико-хімічними, метаболічними *змінами* в зоні первинної альтерації. *Локалізацією* вторинної альтерації є периферія місця дії флогогенного агента й обширний регіон навколо зони первинної альтерації. У основі механізму лежать розлади нервової регуляції, аксонального транспорту трофічних і пластичних факторів, тонусу стінок судин і кровотоку, а також дія медіаторів запалення. *Час розвитку* – через декілька секунд або хвилин після дії флогогена.

Багато факторів вторинної альтерації є також найважливішими протекторними факторами, однак вони не володіють специфічністю, і, потрапляючи в позаклітинний простір, вони можуть мати цитолітичний ефект на власні клітини організму і руйнувати структури міжклітинної речовини. Основними ***факторами вторинної альтерації*** є:

- *Гідролітичні ферменти* лізосом, джерелом яких є надходження внутрішньоклітинного вмісту в інтерстиціальний простір при некрозі клітин, а також виділення цих речовин фагоцитами при дегрануляції. Прикладами є:

- Нейтральні протеїнази (коллагеназа, еластаза, катепсин) – руйнують колаген, еластин і фібрилін-1 у міжклітинній речовині та базальних мембранах, а також здатні прямо активувати компоненти комплементу С3 і С5, гідролізуючи їх до С3а і С5а.
- Кислі протеїнази – руйнують глікопротеїни і протеоглікани, а глікозидази (гіалуронідаза) – глікозаміноглікани основної речовини сполучної тканини і компоненти клітинних стінок бактерій.

- Ліпази та фосфоліпази пошкоджують ліпіди клітинних мембран.

- *Активні кисневі радикали (АКР)* – надходять у цитоплазму і (у подальшому) до інтерстицію внаслідок пошкодження мембран мітохондрій, пероксисом і ендоплазматичного ретикулуму. Представниками є супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал, пергідроксіл, які внаслідок наявності на їхній зовнішній орбіті одного або декількох непарних електронів мають підвищену реактивність. Вони володіють значним деструктивним потенціалом, який має значення в патогенезі запалення. Роль активних метаболітів кисню в запаленні полягає в підвищенні бактерицидної здатності фагоцитів і їх стимуляції загалом.

- *Оксид азоту (NO)* – продукується ендотеліоцитами та макрофагами і виділяється в позаклітинний простір, де може трансформуватися в пероксинітрит – вкрай реакційноздатний вільний радикал, який призводить до активації ПОЛ, пошкодження структури різних молекул, у тому числі нуклеїнових кислот.

- *Продукти активації комплементу*. Кінцевим етапом активації системи комплементу є утворення мембраноатакуючого комплексу, який вбудовується в мембрану клітини-мішені і формує в ній канал, що призводить до загибелі клітини. Як і більшість ефекторних захисних систем, комплемент не володіє специфічністю, тому може атакувати власні клітини організму.

Альтерація веде до *зниження поверхневого заряду* мембран клітин, а також до розладів електрогенезу в збудливих клітинах у зв'язку з:

- пошкодженням клітинних мембран;

- порушенням процесів енергозабезпечення трансмембранного перенесення іонів;

- розладом іонного балансу в позаклітинній рідині.

Це призводить до зміни порогу збудливості клітин, потенціювання міграції фагоцитів за рахунок електрокінезу, стимуляції кооперації клітин в

зв'язку зі зниженням або нейтралізацією величини негативного поверхневого заряду.

Також для альтерації характерно *зменшення поверхневого натягу* клітинних мембран через значне збільшення концентрації у вогнищі запалення поверхнево активних речовин (фосфоліпідів, вищих жирних кислот, калію, кальцію). Наслідками цього є:

- полегшення рухливості клітини;
- потенціювання адгезії клітин при фагоцитозі;
- полегшення контакту фагоцитів і лімфоцитів при реалізації реакцій імунітету або алергії.

Змінюється колоїдний стан цитозолю та міжклітинної речовини за рахунок накопичення зазначених вище метаболітів, полімеризації макромолекул глікозаміногліканів, білків і протеогліканів, фазових переходах мікрофіламентів. Це сприяє полегшенню взаємопереходів станів «гель – золь».

ЕКСУДАЦІЯ

Ексудація – це вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запальну тканину.

Рідина, яка виходить із судин, називається ***ексудатом***, вона або просочує запалену тканину, або зосереджується в якій-небудь порожнині.

Основна причина ексудації – підвищення проникності судинної стінки капілярних судин і венул. Вихід води і розчинених у ній речовин відбувається:

- у місцях зіткнення ендотеліальних клітин;
- за допомогою мікропіноцитозу.

Реакція судин розвивається стадійно:

1. Короткочасний тимчасовий спазм артеріол і прекапілярів з розвитком ішемії за рахунок виділення судинозвужувальних БАР (катехоламінів, тромбоксану А2, ендотеліну-1). Початковий спазм судин чітко виражений при

пошкодженні, що швидко розвивається (опік, травма) і менш помітний при поступовому розвитку пошкодження (інфекції). Короткочасність ефекту зумовлена швидкою інактивацією цих ефекторів і накопиченням вазодилятаторів.

2. Розширення артеріол, що супроводжується прискоренням кровотоку та розвитком артеріальної гіперемії – вплив гістаміну, кінінів, NO, простацикліну.

3. Подальше розширення судин і уповільнення кровотоку з розвитком венозної гіперемії через зміну реологічних властивостей крові (підвищення в'язкості через вихід рідкої частини з судинного русла та сладж), здавлення венул ексудатом, підвищення тонусу стінок венул (вплив гістаміну на Н1-рецептори). Сладж еритроцитів – це їх злипання один до одного внаслідок адсорбції на їхній поверхні високомолекулярних глобулінів (білків гострої фази запалення). Агрегати еритроцитів формують структури, що нагадують монетні стовпчики, які ускладнюють кровообіг.

4. Стаз і зупинка кровотоку.

Екстравазація рідини (власне ексудація).

Підвищення проникності судинної стінки при гострому запаленні розвивається поступово:

- *рання фаза* – виникає незабаром після пошкодження і продовжується 15-30 хвилин під дією гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів і кінінів лише у венулах;

- *пізня продовжена фаза* – починається через 2 години після пошкодження і триває 24 години, підвищується проникність як венул, так і капілярів.

- *раннє стійке підвищення проникності* – виникає внаслідок прямого пошкодження ендотелію, некрозу ендотеліоцитів і їх відділення від базальної мембрани.

Рідина, що виходить з мікросудин при підвищенні їх проникності, накопичужться в тканинах або порожнинах тіла та містить велику кількість білка і формені елементи крові називається **ексудатом**.

Ексудат слід відрізняти від транссудату, що формується в результаті підвищення гідростатичного тиску в судинах без підвищення їх проникності. Для транссудата характерна низька відносна щільність (менше 1012), відсутність клітин і низький вміст білку (менше 2%).

Ексудат знижує концентрацію флогогенного агента, послаблюючи його патогенний вплив. Із ексудатом в осередок запалення надходять захисні фактори, а якщо в ексудаті міститься фібрин – то він блокує лімфатичні судини та перешкоджає генералізації процесу.

Проте ексудат може механічно зміщувати органи і тканини (ексудат у плевральній порожнині, у перикарді), перешкоджаючи їх нормальному функціонуванню або обумовлюючи біль (артрити, запалення пазух носа, порожнини зуба), а резорбція ексудату може супроводжуватися інтоксикацією.

Клітинний і хімічний склад ексудату має діагностичне значення і залежить від причини запалення, реактивності організму та тканини, у якій розвивається запалення:

- *серозний ексудат* – містить переважно альбуміни, характерна невелика кількість клітин, утворюється на ранніх стадіях запалення;
- *катаральний ексудат* – утворюється при запаленні слизових оболонок повітроносних шляхів і шлунково-кишкового тракту, характерен високий вміст мукополісахаридів, секреторних антитіл (IgA), лізоциму;
- *фібринозний ексудат* – відрізняється високим вмістом фібриногену, що є результатом значного підвищення проникності судин (дифтерія, туберкульоз, дизентерія). При контакті з пошкодженими тканинами фібриноген перетворюється на фібрин і випадає у вигляді ворсинчастих

мас (на серозних оболонках) або плівки (на слизових), внаслідок чого ексудат ущільнюється. Якщо плівка розташована пухко, поверхнево, легко відділяється без порушення цілісності слизової оболонки, таке запалення називається крупозним; якщо плівка щільно спаяна з підлеглою тканиною і її видалення оголює виразкову поверхню – йдеться про дифтеритичне запалення;

- *гнійний ексудат* – містить дуже багато лейкоцитів, фрагменти некротизованних тканин (деякі інфекції);
- *геморагічний ексудат* – містить велику кількість білка і еритроцитів (сибірка, грипозна пневмонія);
- *змішані форми ексудату.*

Еміграція лейкоцитів (лейкодіапедез).

Зберігається чітка послідовність виходу різних форм лейкоцитів при гострому запаленні: спочатку емігрують нейтрофіли, пізніше – моноцити. До еміграції здатні також еозинофіли, базофіли й активовані лімфоцити. Основним місцем еміграції лейкоцитів є посткапілярні венули. **Хемоатрактанти** – це речовини, що викликають позитивний хемотаксис лейкоцитів, тобто активний рух лейкоцитів у напрямку найбільшої концентрації цих речовин. Роль хемоатрактантів виконують речовини, які продукуються бактеріями та клітинами, що беруть участь у запаленні.

Фагоцитоз – важливий механізм захисної дії запальної реакції, який вперше був описаний І. І. Мечниковим. Усі фагоцитуючі клітини він розподілив на мікрофаги (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) та макрофаги (моноцити, гістіоцити).

У ході фагоцитозу розрізняють 4 стадії: наближення (хемотаксис), прилипання, поглинання, перетравлення.

ПРОЗАПАЛЬНІ МЕДІАТОРИ (МЕДІАТОРИ ПРОЛІФЕРАЦІЇ Й ЕКСУДАЦІЇ)

1. **Активні кисневі та оксиген-галогенові радикали, оксид азоту** мають потужний неселективний цитотоксичний ефект.
2. **Гідролітичні ферменти лізосом –** руйнування колагену, еластину, базальних мембран, глікопротеїдів, компонентів міжклітинної речовини, ліпідів, а також активація поліпептидних каскадних медіаторних систем (калікреїн-кінінова, система згортання крові, система комплементу, система фібринолізу), активація ейкозаноїдів та інших похідних арахідонового каскаду.
3. **Біогенні аміни:**

- Гістамін (продукують тканинні базофіли, тромбоцити, ендотелій, клітини гладеньких м'язів) впливає на:

а) $H_1 + H_2$ - рецептори: біль, свербіж, гіперсекреція слизу;

б) H_1-рецептори: бронхоспазм, активація хемотаксису і лімфоцитотоксичності, генерація ліпідних медіаторів, підвищення проникності судин;

в) H_2-рецептори: бронходилятація, розширення артеріол, гальмування хемотаксису.

- Серотонін (продукують ентерохромафінні клітини, тромбоцити, еозинофіли) – агрегація тромбоцитів, бронхоспазм, розширення артеріол, підвищення проникності та спазм судин, стимуляція стероїдогенезу.

- Адреналін, норадреналін – спазм судин, агрегація тромбоцитів.

4. **Поліпептидні медіатори:**

- *Контактна полісистема білків плазми крові*: кінінова система, система комплементу, система згортання крові, система фібринолізу. Кініни призводять до підвищення судинної проникності, розвитку болю, спазму венул, бронхів, матки, кишечника, розширення артеріол, хемотаксису лейкоцитів, стимуляції міграції лімфоцитів, стимуляції фібробластів, гальмування міграції нейтрофілів, посилення дегрануляції тканинних

базофілів тощо. Пусковим фактором активації калікреїн-кінінової системи є активація при пошкодженні тканини фактора Хагемана, що перетворює прекалікреїн у калікреїн.

- *Лімфокіни* – координують взаємодію нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів.

- *Цітокіни:*

- ІЛ-1 (Макрофаги, кератиноцити, В-лімфоцити, фібробласти, дендритні клітини) – прозапальні ефекти, індукція адгезивних молекул, є ендопірогеном.
- ІЛ-6 (лімфоцити, макрофаги, фібробласти, ендотелій) – прозапальні ефекти, індуктор відповіді гострої фази, є ендопірогеном і стимулятором продукції антитіл.
- ІЛ-8 (фібробласти, моноцити, макрофаги) – ініціація запалення та відповіді гострої фази, фактор росту лімфоцитів.
- ФНП-альфа, ФНП-бета (макрофаги, тучні клітини, лімфоцити, астроцити) – ендогенний піроген, індуктор ІЛ-1, ІЛ-6.
- Інтерферон (макрофаги, натуральні кілери, Т-хелпери, фібробласти) – активатор макрофагів, усіх видів цитотоксичності, ендопіроген, має противірусний, антипроліферативний і протипухлинний ефекти.

5. Ліпідні медіатори:

- *простагландини* – розширення судин і підвищення проникності, посилення больових ефектів кінінів і гістаміну, активація фагоцитів, стимуляція адгезії і фагоцитозу, хемотаксис нейтрофілів;

- *тромбоксани* (тромбоцити, ендотелій, макрофаги) – вазоконстрикція, адгезія, агрегація;

- *простациклін* (ендотелій) – вазодилятація, стимуляція колатерального кровотоку, антикоагуляційна дія, стимуляція фібринолізу;

- *лейкотрієни* (нейтрофіли, тучні клітини) – вазоконстрикція та збільшення проникності судин, бронхоспазм, хемотаксис нейтрофілів,

макрофагів, хемотаксис і інгібування проліферації лімфоцитів, хемотаксис еозинофілів, дегрануляція базофілів;

- *фактор активації тромбоцитів* (базофіли, нейтрофіли, макрофаги, тучні клітини, еозинофіли, ендотелій) – стимулятор адгезії, агрегації і реакції звільнення тромбоцитів, активатор гранулоцитів, сприяє продукції ейкозаноїдів.

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ОСЕРЕДКУ ЗАПАЛЕННЯ

На початковому етапі запалення в тканинах первинної та вторинної зон альтерації переважають реакції катаболізму, згодом (при розвитку артеріальної гіперемії і активації процесів проліферації) – починають домінувати анаболічні реакції.

Біологічне значення змін метаболізму полягає в енергетичному та пластичному забезпеченні місцевих адаптивних реакцій у вогнищі запалення, спрямованих на локалізацію, знищення та елімінацію флогогенного агента, а також на ліквідацію патогенних наслідків його впливу.

Вуглеводний обмін у вогнищі гострого запалення – *переважання гліколізу (анаеробна дисиміляція)*.

Причина – пошкодження мембранного апарату і ферментів мітохондрій, що виникають під дією флогогенного агента та вторинних факторів.

Прояви та наслідки змін вуглеводного обміну:

- збільшення поглинання тканиною кисню при одночасному зниженні ефективності окислення глюкози в процесі тканинного дихання;

- активація глікогенолізу і гліколізу, що веде до формування метаболічного ацидозу, дефіциту АТФ, накопичення надлишку лактату та пірувату.

Метаболізм білків – *переважання протеолізу над процесами протеосинтезу*.

Причини:

- пряма патогенна дія флогогенного агента;

- масоване виділення з пошкоджених паренхіматозних і стромальних клітин, а також з лейкоцитів протеолітичних ферментів;

- активація вільнорадикальних і перекисних реакцій.

Прояви та наслідки:

- активація процесів протеолізу та накопичення продуктів протеолізу;

- гальмування реакцій протеосинтаза;

- денатурація молекул білка (утворення аутоантигенів).

Обмін ліпідів у вогнищі запалення – *домінування ліполізу над реакціями синтезу ліпідів*. ***Причини***:

- пряма дія флогогенного агента (за рахунок підвищеного вивільнення й активації ліпаз і фосфоліпаз пошкоджених клітин);

- активація деструкції ліпідів за рахунок інтенсифікації реакцій вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Прояви та наслідки:

- активація процесів ліполізу та накопичення продуктів ліполізу;

- гальмування реакцій синтезу ліпідів;

- інтенсифікація ПОЛ і накопичення надлишку перекисів і гідроперекисів ліпідів.

Іонний і водний обмін – трансмембранний дисбаланс іонів, збільшення внутрішньоклітинного вмісту Na^+ і Ca^{2+} та позаклітинного вмісту K^+ і Mg^{2+}, гіпергідратація клітин і набряк тканини у вогнищі гострого запалення.

Причини:

- пряма дія флогогенного агента на мембрани клітин;

- порушення енергетичного забезпечення селективного переносу катіонів;

- розлади роботи іонообмінних механізмів;

- зниження кінетичної активності катіонзалежних мембранних АТФаз;

- зміни фізико-хімічних властивостей і мікроструктури клітинних мембран.

Прояви та наслідки:

- порушення розподілу іонів по обидві сторони плазмолеми, гіпергідратація тканини у вогнищі запалення;

- вивільнення додаткової кількості катіонів (калію, натрію, кальцію, заліза, цинку) при гідролізі солей, розпаді глікогену, білків та інших органічних сполук, а також клітинних мембран;

- вихід великої кількості кальцію з пошкоджених внутрішньоклітинних депо (мітохондрій і цистерн ендоплазматичного ретиклуму);

- значне збільшення осмотичного тиску всередині клітин, набухання їх органел, перерозтягнення, розрив мембран, загибель клітин;

- розлади формування мембранного потенціалу та потенціалу дії, стійка деполяризація мембран збудливих клітин.

Причина розвитку **метаболічного ацидозу** в осередку гострого запалення – накопичення надлишку недоокиснених метаболітів через:

- утворення великої кількості «кислих» продуктів зміненого метаболізму (внаслідок активації гліколізу, що супроводжується накопиченням надлишку молочної та піровиноградної кислот);

- посилення протеолізу та ліполізу з накопиченням амінокислот, вищих жирних кислот і кетонових тіл;

- порушення відтоку з вогнища запалення «кислих» продуктів як нормального, так і порушеного обміну речовин;

- «виснаження» лужних буферних систем клітин і міжклітинної рідини.

Причини **гіперосмії** при запаленні:

- підвищене руйнування макромолекул (глікогену, глікозаміногліканів, протеогліканів);

- посилений гідроліз солей в умовах ацидозу;

- надходження осмотично активних сполук із пошкоджених і зруйнованих клітин.

Це призводить до гіпергідратації вогнища запалення, підвищення проникності судинних стінок, стимуляції еміграції лейкоцитів.

Гіперонкія у вогнищі запалення спричинена протеолізом і виходом білків із крові у вогнище запалення в зв'язку з підвищенням проникності стінок мікросудин, що призводить до розвитку набряку.

7.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Визначення та основні ознаки гострого запалення, його біологічний сенс.

2. Флогогени, класифікація флогогенних факторів.

3. Класифікації запальних реакцій. Стадії запалення.

4. Первинна та вторинна альтерація: визначення, механізми розвитку.

5. Судинні реакції при гострому запаленні.

6. Механізми розвитку артеріальної і венозної гіперемії при запаленні.

7. Механізми ексудації та еміграції лейкоцитів при гострому запаленні.

8. Фагоцитоз: стадії та механізми їх розвитку.

9. Порушення метаболізму в осередку запалення.

10. Фізико-хімічні порушення при запаленні та механізми їх виникнення.

11. Види ексудатів при запаленні, їхнє значення.

12. Медіатори запалення – визначення, класифікація, представники та їхні функції.

13. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Значення запалення для організму. Роль NETs у процесі запалення.

7.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

2. Етіологічний фактор запалення.

3. Вид запалення, при якому відбувається розмноження клітин гематогенного та гістогенного походження з розвитком клітинних інфільтратів.

5. Ексудат, який утворюється при запаленні слизових оболонок повітроносних шляхів і шлунково-кишкового тракту, характерен високий вміст мукополісахаридів, секреторних антитіл (IgA), лізоциму.

7. Вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запальну тканину.

8. Ексудат, що містить переважно альбуміни, для нього характерна невелика кількість клітин, утворюється на ранніх стадіях запалення.

9. Оксид якого пніктогена є вторинним фактором альтерації?

10. Запалення, при якому має місце невідповідна шкідливості флогогена надмірна реакція на нього, у результаті чого некротичні процеси переважають над регенераторними.

12. Який ацидоз може розвиватися в осередку запалення внаслідок накопичення надлишку недоокислених метаболітів?

13. Ексудат, який містить фрагменти некротизованих тканин і багато лейкоцитів.

За вертикаллю:

1. Речовини, що викликають позитивний хемотаксис лейкоцитів при запаленні.

2. Ексудат, що відрізняється високим вмістом фібриногену.

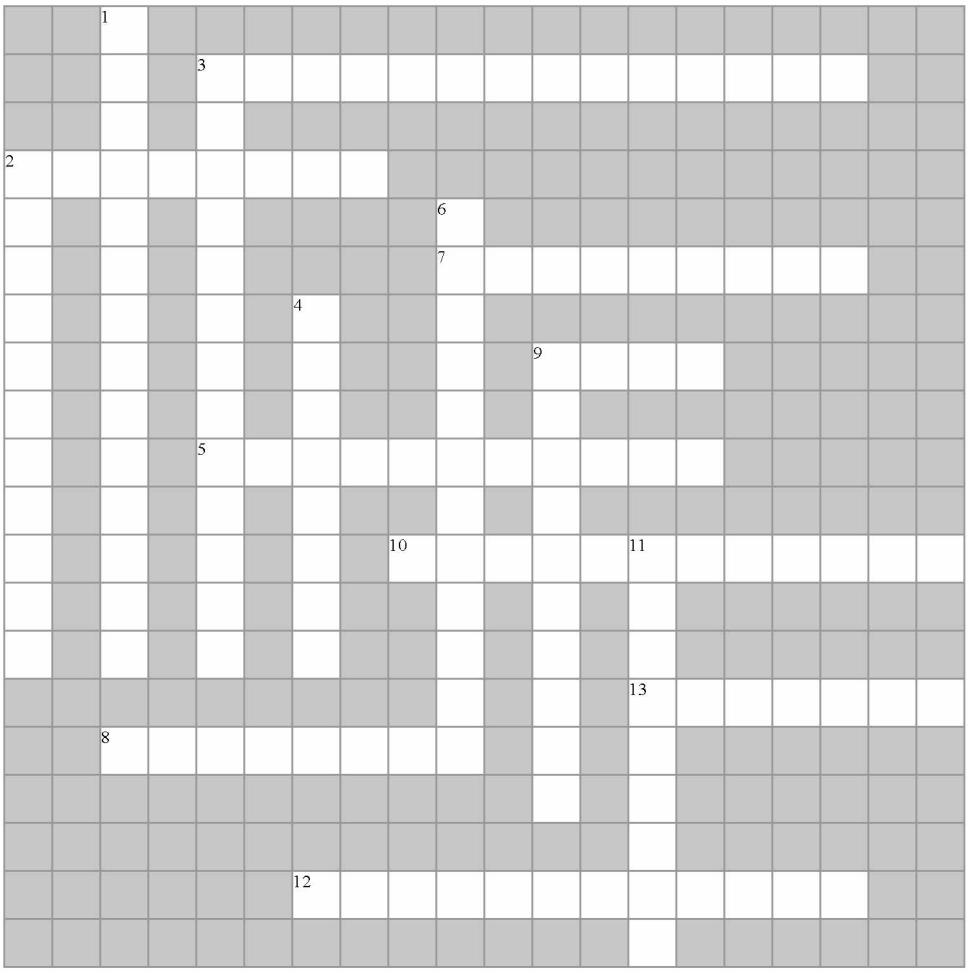
3. Ліпідні медіатори запалення, що продукуються ендотелієм.

4. Біогенний амін, що утворюється шляхом декарбоксилювання гістидину та є медіатором запалення.

6. Ексудат, що містить велику кількість білка і еритроцитів.

9. Пошкодження, перший етап запалення.

11. Вихід різних клітин до осередку запалення з крові.



II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Медіатор запалення – біогенний амін, що має вазодилятаторний ефект.

A. Серотонін

B. Гістамін

C. ДОФА

D. Триптамін

E. ГАМК

2. Запалення характеризується розширенням кровоносних судин на ділянці пошкодження, зменшенням кровообігу, підвищенням проникливості стінки судин. Яким з нижче наведених клітин належить головна роль в цьому?

A. Фібробласти

B. Плазмоцити

C. Тканинні базофіли

D. Макрофаги

E. Еозинофіли

3. Тварині, сенсибілізованій туберкуліном, внутрішньоочеревинно введений туберкулін. Через 24 год при лапаротомії виявлено венозну гіперемію та набряк очеревини велика кількість лімфоцитів та моноцитів. Яке запалення має місце у тварин?

A. Асептичне

B. Фібринозне

C. Гнійне

D. Серозне

E. Алергічне

4. Під час огляду шкіри лікар помітив у хворого гнійний процес під видом круглих підвищень червонуватого кольору, оточений зоною гіперемії. Якій медіатор запалення зумовив явище судинної гіперемії?

A. Гістамін

B. Інтерлейкін 1

C. Фактор активації тромбоцитів

D. Тромбоксан

E. Лізосомальні ферменти

5. При запаленні ока у хворого відмічалося накопичення мутної рідини з високим вмістом білка на дні передньої камери, яке отримало назву - гіпопіон. Який процес лежить в основі спостерігаємих змін?

A. Порушення мікроциркуляції

B. Первинна альтерація

C. Вторинна альтерація

D. Проліферація

6. При моделюванні запалення нижньої кінцівки у тварини підвищилася температура тіла, збільшився вміст антитіл та лейкоцитів у крові. Які речовини обумовили розвиток цих загальних реакцій організму при запаленні?

A. Інтерлейкіни

B. Глюкокортикоїди

C. Мінералокортикоїди

D. Лейкотрієни

E. Соматомедини

7. У хворої на правому передпліччі з'явились почервоніння, припухлість, болючість, температура тіла підвищилась. Які біологічно активні речовини підсилюють запальну реакцію?

A. Простацикліни

B. Вазопресин

C. Кініни

D. Фосфоліпаза Д

E. Інгібітори протеолізу

8. Через декілька годин після опіку в ділянці гіперемії та набряку шкіри у хворого з'явилось вогнище некрозу. Який головний механізм забезпечує посилення руйнівних явищ в осередку запалення?

A. Вторинна альтерація

B. Первинна альтерація

C. Еміграція лімфоцитів

D. Діапедез еритроцитів

E. Проліферація фібробластів

9. У хворого з пораненням кисті почав утворюватися набряк. У якій стадії порушення місцевого кровообігу це відбувається?

A. Артеріальна гіперемія

B. Стаз

C. Венозна гіперемія

D. Спазм артеріол

E. Престаз

10. При обстежені сироватки крові хворого виявлено підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) и аспартатамінотрансферази (АСТ). Які зміни в організмі на клітинному рівні можуть призвести до подібної ситуації.

A. Руйнування клітин

B. Порушення функції енергозабезпечення клітин

C. Порушення ферментних систем

D. Пошкодження генетичного апарату клітин

E. Порушення міжклітинних взаємовідносин

III. Намалюйте змістовну, вичерпну та лаконічну блок-схему:

Стадії та механізми фагоцитозу:

7.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант: опишіть і наведіть приклади тієї групи медіаторів запалення, яку визначить викладач:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття **8** **Запалення. Стадія проліферації запалення**

8.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Проліферація є заключним етапом розвитку запалення, при цьому ця стадія є складовою частиною більш широкого явища – репарації тканини. Цей процес є упорядкованим та має в своїй основі розмноження клітинних елементів у вогнищі запалення. Від адекватності реалізації цих процесів залежить у тому числі варіант завершення запалення.

8.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: особливості завершальної стадії запалення, наслідки запалення та його значення та вплив на організм.

8.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати поняття проліферації, репарції та їхні механізми.
- Називати протизапальні медіатори та регулятори проліферації.
- Розрізняти варіанти перебігу запалення та фактори, які впливають на це.
- Володіти знаннями про клінічні та лабораторні маркери запалення.
- Визначати сутність синдрому системної запальної реакції.
- Обґрунтовувати етіопатогенетичну терапію запалення.

8.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ПРОЛІФЕРАЦІЯ

Проліферація – завершальна стадія запалення, яка характеризується збільшенням числа стромальних і паренхіматозних клітин та утворенням міжклітинної речовини у вогнищі запалення.

Ці процеси спрямовані на регенерацію альтерованих і заміщення зруйнованих тканинних елементів. Суттєве значення на цьому етапі запалення мають БАР, що стимулюють проліферацію клітин – ***мітогени***. Головною

умовою адекватного перебігу проліферації є загасання процесів альтерації та ексудації.

Розростання сполучнотканинних елементів супроводжується інтенсивним синтезом колагену. Молода грануляційна тканина поступово змінюється зрілою фіброзною, згодом – рубцевою тканиною. Проліферація поступово переходить у процес ***регенерації*** – відновлення тканини, що пошкоджена або зруйнована запальною альтерацією.

При цьому процес рубцювання носить керований характер, бо при контактній взаємодії колагенові волокна гальмують поділ фібробластів і колагеногенезу в них, сприяють деградації та загибелі фібробластів. Загалом здійснюється зворотний зв'язок, що зупиняє розростання рубцевої тканини у вогнищі запалення та призводить до зворотного розвитку грубого фіброзного рубця.

Порушення динамічної рівноваги в цій системі можуть проявитися недостатньо активним розмноженням клітин і зниженим біосинтезом колагену (що клінічно виражається в формі уповільнених процесів загоєння та трофічних виразок, які не загоюються) або навпаки – надлишковою їхньою активністю з формуванням склерозу паренхіматозних органів (склероз легенів внаслідок важких пневмоній, цироз печінки внаслідок хронічного гепатиту чи алкогольної хвороби печінки).

У той же час розмноження ендотеліоцитів відіграє вирішальну роль у формуванні мережі грануляційної тканини.

Проліферація та диференціювання фібробластів і ендотеліоцитів стимулюється численними факторами зростання, які продукуються макрофагами (ІЛ-1, фактор некрозу пухлин, макрофагальний фактор росту), тромбоцитами (тромбоцитарний фактор росту), ендотеліоцитами, Т-ефекторами, а також ростовими факторами плазми.

Протизапальні медіатори (медіатори проліферації):

- *Полісахаридні медіатори (глікозаміноглікани):*

  - Гепарін (мастоцити, еозинофіли, базофіли, макрофаги, фібробласти) – зв'язує біогенні аміни, пригнічує комплемент, коагуляцію, адгезію, агрегацію, знижує активність кінінової системи.

  - Гепаран-сульфати.

  - Хондроїтин-сульфати.

  - Дерматан-сульфати.

- *Інгібітори протеїназ* – альфа-1-антитрипсин, альфа-2-макроглобулін, антиплазмін, антитромбін-III, інгібітори комплементу (пригнічують активність лізосомальних гідролаз і сторожової контактної полісистеми крові, зменшують альтерацію та ліквідують наслідки екзоцитозу).
- *Антифосфоліпази* – макрокортін, ренокортін, ліпомодулін (інгібують утворення ейкозаноїдів).
- *Антиоксиданти* – церулоплазмін, гаптоглобін, гемопексин, транскобаламін, пероксидаза, СОД, бета-2-мікроглобулін, амілоід-А, С-реактивний білок - інактивація активних кисневих радикалів і ліпоперекісей.
- *Інактиватори прозапальних медіаторів:*

  - арилсульфатаза – інактивація лейкотрієнів;

  - гістаміназа – інактивація гістаміну;

  - кініназа – інактивація кінінів.

- Поліаміни – кадаверин, путресцин, спермін, спермідин – гальмування ексудації, стимуляція регенерації.
- *ІЛ-10* (Т-лімфоцити) – інгібітор продукції цитокінів, блокує функції Th1-клітин.

Регулятори проліферації:

- Фактори зростання (макрофаги, лімфоцити, фібробласти, тромбоцити) – стимуляція проліферації й обмеження апоптозу.
- Кейлони – глікопротеїдні тканиноспецифічні інгібітори росту.
- Фібронектин – хемоатрактант фібробластів.
- Ламінин – головний адгезивний білок базальних мембран.
- Тромбоспондин – глікопротеїд, що утворює комплекси з сіндеканом, колагеном і гепарином.
- Сіндекан – зв'язує колаген, фібронектин і тромбоспондин.

ВПЛИВ ЕНДОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА ХАРАКТЕР ЗАПАЛЕННЯ

Можливість виникнення і характер розвитку запалення ***визначається станом реактивності організму***. Залежно від вираженості відповіді організму на флогоген запалення класифікують на:

- *нормергічне* – вираженість відповіді адекватна силі та характеру дії флогогена;

- *гіперергічне* – вираженість запальної відповіді значно перевищує достатній для елімінації флогогена обсяг: запалення протікає бурхливо, зі значним пошкодженням власних тканин;

- *гіпоергічне* – недостатня відповідь на флогоген: запалення може мати затяжний характер з переважанням процесів альтерації.

Вплив різних систем організму на характер запальної реакції:

- *імунна система:* клітинний склад ефекторних клітин значною мірою визначає характер запальної реакції;

- *ендокринна система:*

а) підсилюють запалення: соматотропний гормон (СТГ), тиреотропний гормн (ТТГ), дезоксикортикостерон, інсулін, тироксин (стимулюють зростання фібробластів, підвищують проникність капілярів),

б) послаблюють запалення: адренокортикотропний гормон (АКТГ), глюкокортикоїди, жіночі статеві гормони (затримують вивільнення

лізосомальних гідролаз, зменшують проникність судин, гальмують еміграцію);

- інші фактори:

а) у новонароджених не виражена ексудація, запалення протікає переважно за альтеративним типом,

б) у ранньому дитячому віці недорозвинення імунної системи обумовлює тенденцію до генералізації запального процесу (недостатність проліферативної реакції),

в) у літньому віці – тенденція до хронічного перебігу запалення.

ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЕННЯ

Гостре запалення характеризується інтенсивним перебігом і порівняно невеликою тривалістю (зазвичай 1-2, максимально до 4-6 тижнів), що залежить від пошкодженого органу або тканини, ступеня і масштабу їх альтерації та реактивності організму.

Його ***особливості***:

- інтенсивний перебіг;
- завершення процесу зазвичай протягом декількох тижнів.

Хронічне запалення поділяють на:

- «первинно-хронічне» – якщо запалення з самого початку має млявий і тривалий перебіг;
- «вторинно-хронічне – якщо запалення після гострого періоду набуває затяжного характеру.

Його особливості:

- утворення гранулем;
- наявність капсули (часто, але не завжди);
- некроз у вогнищі запалення;
- переважання моноцитарного та лімфоцитарного інфільтрату;

- повторні спроби до елімінації флогогена призводять до утворення «зачарованих кіл» із розвитком деструкції тканин і *фіброзу* – неупорядкованого розростання сполучної тканини з поетапним заміщенням паренхіми та втратою специфічних функцій компрометованим органом чи тканиною.

Можливі причини хронічного запалення:

- фагоцитарна недостатність;
- тривалий стрес та інші стани, що супроводжуються підвищеною концентрацією в крові катехоламінів і глюкокортикоїдів;
- повторне ушкодження тканини або органу, що супроводжується утворенням чужорідних антигенів і розвитком імунопатологічних реакцій;
- персистуюча інфекція;
- інтоксикація організму.

Особливим типом хронічного запалення є ***гранулематозне запалення***, що характеризується утворенням у місцях ушкоджень дрібних запальних осередків – гранулем.

Гранулема – це скупчення мононуклеарних клітин (моноцитів, макрофагів, лімфоцитів та їхніх похідних) у запальних інфільтратах. Морфологічно вона має подібність до грануляційної тканини, що утворюється при загоєнні рани. Вона складається з судинних елементів (молодих капілярів) і містить велику кількість макрофагів і фібробластів. Останні продукують колаген, що відмежовує гранулему від інтактної тканини.

У залежності від етіології, усередині гранульоми містяться (у різній кількості) нейтрофіли, лімфоцити, плазматичні клітини, еозинофіли. Спеціальні клітини гранулеми – *епітеліоїдні клітини* – утворюються з макрофагів, що втрачають здатність до поділу та стають активно секретуючими клітинами. У секреті епітеліоїдних клітин знаходяться медіатори, що сприяють розвитку запалення.

У цілому, диференціація гострого та хронічного запалення можлива за наступними критеріями:

Критерій	*Гостре запалення*	*Хронічне запалення*
Тривалість	До 2 тижнів	До багатьох років
Альтерація	Обмежена за поширенням та за часом	Прогресуюча, із некрозами
Судинна реакція й ексудація	Виражена	Незначна
Еміграція	Переважно – за рахунок нейтрофілів	Переважно – за рахунок моноцитів, лімфоцитів
Макрофагальна реакція вогнища запалення	Відносно короткочасна	Тривало підтримується, повторна акумуляція макрофагів у вогнищі
Загоєння	Своєчасне, у вигляді регенерації чи рубцювання	Повторні спроби до загоєння, що супроводжуються некрозом чи фіброзом
Клінічна картина	Виражена	Може бути слабовиражена

ЗАГАЛЬНІ ПРОЯВИ ЗАПАЛЕННЯ

Не зважаючи на те, що запалення є місцевим процесом, воно неодмінно призводить до перебудови нейроендокринної та імунної регуляції та призводить до системних наслідків:

- *больовий синдром* внаслідок:

а) прямої дії флогогена на больові рецептори;

б) механічного здавлення больових рецепторів, особливо якщо запалення розвивається в замкнутих порожнинах (пульпіт, гайморит, панариций);

в) підвищення осмотичного тиску;

г) дії протонів водню на больові рецептори;

д) дії на нервові закінчення гістаміну, кінінів тощо.

- *гарячка* внаслідок дії ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП (ендогенні пірогени);
- *інтоксикація*;
- *ендокринні зміни* – збільшення концентрації у крові кортикостероїдів і катехоламінів.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОЗНАКИ ЗАПАЛЕННЯ

- **Лейкоцитоз –** обумовлений продукцією клітинами-учасниками запалення факторів, що підсилюють лейкопоез.

- **Диспротеїнемія** характеризується зниженням концентрації в крові альбумінів із одночасним підвищенням в крові концентрації білків глобулінової фракції. Йдеться про ***білки гострої фази*** – це група білків сироватки крові (здебільшого, α-глобулінів) з молекулярною масою від 12 кДа до 340 кДа, об'єднаних за спільною ознакою – швидке та значне збільшення концентрації при бактеріальній, вірусній, паразитарній інфекції, фізичній або хімічній травмі, токсичній або аутоімунній реакції, злоякісних новоутвореннях. Значення даного збільшення полягає в підвищенні резистентності організму до вільно-радикальних реакцій, у обмеженні пошкодження тканин та інгібіції швидкості розмноження бактерій. Синтез білків гострої фази здійснюється печінкою, моноцитами, лімфоцитами, нейтрофілами. Їх концентрація залежить від стадії захворювання та від масштабів пошкоджень. Синтез білків включається та регулюється низкою медіаторів, серед яких цитокіни, анафілотоксини та глюкокортикоїди. Білки гострої фази умовно ділять на антиоксидантні, антимікробні та регулятори гемостазу/антигемостазу. Загалом, до білків гострої фази відносять:

- С-реактивний білок;
- сироватковий амілоїд А;
- гаптоглобин;
- α_2-макроглобулин;
- церулоплазмін;

- α_1-антитрипсін;
- α_1-антихімотрипсін (α_1-хімопротеїн Шульця);
- кислий α_1-глікопротеїн (орозомукоїд);
- компоненти комплементу С1-С4, С9;
- трансферин – «негативний білок» гострої фази (його концентрація при запаленнях знижується).

- **Прискорення швидкості осідання еритроцитів** (ШОЕ) є наслідком диспротеїнемії, оскільки зниження концентрації низькомолекулярних альбумінів і збільшення концентрації високомолекулярних глобулінів призводить до дестабілізації суспензії еритроцитів і прискоренню їх аглютинації та седиментації.

ВАРІАНТИ ЗАВЕРШЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ

Завершення запалення залежить від його виду, локалізації, поширеності, перебігу та стану реактивності організму. Можливі варіанти:

- Відновлення структури та функції (**реституція**) – зазвичай при незначному пошкодженні.

- **Утворення рубця** (повернення до нормального стану з неповним відновленням) – зазвичай при значному дефекті на місці запалення та заміщенні його сполучною тканиною. У деяких випадках рубцювання може призвести до порушення функції органів чи тканин внаслідок їхньої деформації чи зміщення.

- **Загибель органу** – зазвичай внаслідок некротичного запалення.

- Розвиток **ускладнень**, серед яких:

- утворення гнійних вогнищ;
- склерозування органу;
- потрапляння ексудату в порожнини тіла.

- **Хронізація** гострого запалення.

- **Загибель організму**.

ПІДХОДИ ДО ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Етіотропна терапія – припинення або зменшення дії на органи та тканини флогогенних факторів. Наприклад, витяг травмуючих чужорідних тіл, знищення інфекційних агентів тощо.

Патогенетична терапія – блокування механізму розвитку запалення шляхом розриву ланок патогенезу – використання імуномодуляторів, антигістамінних препаратів, НПЗП, а також деяких процедур, що стимулюють артеріальну гіперемію та процеси резорбції рідини.

Саногенетична терапія – спрямована на активацію загальних і місцевих механізмів компенсації, регенерації, захисту, відновлення й усунення змін в тканинах, викликаних флогогеном. Наприклад, стимуляція імунних і проліферативних реакцій.

Симптоматична терапія – корекція, спрямована на попередження або усунення симптомів, які супроводжують запалення (болезаспокійливі, анестезуючі лікарські засоби, а також препарати, які нормалізують функцію уражених запаленням органів і систем).

СИНДРОМ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) – це типовий патологічний процес, який характеризується розвитком генералізованого запалення, імунопатологічних реакцій, ендотоксемії, системних порушень мікроциркуляції, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому) та прогресуючої поліорганної недостатності. *ССЗВ відрізняється* від класичного запалення системною альтерацією, відсутністю захисних властивостей запалення, критичною вірогідністю розвитку термінальних станів навіть при адекватній інтенсивній терапії.

Цей синдром *розвивається при* сепсисі, бактеріємії, множинних травмах, розлитому перитоніті, кишковій непрохідності, опіковій хворобі, після операцій з використанням екстракорпорального кровообігу, а також як ускладнення деяких місцевих запальних процесів.

Макрофаги й ендотеліоцити є ефекторами системного запалення. ССЗВ супроводжується гіперцитокінемією з підвищенням концентрації у крові як прозапальних, так і про протизапальних клітинних медіаторів (***«цитокіновий шторм»***), а також білків гострої фази.

Клінічно ССЗВ характеризується комбінацією ***двох чи більше ознак*** із наступних:

- температура тіла ≥38°С або ≤36°С;
- частота дихання ≥20 за хвилину або pCO_2 ≤32 мм рт.ст.;
- частота серцевих скорочень ≥90 за хвилину;
- лейкоцитоз >12*10^9/л або лейкопенія <4*10^9/л або більше 10% незрілих форм гранулоцитів при наявності вогнища інфекції, некрозу чи тяжкої травми.

Також до ранніх маркерів системного запалення відноситься фактор фон Віллебранда, який надходить до крові при пошкодженні судинної стінки та дегрануляції тромбоцитів.

Обов'язковою умовою розвитку ССЗВ є системна перебудова ендотеліоцитів (передусім, посткапілярних венул) і опосередковані цим розлади мікроциркуляції. Тотальний характер таких змін призводить до численних органопатологій аж до розвитку поліорганної недостатності.

8.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Стадія проліферації при запаленні, її механізм розвитку.
2. Класифікація видів запалення за перебігом.
3. Особливості хронічного запалення.
4. Системні ознаки запалення. Білки «гострої фази».
5. Перелічіть протизапальні медіатори та регулятори проліферації.
6. Які є клінічні та лабораторні маркери запалення?
7. Роль нервової, ендокринної та імунної систем у розвитку запалення.
8. Принципи етіопатогенетичної терапії запалення.

9. Сутність, патогенез та клінічна картина синдрому системної запальної відповіді.

10. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Загальні зміни в організмі при запаленні.

8.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Лінійні полісахаридні медіатори проліферації (група), які складаються з численних дисахаридних ланок, що повторюються.

3. «Негативний білок гострої фази».

7. Перебудова раніше пошкодженої тканини до звичайного стану.

8. Гормон підшлункової залози, що підсилює запалення.

9. Інактиватори прозапальних медіаторів, які хімічно представляють собою полімери, що містять в мономері первинні, вторинні, третинні або четвертинні аміногрупи.

10. Відновлення структури та функції тканини.

За вертикаллю:

2. БАР, що стимулюють проліферацію клітин.

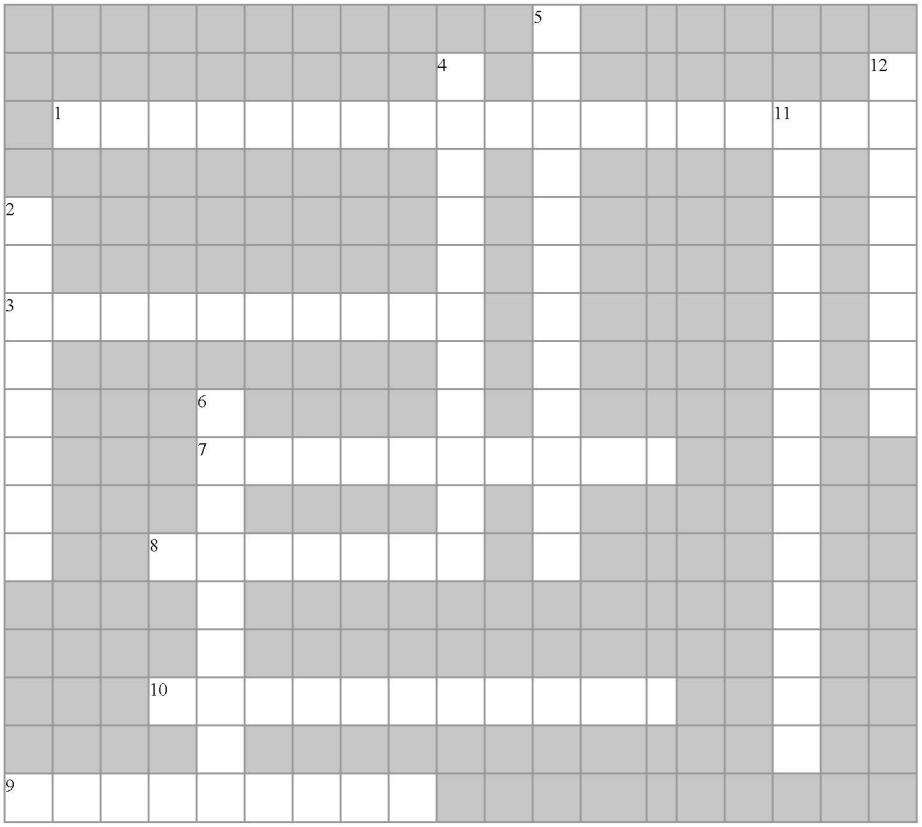
4. Регулятор проліферації – хемоатрактант фібробластів.

5. Завершальна стадія запалення, яка характеризується збільшенням числа стромальних і паренхіматозних клітин та утворенням міжклітинної речовини у вогнищі запалення.

6. Скупчення мононуклеарних клітин у запальних інфільтратах.

11. Фермент, що інактивує лейкотрієни.

12. Підвищення секреції яких сигнальних молекул лежить в основі синдрому системної запальної відповіді?



II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Відповідно до сучасної концепції атерогенезу «Response to injury», атеросклероз є проявом хронічного запалення в інтимі артерій. Із якою стадією запалення пов'язано формування фіброзних бляшок при атеросклерозі.

A. Вторинна альтерація

B. Первинна альтерація

C. Трансформація

D. Ексудація

E. Проліферація

2. Пацієнт має скарги на ядуху, важкість в правій половині грудної клітки, загальну слабкість. Температура тіла 38,8°С. Об'єктивно: права половина грудної клітки відстає від лівої. Плевральна пункція дала ексудат. Що є провідним чинником ексудації у хворого?

A.Підвищення проникливості стінки судин

B. Підвищення кров'яного тиску

C. Гіпопротеїнемія

D. Агрегація еритроцитів

E. Зменшення резорбції плевральної рідини

3. При мікроскопічному дослідження пунктату з осередка запалення у хворого із абсцесом шкіри знайдено велику кількість різних клітин крові. Які з цих клітин першими надходять із судин до тканин при запаленні?

A. Нейтрофіли

B. Моноцити

C. Базофіли

D. Еозинофіли

E. Лімфоцити

4. У дитини 5-ти років розвинулось гостре респіраторне захворювання, яке супроводжувалось кашлем, виділенням значної кількості слизу із носа. Який тип запалення у хворої дитини?

A. Катаральне

B. Фібриноїдне

C. Геморагічне

D. Гнійне

E. Гнилісне

5. При хворобах у крові з'являються нові білки, зокрема, "білки гострої фази". Таким білком є:

A. Протромбін

B. Імуноглобулін A

C. Фібриноген

D. С-реактивний білок

E. Імуноглобулін G

6. При моделюванні запалення на брижі жаби спостерігали крайове стояння лейкоцитів та їх еміграцію крізь судинну стінку. Який із перелічених факторів обумовлює цей процес?

A. Вплив хемотаксичних речовин

B. Збільшення онкотичного тиску в осередку запалення

C. Зниження онкотичного тиску в судинах

D. Збільшення гідростатичного тиску в судинах

E. Зменшення гідростатичного тиску в судинах

7. Дитина поступила в інфекційне відділення зі скаргами на різкий біль у горлі, утруднення під час ковтання, гарячку, набряк шиї. Об'єктивно: мигдалики збільшені, їх слизова оболонка повнокровна, вкрита великою кількістю плівок білувато-жовтого кольору, які щільно прилягають до слизової оболонки. При спробі зняти плівку залишається глибокий дефект, який кровоточить. Який вид запалення має місце?

A. Дифтеритичне

B. Геморагічне

C. Гнійне

D. Серозне

E. Крупозне

8. У хворого з флегмоною передпліччя при мікробіологічному аналізі ексудату в зоні запалення визначена присутність стрептококів. Які клвтини будуть переважати в ексудаті?

A. Лімфоцити

B. Еозинофідьні гранулоцити

C. Нейтрофільні гранулоцити

D. Моноцити

E. Базофільні гранулоцити

9. Який із патогенетичних чинників є ініціюючим (пусковим) в розвитку запального набряку?

A. Підвищення гідростатичного тиску в зоні запалення

B. Зниження осмотичного тиску плазми крові

C. Підвищення онкотичного тиску в вогнищі запалення

D. Підвищення осмотичного тиску в зоні запалення

E. Зниження онкотичного тиску в плазмі крові

10. У парубка після розтину фурункула на руці відбулося швидке загоєння рани без утворення рубця. Укажіть, яким клітинам приділяється провідна роль в процесі проліферації?

A. Нейтрофілам

B. Фібробластам

C. Еозинофілам

D. Лімфоцитам

E. Моноцитам

III. Намалюйте змістовну, вичерпну та лаконічну блок-схему:

Білки гострої фази – у нормі та при патології.

8.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант: дайте характеристику тим групам медіаторів чи регуляторів проліферації, які визначить викладач.

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

ІІІ. Розв'язування ситуаційних задач.

1. У пацієнта 59 років з хронічним обструктивним захворюванням легень після перенесеного інфаркту міокарда розвинулися ознаки уповільненої пневмонії: кашель з помірною кількістю в'язкого мокротиння, притуплення в ніжньо-задніх відділах легенів при перкусії, хрипи при аускультації, слабо виражена гарячка. Аналіз крові: еритроцитоз, лейкоцитоз зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво, прискорення ШОЕ, гіперглобулінемія.

- Які можливі причини слабкої вираженості запального процесу у пацієнта?

- За допомогою яких заходів можна підвищити ефективність адаптивних реакцій при запаленні?

2. Пацієнт 26 років, що страждає на виразкову хворобу шлунка, терміново доставлений в хірургічне відділення лікарні з попереднім діагнозом «Перфорація стінки шлунка?». При надходженні: сильний біль в епігастральній ділянці, напруження м'язів черевної стінки при пальпації, позитивні симптоми, які свідчать про подразнення очеревини, температура тіла 38,5°С, відсутність шумів перистальтики кишечника, значний лейкоцитоз, прискорення ШОЕ. Дослідження рідини з черевної порожнини (при пункції взято 380 мл опалесціруючої рідини): велика кількість лейкоцитів, білок – 4%, бактерії різних типів, у тому числі – анаероби. На оглядовій рентгенограмі виявлений міхур повітря під діафрагмою. Пацієнт транспортований в операційну.

- Яка форма патології розвинулася? Які її можливі причини?

- Які причини і механізми розвитку кожного із симптомів, наявних у пацієнта?

- Як називається рідина, отримана з черевної порожнини пацієнта? Які механізми її утворення?

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	9	Типові порушення периферійного кровообігу та мікроциркуляції. Гіпоксія. Гарячка

9.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Процеси периферійного кровообігу забезпечують адекватне виконання функцій і сам факт виживання організму. Численні порушення складних процесів обміну речовинами між тканинами та кров'ю мають величезну клінічну значимість. Однією з головних загроз для тканин при більшості подібних патологій є розвиток гіпоксії, яка може призводити до значних пошкоджень чи загибелі органів або тканин. Гіпоксія може розвиватися при великій кількості патологій і, у свою чергу, бути причиною не менш складних і загрозливих вторинних пошкоджень. Також дійсною темою передбачено вивчення гарячки, яка водночас є одним із найпоширеніших симптомів у клінічній практиці, розуміння засад етіопатогенезу якого є безумовно необхідним для лікаря будь-якого профіля. При цьому гарячка не є самостійним захворюванням, вона існує як специфічний чи неспецифічний симптом великої групи хвороб. Поруч із використанням терміну «гарячка», широко поширеним є термін «лихоманка», але в сучасній медичній українській термінології закріпленим є саме термін «гарячка».

9.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: провідні механізми розвитку артеріальної та венозної гіперемії, ішемії, стазу і сладжу, а також тромбозу й емболії; етіопатогенетичні особливості та біологічну роль гіпоксії та гарячки.

9.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність порушень периферійного кровообігу та мікроциркуляції – артеріальної та венозної гіперемії, стазу, сладжу, ішемії, тромбозу й емболії; називати їх гемодинамічні відмінності.
- Розуміти етіологію, види, патогенез гіпоксії.

- Формулювати визначення гарячки, її види, описувати її патогенез і відмінності від гіпертермії.
- Обґрунтовувати принципи корекції основних порушень периферійного кровообігу, а також гіпоксії та гарячки.

9.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ПОРУШЕННЯ ПЕРИФЕРІЙНОГО КРОВООБІГУ ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

Периферичний кровообіг – це кровообіг у межах певних органів. Окрему його частину складає мікроциркуляція, яка безпосередньо забезпечує обмін речовин між кров'ю та навколишніми тканинами.

Компонентами мікроциркуляторного русла є артеріоли, прекапіляри, капіляри, посткапіляри, венули та артеріоло-венулярні анастомози. Порушення мікроциркуляції робить неможливим адекватне насичення тканин киснем і субстратами, а також видалення з них дериватів метаболізму.

Основні форми порушення периферичного кровообігу ділять на:

- артеріальну гіперемію;
- венозний застій крові (венозну гіперемію);
- ішемію;
- порушення реологічних властивостей крові з розвитком стазу.

Співвідношення між основними показниками кровотоку та першими трьома із зазначених форм можна продемонструвати наступним чином:

Показники	*Артеріальна гіперемія*	*Ішемія*	*Венозна гіперемія*
Лінійна швидкість (V)	↑	↓	↓

Об'ємна швидкість (Q)	↑↑	↓	↓
Площа поперечного перерізу (S)	↑	↓	↑
Температура на поверхні тіла	↑	↓	↓
Кровонаповнення	↑	↓	↑
Колір органу чи тканини	Яскраво-червоний	Блідий	Темно-червоний, багровий, ціанотичний
Утворення тканинної рідини	↑	↓	↑↑↑

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРЕМІЯ

Артеріальна гіперемія – це посилення кровонаповнення органу чи тканини внаслідок збільшення притоку крові розширеними артеріями й артеріолами. Вона буває:

- *фізіологічна* – при підвищеному функціонуванні органу або тканини (у працюючих м'язах, вагітній матці, кишечнику під час травлення), при цьому до тканин надходить більше кисню і субстратів, а продукти їхнього розпаду швидше виводяться;

- *патологічна* – супроводжується порушенням кровопостачання, мікроциркуляції, транскапілярного обміну (при алергії, запаленні):

- колатеральна;
- ангіоневротична;
- вакатна;
- постішемічна;
- запальна;

- внаслідок артеріовенозного шунта.

Причини:

- підвищення функціональної активності тканини;
- фізичні та хімічні фактори;
- порушення судинної іннервації (дослід Клода Бернара, досвід Рене Ляріша);
- запалення, алергія.

Механізми розвитку:

- *міопаралітичний механізм* – зниження міогенного тонусу судин і збільшення кількості функціонуючих капілярів під впливом деяких метаболітів (лактату, калію, пуринів), медіаторів запалення та зменшення вмісту кисню;
- *нейропаралітичний механізм* – зменшення нейрогенної вазоконстрикторної дії на судини та зниження нейрогенного тонусу при стурктурному або функціональному пошкодженні нервових волокон чи нервових центрів;
- *нейротонічний механізм* – підвищення нейрогенної вазодилятаторної дії або зниженні тонусу вазоконстрикторів під дією симпатичних вазодилятаторів, наприклад, у підшлунковій і слинних залозах, кавернозних тілах.

Зовнішні ознаки:

- почервоніння за рахунок розширення судин, збільшення кількості працюючих капілярів і заповнення їх артеріальною кров'ю;
- підвищення температури тканин за рахунок активації метаболізму і приливу теплої крові;
- невелике збільшення об’єму;
- підвищення тургору за рахунок збільшення функціонуючих капілярів, посилення лімфообігу;
- пульсація.

Гемодинамічні зміни:

- збільшення лінійної й об'ємної швидкості кровотоку;
- зменшення опору в резистивних судинах;
- підвищення гідростатичного тиску в артеріолах;
- підвищення тиску в капілярах;
- збільшення артеріо-венозного градієнту гідростатичних тисків.

Зміни транскапілярного обміну:

- Зміни фільтрації:

- підвищення фільтраційного тиску в капілярах;
- збільшення фільтраційної поверхні за рахунок збільшення кількості функціонуючих капілярів;
- підвищення проникності капілярної мембрани.

- Зміни дифузії:

- прискорення дифузії кисню;
- збільшення загальної кількості дифундуючого кисню – оптимальне насичення клітин киснем;
- збільшення загальної кількості дифундуючого вуглекислого газу й інших речовин.

- Зміни лімфодренажу:

- збільшення лімфопродукції;
- посилений «дренаж» тканини, тканина промивається великою кількістю лімфи.

Наслідки:

- позитивні:

- активація метаболізму;
- активація фагоцитозу, системи імунобіологічного нагляду;
- забезпечення умов високої функціональної активності органу;

- гіпертрофія тканини при тривалій артеріальній гіперемії.

• негативні:

- розрив патологічно змінених судин із крововиливом у тканину (наприклад, при геморагічному інсульті);
- системні розлади гемодинаміки у зв'язку з падінням периферичного опору.

ВЕНОЗНА ГІПЕРЕМІЯ

Венозна гіперемія (венозний застій, пасивна гіперемія) – збільшення кровонаповнення органу чи тканини внаслідок порушення венозного відтоку, що супроводжується зниженням лінійної й об'ємної швидкості кровотоку і порушенням дренажу тканини.

Причини:

- обструкція вен (тромбоз, емболія чи здавлення ззовні);
- морфофункціональні неповноцінності вен (варикозна хвороба);
- вимушене положення тіла або його частин;
- гіподинамія;
- підвищення тиску в магістральних венах великого кола при правошлуночковій недостатності;
- підвищення тиску в магістральних венах малого кола при лівошлуночковій недостатності;
- підвищення портального тиску при цирозі печінки;
- причини загальної венозної гіперемії – серцева недостатність, легеневі захворювання, пошкодження грудної клітини, плеври та діафрагми.

Зовнішні ознаки:

- ціаноз за рахунок застою венозної крові;
- розширення вен, нерівномірність їхнього діаметру по ходу венозних судин;
- вени можуть набувати звивистого характеру;
- зниження температури тканини за рахунок зниження інтенсивності оксидативних процесів і зменшення швидкості кровотоку.

- набряк, збільшення об'єму органу;
- пастозність за рахунок накопичення надмірної кількості рідини.

Гемодинамічні зміни:

- розширення венул;
- збільшення числа функціонуючих капілярів;
- рефлекторне звуження привідних артеріол, прекапілярів;
- підвищення гідростатичного тиску у венах і гемокапілярах;
- зниження гідростатичного тиску у відвідних артеріолах;
- зменшення артеріо-венозного градієнту тиску;
- зменшення об'ємної та лінійної швидкості кровотоку;
- маятникоподібний рух крові у руслі;
- стаз.

Компенсаторно відбувається відтік по венозним колатералям, а також збільшення супротиву кровотоку в артеріях і артеріолах.

Зміни транскапілярного обміну:

- Зміни фільтрації:

- підвищення фільтраційного тиску по всій площі капілярів і посткапілярів;
- збільшення фільтраційної поверхні за рахунок збільшення кількості капілярів, що беруть участь у кровообігу, а також збільшення гідростатичного тиску на всій ділянці капілярів;
- підвищення проникності капілярної мембрани за рахунок метаболітів, що накопичуються в результаті гіпоксії.

- Зміни дифузії:

- гіпоксія тканин внаслідок зменшення загальної кількості дифундуючого кисню;
- тканинна гіперкапнія внаслідок уповільнення дифузії CO_2 з тканини в кров.

- Зміни лімфодренажу:

- значне збільшення лімфопродукції;
- майже повне виключення повернення рідини в кровоносне русло через венозні кінці капілярів;
- рефлекторний спазм лімфатичних судин;
- підвищення тиску в лімфатичних судинах;
- накопичення тканинної рідини з формуванням набряків;
- недостатній дренаж тканин.

Наслідки:

- Позитивні:

- перешкоджання поширенню медіаторів запалення;
- перешкоджання поширенню патогенів з вогнища запалення;
- полегшує еміграцію лейкоцитів.

- Негативні:

- гіпоксія та гіперкапнія тканин, активація гліколізу і лактоацидозу,
- зниження функціональної активності застійних органів і тканин;
- місцеві набряки;
- набряковий синдром при хронічній венозній гіперемії – анасарка (розповсюджений набряк підшкірної клітковини), накопичення набрякової рідини в серозних порожнинах (гідроперикард, гідроторакс, асцит), гідроцеле тощо;
- атрофія паренхіматозних, функціонально активних елементів тканини при тривалому венозному застої;
- розростання сполучної тканини з розвитком склерозу компрометованого органу;
- гостра судинна недостатність при гострому депонуванні значної кількості крові в розширених венах.

ІШЕМІЯ

Ішемія – це обмеження або повне припинення припливу артеріальної крові, що призводить до тимчасової дисфункції або стійкого пошкодження тканини або органу.

За своєю ***причиною*** ішемія може бути:

- *обтураційна* – емболія, тромбоз, обтурація судин;
- *ангіоспастична* – вплив надлишку катехоламінів, фізичних факторів (холод, травма, механічне пошкодження), хімічних чи біологічних агентів;
- *компресійна* – здавлення судин ззовні (позиційне здавлення, накладання джгута, гіпсової пов'язки, лігатури при недостатності колатералей, стиснення судин пухлиною).

Ознаки:

- блідість тканин;
- зниження кількості видимих судин;
- ослаблення пульсації артерій;
- зниження місцевої температури;
- зниження об’єму органу;
- зменшення функціональної активності органу або тканини;
- біль;
- зниження тургору тканини;
- дистрофічні зміни.

Різні тканини не однаково чутливі до змін кровопостачання. Найбільш чутливою є ЦНС, а також міокард, нирки та інші вісцеральні органи, скелетні м’язи, що призводить до порушення їхньої структури та функції. Вказані органи характеризуються високим рівнем енергетичного обміну, але, незважаючи на це, їх колатеральні судини функціонально абсолютно або відносно не спроможні компенсувати порушення кровообігу. Навпаки,

скелетні м'язи, і особливо сполучна тканина, завдяки низькому рівню обміну енергії в них, більш стійкі в умовах ішемії.

При цьому клітини можуть формувати толерантність до ішемізації після незначної за тривалістю ішемією. Це використовується у вигляді феномену **ішемічного прекондиціонування** – підвищення резистентності тканин до потенційно летальної ішемії, що досягається попередніми повторними короткочасними епізодами менш вираженої (сублетальної) ішемії.

Якщо кровообіг у зоні ішемії не відновлюється впродовж відповідного часу, виникає змертвіння тканин у вигляді інфаркту чи гангрени або розростання сполучної тканини.

Головний наслідок ішемії – гіпоксія, яка обумовлює всі основні прояви. Наслідки ішемії є несприятливими – зниження функції органу, активності фагоцитозу, метаболізму, лімфоутворення, місцевих пластичних процесів, розвиток дистрофічних процесів, атрофії тканин та органів, некроз тканин, біль, парестезії.

Характер обмінних, функціональних і структурних змін в ішемізованій ділянці тканини або органа визначається ступенем кисневого голодування, важкість якого залежить від швидкості розвитку та типу ішемії, її довготривалості, локалізації, характеру колатерального кровообігу (наявності анастомозів і швидкості їх перебудови у колатералі), функціонального стану органу або тканини.

Велике значення у розвитку ішемії має попередній функціональний стан органу чи тканини – ускладнення припливу артеріальної крові в умовах підвищеної функціональної активності органу чи тканини більш небезпечне, аніж в умовах спокою.

Внаслідок реваскуляризації раніше ішемізованих тканин розвивається **реперфузійний синдром**. Він пов'язаний із потраплянням до системного кровообігу токсичних метаболітів, що накопичилися у раніше тривало ішемізованій тканині («***ішемічний токсин***» – БАР, продукти анаеробної

дисиміляції, протеїнази, кініни, простагландини, продукти ПОЛ, розпаду тканин тощо). Це призводить до генералізації ендотоксемії та може сприяти розвитку турнікетного шоку.

СТАЗ І СЛАДЖ-ФЕНОМЕН

Стаз – це сповільнення або зупинка кровотоку в капілярах, дрібних артеріях і венах. Він буває:

- ***первинний (справжній капілярний)*** – виникає внаслідок патологічних змін в капілярах або порушення реологічних властивостей крові;
- ***вторинний***:

  - *ішемічний* – внаслідок повного припинення припливу крові з відповідних артерій у капілярну сітку;

  - *венозний* – внаслідок розвитку венозної гіперемії.

Нормальний кровообіг по мікросудинам можливий лише за умов адекватних реологічних властивостей крові, а саме:

- формені елементи крові мають легко деформуватися;

- формені елементи крові не склеюються між собою та не утворюють агрегатів;

- вміст формених елементів крові не є надмірним.

Відповідно, ***причина*** стазу – порушення реологічних властивостей крові, наприклад, внаслідок:

- порушення деформування еритроцитів;

- порушення кровотоку в мікросудинах;

- посиленої внутрішньосудинної агрегації еритроцитів (*сладжування*);

- зміна концентрації еритроцитів у циркулюючій крові.

Наслідками довготривалого стазу є дистрофічні зміни тканин і некроз відповідних органів і тканин.

Окремою формою порушення реологічних властивостей крові є **сладж-феномен** – це явище, що характеризується адгезією, агрегацією й аглютинацією формених елементів крові, що зумовлює її сепарацію на конгломерати з еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів і плазму, а також порушенні мікрогемоциркуляції. Лабораторно він характеризується підвищенням ШОЕ. Як регіонарний процес може розвиватися в легеневих венах при, наприклад, респіраторному дистрес-синдромі чи формуванні шокових легенів.

ТРОМБОЗ

Тромбоз – прижиттєве внутрішньосудинне згортання крові, яке призводить до утворення конгломератів, що складаються з фібринових згустків і формених елементів крові. У нормі цей процес є захисною фізіологічною відповіддю тканин на пошкодження, але якщо він є недостатнім чи надлишковим, то він може ставати основою розвитку патологій.

Тромбоз є наслідком роботи всієї системи гемостазу й антигемостазу. Виділяють три основних ланки гемостазу, що одночасно запускаються в момент пошкодження судини:

- *судинна* – здійснює спазм пошкодженої судини й активує процеси тромбоутворення та згортання;
- *клітинна (тромбоцитарно-лейкоцитарна)* – формування білого тромбу;
- *фібринова* – активація системи згортання крові, формування червоного тромбу.

У патогенезі тромбозу виділяють три провідні фактори («**тріада Вірхова**»):

- ***пошкодження судинної стінки*** під впливом фізичних (механічна травма, електричний струм), хімічних (солі важких і деяких лужно-земельних металів) та біологічних факторів (ендо- та екзотоксини мікробів), яке:
  - сприяє активації XII фактора згортання крові та тромбоцитів,

- вимикає антизгортаючу функцію ендотеліоцитів (пошкодженні ендотеліоцити перестають продукувати простацикліни),
- супроводжується місцевим спазмом судин і порушеннями кровотоку (турбулентність, завихрення кровотоку);

- ***уповільнення кровотоку*** – сприяє підвищенню концентрації БАР і активованих факторів згортання крові;
- ***підвищення згортання крові*** – відбувається внаслідок зміни фізико-хімічних властивостей крові, є більш вагомим фактором при формування венозного тромбу.

Відокремлюють **наступні етапи тромбоутворення:**

- аглютинація тромбоцитів;
- коагуляція фібриногена;
- аглютинація еритроцитів;
- преципітація білків плазми.

У залежності від місця й умов виникнення, тромби бувають білі, червоні, змішані, гіалінові, пристіночні, обтуруючі та аксіальні.

Наслідки тромбозу:

- позитивні:

- тромб механічно зміцнює неповноцінну, патологічно стончену стінку судини,
- тромб тимчасово сприяє припиненню кровотечі;

- негативні:

- венозна гіперемія при перекритті тромбом венозної судини;
- ризик розвитку тромбоемболії, особливо при *флотуючих тромбах* (тобто тромбах, що мають лише одну точку фіксації на стінці судини та зазвичай характеризуються великою довжиною);
- можливий розвиток септичного аутолізу тромба;
- ішемія при тромбозі артерії.

Профілактика тромбозів включає заходи, спрямовані на попередження пошкодження судинної стінки і підвищення антикоагуляційних властивостей крові. При наявності тромбу проводиться антикоагуляційна і фібринолітична ***терапія.***

ЕМБОЛІЯ

Емболія – перенесення з током крові чужорідних тіл (***емболів***) і закупорка ними просвіту судин. Вона може бути:

- ***ендогенна***:

- *жирова емболія* – закупорка судин часточками з ендогенними ліпопротеїдами,
- *тканинна емболія* – закупорка судин амніотичною рідиною (емболія навколоплідними водами), клітинами пухлини, іншими тканинами,
- *газова емболія* – закупорка ендогенними бульбашками азоту при різкому зниженні їхньої розчинності в крові (кесонна і висотна форми декомпресійної хвороби),
- *тромбоемболія* – закупорка судини тромбами або їх часточками, що відірвалися,
- *пухлинна емболія* – закупорка невеликими фрагментами пухлинної тканини при розпаді чи метастазуванні первинної пухлини;

- ***екзогенна***:

- *мікробна та паразитарна емболія* – спостерігається при сепсисі, паразитарних інвазіях, бактеріємії;
- *повітряна емболія* – закупорка судин бульбашками атмосферного повітря при пораненні легенів з розвитком пневмотораксу, екстракорпоральному кровообігу, пораненні великих вен;
- *емболія сторонніми предметами* – закупорка судин чужорідними тілами при пораненнях і при медичних інвазивних маніпуляціях.

За локалізацією емболія буває наступних видів:

1. Емболія великого кола кровообігу. Емболи з вен потрапляють у порожнину правої половини серця та блокують судини великого кола. Потрапляння емболів у судини мозку і серця викликають ішемію та некроз відповідних тканин.

2. Емболія малого кола кровообігу. Джерело ембола – глибокі вени нижніх кінцівок, з них ембол потрапляє в спільну клубову вену, згодом – у нижню порожнисту вену, звідки прямує до правого передсердя, правий шлуночок і, нарешті, до легеневого стовбура та легеневої артерії – розвивається тромбоемболія легенової артерііі (ТЕЛА).

3. Емболія ворітної вени. Джерело ембола – органи черевної порожнини, які ведуть до закупорки *v. porta*, у результаті відбувається скидання венозної крові, що відтікає з кишечника в обхід печінки через порто-кавальні анастомози.

Найчастіше емболізація відбувається за ***ортоградним*** шляхом (за током крові). До рідких форм емболії відносять:

- ***ретроградну*** емболію – рух емболу відбувається не за гемодинамічними законами, а відповідно до сили тяжіння самого ембола;
- ***парадоксальну*** емболію – при незарощеній міжпередсердній або міжлуночковій перегородці, у результаті чого емболи з вен великого кола кровообігу та правої половини серця переходять у ліву, оминаючи мале коло.

ГІПОКСІЯ

Гіпоксія – це типовий патологічний процес, що розвивається при недостатності надходження кисню до тканин або при порушенні його використання клітинами.

Кисень забезпечує процеси тканинного дихання та мікросомного оксинення, реакції вільнорадикального окиснення й утворення перекисів.

Нормальний транспорт кисню характеризують киснева ємкість крові, афінність гемоглобіну до кисню, стан центральної гемодинаміки та перфузії в мікроциркуляторному руслі. Невелика кількість кисню транспортується у крові в розчинному вигляді: за законом Генрі кількість розчиненого в рідині газу пропорційна його напрузі, яка у цьому випадку не є великою. У середньому в 100 мл артеріальної крові розчинено приблизно 0,3 мл кисню.

Переважна частина кисню транспортується кров'ю у вигляді оксигемоглобіну – ***1 грам гемоглобіну зв'язує 1,34 мл кисню*** у складі оксигемоглобіну – «***число Гюфнера***»).

Насичення гемоглобіну киснем залежить від його напруги в альвеолах і крові (що графічно відображає **крива дисоціації оксигемоглобіну**, демонструючи, що відсоток оксигенації гемоглобіну зберігається на високому рівні навіть при суттєвому зниженні парціального тиску кисню), а також від температури тіла, напруги вуглекислого газу в крові, концентрації іонів водню, вмісту в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФ) і АТФ.

Зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну ***вправо*** відбувається при збільшенні швидкості відщеплення кисню від оксигемоглобіну в капілярах і одночасному зменшенні афінності гемоглобіну до кисню, що веде до зниження вмісту кисню в артеріальній крові. Причинами можуть бути гіперкапнія, ацидоз, гарячка, гіпертермія, збільшення вмісту 2,3-ДФ і АТФ в еритроцитах.

Зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну ***вліво*** відбувається при збільшенні афінності гемоглобіну до кисню, при цьому прискорюється процес оксигенації гемоглобіну в легенях із одночасним уповільненням дезоксигенації оксигемоглобіну в капілярах. Як наслідок, страждає оксигенація клітин організму. Причинами можуть бути гіпокапнія, алкалоз, гіпотермія, зниження вмісту 2,3-ДФ у еритроцитах (наприклад, при цукровому діабеті), отруєння закисом вуглецю, метгемоглобінемія.

Оцінити кількість кисню, поглиненого тканинами, дозволяє *артеріовенозна різниця за вмістом кисню*. У нормі при проходженні крові через тканинні капіляри клітинами використовується приблизно 25% надходжуючого кисню. Утилізація кисню може зростати при фізичному навантажені або при зменшені об'ємної швидкості кровотоку – артеріовенозна різниця за вмістом кисню зростає. Зменшуватися цей показник може при зниженні здатності клітин утилізувати кисень, що надходить.

ВИДИ ГІПОКСІЇ

- ***За етіологією:***

а) *екзогенна* (гіпоксична):

- гіпобарична,
- нормобарична;

б) *ендогенна*:

- респіраторна,
- циркуляторна,
- гемічна,
- тканинна (гістотоксична),
- гіпоксія навантаження (перевантажувальна гіпоксія),
- змішана.

- ***За темпами розвитку та тривалістю:***

а) *блискавична* – розвивається протягом декількох секунд (розгерметизація кабіни літального апарату на великій висоті);

б) *гостра* – розвивається через кілька хвилин у межах першої години після впливу причини гіпоксії (гостра крововтрата, гостра дихальна недостатність);

в) *підгостра* – розвивається через декілька годин у межах першої доби після впливу причини гіпоксії (венозна крововтрата, дія сполук, що утворюють метгемоглобін);

г) *хронічна* – розвивається та/або триває більше декількох діб (хронічні анемії, хронічна серцева чи дихальна недостатність).

- ***За ступенем тяжкості:***

  а) *легка*;

  б) *помірна* (середня);

  в) *важка*;

  г) *критична*.

- ***За поширенням:***

  а) *загальна*;

  б) *місцева*.

Вид гіпоксії	***Артеріальна кров***	***Зсув кривої дисоціації HbO_2***	***Артеріо-венозна різниця за киснем***	***Ціаноз***	***Компенсація***
Екзогенна гіпобарична	Гіпоксемія, гіпокапнія	Вліво	=	Є	↑ ЧДР ↑ ЧСС ↑ ХОК ↑ КЄК
Екзогенна нормобарична	Гіпоксемія, гіпокапнія (у незамкнутому просторі) або гіперкапнія (у замкнутому просторі)	Вліво (у незамкнутому просторі) або вправо (у замкнутому просторі)	=	Є	↑ ЧДР ↑ ЧСС ↑ ХОК ↑ КЄК

Дихальна	Гіпоксемія, гіперкапнія	Вправо	=	Є	↑ ЧСС ↑ ХОК ↑ КЄК
Циркулятор на	-	Вправо	↑	Акро-ціано з	↑ ЧДР ↑ КЄК
Гемічна: анемічна	↓ КЄК	Вправо	=	Нема є	↑ ЧДР ↑ ЧСС ↑ ХОК
Гемічна: отруєння метНb-, карбНb-утворювача ми	↓ КЄК, метгемоглобіне мія/ карбоксігемо-глобінемія	Вліво	↓	Нема є	-
Тканинна	-	-	↓	-	-
Перенавант а-жувальна	-	Вправо	↑	-	↑ ЧДР ↑ ЧСС ↑ ХОК

Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень, ЧДР – частота дихальних рухів, ХОК – хвилинний об'єм крові, КЄК – киснева ємність крові.

Екзогенна (гіпоксична) гіпоксія:

- *Нормобарична* – при нормальному барометричному тиску, наприклад, при знаходженні людей у невеликому та/або погано вентильованому просторі, порушеннях регенерації повітря або подачі кисневої суміші для дихання в літальних і глибинних апаратах, автономних костюмах.

- *Гіпобарична* – при зниженому барометричного тиску (при підйомі у висоту або в барокамері). У таких умовах можливий розвиток гірської,

висотної або декомпресійної хвороби (*практичне заняття №1*). Слід зазначити про існування чотирьох зон при підніманні на висоту, які зумовлюють різні прояви кисневого голодування (нейтральна – до 2000 м, повної компенсації – від 2000 до 4000 м, неповної компенсації – від 4000 до 7000 м, критична – понад 7000 м над рівнем моря).

До основних ланок *патогенезу* екзогенної гіпоксії відносяться артеріальна гіпоксемія, гіпокапнія, газовий алкалоз, який змінюється ацидозом; артеріальна гіпотензія, що поєднується з гіпоперфузією органів і тканин.

Зниження напруги кисню в плазмі артеріальної крові (артеріальна гіпоксемія) веде до зменшення насичення киснем гемоглобіну, загального вмісту кисню в крові і, як наслідок, до порушень газообміну і метаболізму в тканинах.

Зниження напруги в крові вуглекислого газу (гіпокапнія) виникає в результаті компенсаторної гіпервентиляції легенів (у зв'язку з гіпоксемією). У цьому випадку газовий алкалоз є результатом гіпокапнії.

При наявності у вдихуваному повітрі високого вмісту вуглекислого газу екзогенна гіпоксемія може поєднуватися з гіперкапнією й ацидозом. Помірна гіперкапнія (на відміну від гіпокапнії) не поглиблює патогенну дію екзогенної гіпоксії, а навпаки – сприяє збільшенню перфузії в судинах мозку і серця. Однак значне збільшення pCO_2 в крові призводить до ацидозу, дисбалансу іонів у клітинах і біологічних рідинах, гіпоксемії, зниження спорідненості гемоглобіну до кисню і ряду інших патогенних ефектів.

Респіраторна (дихальна) гіпоксія – розвивається в результаті недостатнього газообміну в легенях через наступні можливі порушення:

- *гіповентиляція*: зниження напруги кисню в альвеолярному повітрі в результаті порушення прохідності дихальних шляхів (бронхіти, бронхоспазм), втрати еластичності альвеол (емфізема), паралічі дихальних м'язів, порушенні рухливості грудної клітки, пневмоторакс;

- *гіпоперфузія:* зниження надходження кисню в загальний кровотік в одиницю часу;

- *гіперперфузія:* у результаті відкриття артеріо-венозних анастомозів і скидання крові шунтом справа наліво, минаючи капіляри – відбувається швидке проходження крові через мале коло кровообігу, внаслідок чого порушується її оксигенація.

Порушення легеневого кровотоку спостерігається при запаленні легенів, емфіземі, бронхоспазмі, емболії малого кола кровообігу, ураженні дихального центру, плевритах, пневмотораксі.

Незалежно від походження дихальної гіпоксії, ініціальною патогенетичною ланкою є артеріальна гіпоксемія з гіперкапнією й ацидозом.

Циркуляторна (серцево-судинна, гемодинамічна) гіпоксія – розвивається через недостатність кровопостачання тканин і органів. Може існувати в локальній і системній формі. При цьому види гіпоксії недостатність кровопостачання формується на основі гіповолемії, серцевої недостатності, зниження тонусу стінок судин, розладів мікроциркуляції, порушень дифузії кисню з капілярної крові до клітин.

Причини гіповолемії:

- велика крововтрата;
- дегідратація організму (при хронічних проносах, опіковій хвороби, масивному тривалому потовиділенні).

Деякі причини серцевої недостатності:

- пряме пошкодження міокарда (міокардит, інфаркт, дифузний кардіосклероз);
- перевантаження міокарда (наприклад, збільшеною масою крові або підвищеним судинним опором);
- порушення діастолічного розслаблення серця (його стискання при тампонаді).

Причини зниження тонусу стінок судин:

- зниження адренергічних впливів на стінки судин (при надниркової недостатності, пошкодженні нейронів кардіовазомоторного центру);
- домінування холінергічних впливів (при невротичних станах, на торпидній стадії шоку, при відхиленнях показників електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги);
- дефіцит мінералокортикоїдів.

Розлади мікроциркуляції розвиваються при ішемії, венозній гіперемії, тромбозі, емболії, а також надмірному артеріо-венозному шунтуванні крові, обумовленому спазмом прекапілярних сфінктерів.

Порушення дифузії кисню через стінку мікросудин, плазмолему та цитозоль до мітохондрій призводить до дефіциту кисню в матриксі мітохондрій і, таким чином, до зниження інтенсивності тканинного дихання. Причинами можуть бути ущільнення стінок мікросудин і мембранопатії клітин.

Зміни газового складу і pH крові:

- зниження pvO_2 (венозна гіпоксемія);
- нормальне (як правило) PaO_2 (артеріальна нормоксемія);
- збільшення артеріо-венозної різниці по кисню;
- негазовий ацидоз.

Гемічна гіпоксія – розвивається в результаті зниження кількості еритроцитів і/або гемоглобіну (*анемічна гіпоксія*) чи при зниженні здатності гемоглобіну зв'язувати кисень (*якісні зміни гемоглобіну*).

Анемічна гіпоксія обумовлена зменшенням вмісту еритроцитів і гемоглобіну, при цьому порушується доставка кисню до органів і тканин. Це може бути при гемолізі, крововтраті, пригніченні кістковомозкового кровотворення, пошкодженні токсинами, іонізуючою радіацією, лейкозним процесом, дефіцитом компонентів, необхідних для нормального еритропоезу і синтезу гемоглобіну (заліза, вітамінів, еритропоетину).

Якісні зміни гемоглобіну можуть розвинутися при отруєнні окисом вуглецю, метгемоглобіноутворювачами, при вроджених аномаліях гемоглобіну.

Наприклад, з'єднаний з СО гемоглобін (*карбоксигемоглобін*) не може виконувати функцію перенесення кисню. СО гальмує дисоціацію гемоглобіну, блокує залізовмісні дихальні ферменти. Це можливо у виробничих умовах: металургійних цехах, на коксохімічних, цегляних та цементних заводах, хімічних виробництвах, гаражах, міських магістралях з інтенсивним автотранспортним рухом, у житлових приміщеннях при несправності газових приладів або пічного опалення, при пожежах.

Втрачає здатність до переносу кисню і *метгемоглобін*, який відрізняється від нормального гемоглобіну тим, що залізо гема в ньому знаходиться не у вигляді Fe^{2+}, а окислено до Fe^{3+}, до транспорту кисню він не здатний. Ступені тяжкості такої гіпоксії залежать від вмісту метгемоглобіну (легка – до 20%, середня – до 40%, тяжка – до 60%, смерть – більше 60%). До основних метгемоглобіноутворювачів відносяться:

- нітросполуки: оксиди азоту, нітрити, нітрати, гідроксиламін, анілін, фенілгідрозін, амінофеноли;
- окислювачі: хлорати, хромати, перманганат;
- окислювально-відновні барвники: метиленова синь, нільський блакитний, діамантовий блакитний;
- фармацевтичні препарати: фенецетін, сульфаніламіди, барбітурати.

Зміни газового складу і pH крові

- зниження об'ємного вмісту кисню в артеріальній крові;
- нормальна парціальна напруга кисню в артеріальній крові;
- венозна гіпоксемія;
- негазовий ацидоз;
- зниження артеріо-венозної різниці по кисню.

Тканинна гіпоксія виникає внаслідок порушення здатності тканин використовувати доставлений кисень, викликається певними отрутами, авітамінозами і деякими видами гормональної недостатності. При цьому виді гіпоксії страждає біологічне окиснення на фоні достатнього постачання тканинам кисню.

Причинами тканинної гіпоксії є: інактивація дихальних ферментів (цитохромоксидази під дією ціанідів, клітинних дегідрогеназ під дією ефіру, уретану, алкоголю, барбітуратів та інших речовин); порушення синтезу дихальних ферментів при дефіциті вітамінів В1, В2, РР, пантотенової кислоти, зменшення процесів окиснення і фосфорилювання при дії розмежувальних факторів (отруєнні нітратами, мікробними токсинами, тиреоїдними гормонами та ін.); порушення мітохондрій іонізуючою радіацією, продуктами ПОЛ, токсично діючими метаболітами при уремії, кахексії, важких інфекціях.

Зміни газового складу і pH крові

- збільшення парціальної напруги кисню у венозній крові;
- збільшення об'ємного вмісту кисню у венозній крові;
- зменшення артеріо-венозної різниці по кисню (виняток – тканинна гіпоксія, що розвинулася при дії роз'єднувачів окислення і фосфорилювання);
- негазовий ацидоз.

Перевантажувальна гіпоксія виникає при надмірно високому функціональному навантаженні певного органу чи тканини. Наприклад, у разі підвищеної м'язової роботи може розвиватися не лише гіпоксія власне скелетних м'язів, а й утворення конкурентних відносин в розподілі кровотоку, які призводять до ішемії інших тканин. Газовий склад крові змінюється наступним чином:

- зниження парціальної напруги кисню у венозній крові;
- збільшення артеріо-венозної різниці по кисню;
- збільшення парціальної напруги вуглекислого газу у венозній крові.

Змішаний тип гіпоксії є результатом поєднання кількох різновидів гіпоксії. Прикладом можуть служити отруєння наркотичними речовинами, які здатні у високих дозах пригнічувати функцію серця, нейронів дихального центру і активність ферментів тканинного дихання. У результаті розвивається змішана гіпоксія циркуляторного, дихального та тканинного типів.

КОМПЕНСАТОРНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ ПРИ ГІПОКСІЇ

Екстрені механізми: гіпервентиляція, гіперкатехоламінемія, активація симпатоадреналової системи, розширення артеріол і збільшення кровопостачання мозку і серця при одночасному звуженні просвіту артеріол і зменшення обсягу кровопостачання до інших органів і тканин, посилення еритропоезу (може погіршити реологічні властивості крові), підвищення спорідненості гемоглобіну до кисню, посилення дисоціації оксигемоглобіну, активація гліколізу.

Довготривалі механізми: збільшення числа мітохондрій і крист мітохондрій, збільшення синтезу ферментів тканинного дихання (особливо цитохромоксидази), підвищення ефективності механізмів анаеробного ресинтезу АТФ в клітинах, зменшення інтенсивності обмінних процесів, істотне зростання КЄК і швидкості дисоціації оксигемоглобіну, гіпертрофія легенів і збільшення загальної площі альвеол, збільшення дифузійної здатності аерогематичного бар'єру легенів, зростання ЖЄЛ, збільшення числа функціонуючих капілярів, зростання потужності та швидкості взаємодії актину та міозину в міофібрилах кардіоміоцитів, продовження інтенсивного синтезу еритропоетину, зменшення реактивних властивостей стінок резистивних судин до вазоконстрикторів, домінування процесів анаболізму над катаболізмом, зменшення синтезу та вивільнення нейромедіаторів, підвищення чутливості рецепторів клітин до гормонів.

Найбільша стійкість до гіпоксії у кісток, хрящів, сухожиллів, зв'язок. Навіть в умовах важкої гіпоксії в них не виявляється значних морфологічних відхилень.

У скелетних м'язах зміни структури міофібрил, а також їх скоротливості виявляються через 100-120 хвилин, а в міокарді – уже через 15-20 хвилин.

У нирках і печінці морфологічні відхилення і розлади функцій виявляються зазвичай через 20-30 хвилин після початку гіпоксії.

Найменшою резистентністю до гіпоксії володіють клітини нервової системи. Так, межа оживлення клітин головного мозку після початку гіпоксії становить не більше 8-10 хвилин.

ГІПОКСИЧНЕ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИН

Нестача кисню в організмі призводить до порушення обміну речовин та **накопичення продуктів неповного окиснення** (молочна кислота, ацетон, оцтова та β-гідроксибутірат), що спричинює розвиток *метаболічного ацидозу*, а також до **дефіциту АТФ** внаслідок порушення окисного фосфорилювання. Також характерним є *накопичення продуктів ПОЛ*.

Процеси тканинного дихання в клітинах пригнічені внаслідок дефіциту кисню, нестачі субстратів обміну речовин, пригнічення активності ферментів тканинного дихання.

Гліколіз на початковому етапі гіпоксії активується внаслідок дефіциту АТФ і активації гліколітичних ферментів продуктами гідролізу АТФ – аденозиндифостфат (АДФ) і аденозинмонофосфат (АМФ). Знижується вміст глікогену та глюкози в клітинах, збільшується внутрішньоклітинний вміст молочної та піровиноградної кислот, порушується співвідношення іонів у клітинах, розвивається набухання клітин.

Зміст H^+ в клітинах і біологічних рідинах наростає і посилюється ацидоз внаслідок гальмування окислення субстратів, особливо лактату і пірувату, кетонових тіл.

Біосинтез нуклеїнових кислот і білків пригнічений внаслідок дефіциту енергії, необхідної для цих процесів. Паралельно активується **протеліз**, обумовлений активацією в умовах ацидозу протеїназ, азотистий баланс стає негативним. Це поєднується з підвищенням рівня залишкового азоту в плазмі крові і аміаку в тканинах.

Накопичуються проміжні продукти білкового обміну: збільшується вміст аміаку, знижується вміст глутаміну, порушується обмін фосфопротеїдів і фосфоліпідів, установлюється негативний азотистий баланс, знижуються синтетичні процеси.

Порушується обмін електролітів: знижується кількість внутрішньо-клітинного калію, накопичуються іони кальцію. Спостерігається порушення синтезу медіаторів нервової системи.

Внаслідок біохімічних порушень виникають структурні зміни у клітині: зменшення pH у кислий бік призводить до ушкодження мембрани лізосом із виходом активних протеолітичних ферментів, які руйнують клітинні структури, зокрема мітохондрії, ядра.

У розвитку гіпоксичного пошкодження клітини виділяють наступні **періоди**:

- латентний період (нетривалий);
- період порушення функцій (до повного припинення функцій органу чи тканини);
- період оживлення (час від моменту повного припинення функцій до початку розвитку необоротних структурних змін);
- період необоротного пошкодження клітини (до загибелі клітини).

У випадку відновлення постачання кисню у перших двох періодах відбувається відновлення функцій клітини. Для виходу з третього періоду необхідно не лише відновлення постачання кисню, а й певні заходи з «оживлення» клітини, яке при четвертому періоді вже неможливе.

СИСТЕМНІ РОЗЛАДИ ПРИ ГІПОКСІЇ

Найгостріша (блискавична) важка гіпоксія призводить до швидкої втрати свідомості, пригнічення функцій організму і його загибелі.

Хронічна (постійна або переривчаста) помірна гіпоксія супроводжується, як правило, адаптацією організму до гіпоксії.

Порушення вищої нервової діяльності проявляються:

- Зниженням здатності адекватно оцінювати навколишнє оточення.
- Відчуттями дискомфорту, тяжкості в голові, головного болю.
- Дискоординацією рухів.
- Уповільненням логічного мислення і прийняття рішень.
- Розладом свідомості і його втратою у важких випадках.
- Порушенням бульбарних функцій, що призводить до розладів функцій серця і дихання аж до їх припинення.

Порушення кровообігу виражаються:

- Зниженням скорочувальної функції міокарда, зменшенням ударного і серцевого викидів.
- Розладом кровотоку в судинах серця і розвитком коронарної недостатності, що обумовлює епізоди стенокардії й інфаркт міокарда.
- Розвитком аритмій серця.
- Гіпертензивними реакціями (за винятком окремих різновидів гіпоксії циркуляторного типу), що змінюються артеріальною гіпотензією, у тому числі колапсом.
- Зміною об’єму та реологічних властивостей крові.
- Можливі розлади мікроциркуляції аж до сладжу та капіляротрофічної недостатнності.

Порушення зовнішнього дихання виражаються:

- Спочатку збільшенням обсягу альвеолярної вентиляції, а потім – прогресуючим її зниженням.
- Зменшенням загальної та регіонарної перфузії тканини легенів.
- Порушенням вентиляційно-перфузійного співвідношення (внаслідок локальних розладів перфузії і вентиляції в різних ділянках легень).
- Зниженням дифузії газів через аерогематичний бар'єр (у зв'язку з розвитком набряку та набуханням клітин).
- У результаті розвивається дихальна недостатність, що посилює ступінь гіпоксії.

Порушення системи травлення проявляються наступним чином:

- Розлади апетиту.
- Порушення моторики шлунка і кишечника.
- Розвиток ерозій і виразок (особливо при тривалій важкій гіпоксії).

Патологія сечової системи:

- Розлади діурезу (від поліурії до оліго- чи анурії).
- Відхилення за межі нормального діапазону вмісту глюкози, іонів, азотистих з'єднань у сечі.
- Поява в сечі еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів, білка.
- Виражені пошкодження нирок при важких формах гіпоксії можуть привести до розвитку ниркової недостатності, уремії і коми.

Розлади функцій печінки розвиваються, як правило, при хронічній гіпоксії, виявляються ознаки парціального або тотального порушення функцій печінки:

- Розлади обміну речовин (вуглеводного, ліпідного, білкового, вітамінів).
- Порушення антитоксичної функції.
- Пригнічення утворення різних речовин (наприклад, факторів системи гемостазу, коферментів, сечовини, жовчних пігментів тощо).

Прояви **пошкодження імунної системи** пов'язані з:

- Низькою активністю імунокомпетентних клітин.
- Недостатньою ефективністю факторів неспецифічного захисту організму: комплементу, інтерферонів, мурамінідази, білків гострої фази, природних кілерів.

ПРИНЦИПИ КОРЕКЦІЇ ГІПОКСІЇ

ПРИНЦИПИ КОРЕКЦІЇ ГІПОКСІЇ	**Етіотропний принцип**	Заходи, скеровані на ліквідацію або зниження ступеня або тривалості дії на організм причини гіпоксії	Екзогенні типи гіпоксії	Гіпобарична	Відновлення оптимального парціального тиску кисню у вдихуваній газовій суміші
				Нормобарична	Інтенсивного провітрювання приміщення або подачі в нього повітря з нормальним вмістом кисню
			Ендогенні типи гіпоксії	Лікування основної хвороби чи патологічного процесу, що є причиною гіпоксії	
				Гіпероксигенотерапія	Для лікування гіпоксичних станів при легенево-серцевій недостатності, газовій емболії судин, отруєнням чадним газом, ціанідами. Відбувається нормалізація об'єму альвеолярної вентиляції, оптимізація

				серцевого викиду у зв'язку зі зменшенням частоти скорочень серця, зменшення ОЦК (редепонування крові) Токсична дія надлишку кисню: - Утворення надлишку активних форм кисню і їх пряма ушкоджуюча дія на мембрани клітин, ферменти, нуклеїнові кислоти, білки та їх сполуки з іншими речовинами. - Надмірна, неконтрольована активація вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів та інших органічних сполук. - Пряме і опосередковане пригнічення тканинного дихання, що посилює порушення енергозабезпечення клітин.
Патогенетичний принцип	Розрив ланцюгів патогенезу гіпоксичного	Антиоксиданти	Пригнічують вільнорадикальне окиснення мембранних ліпідів, яке відіграє істотну роль в гіпоксичному пошкодженні тканин	

	стану або усунення його ланок	Антигіпоксанти Інгібітори протеїназ	Сприятливо впливають безпосередньо на процеси біологічного окиснення
Симптоматичний принцип	Усунення або попередження симптомів	Анестетики, анальгетики, транквілізатори, кардіо- і вазотропні ліки та інші медикаменти	

ГАРЯЧКА

Температурний гомеостаз складається з динамічної рівноваги процесів теплопродукції та тепловіддачі. Теплопродукція залежить від інтенсивності процесів метаболізму і м'язової роботи, а тепловіддача – із суми втрати тепла шляхами випромінювання, провідності, випаровування та з сечею і калом.

Гарячка (лихоманка) – типова захисно-пристосувальна реакція на вплив пірогенних чинників, що виявляється підвищенням температури тіла незалежно від температури навколишнього середовища, змінами метаболізму та функцій організму. При цьому гарячку слід відрізняти від гіпертермії, яка є результатом декомпенсації, поломки механізмів підтримки температурного гомеостазу. При перегріванні спостерігається екстремальне навантаження та *полóм* механізмів терморегуляції, у той час як при гарячці йдеться лише саме про *перебудову* терморегуляції та обов'язкове утворення лейкоцитарних пірогенів.

Пірогени – речовини, які викликають гарячку при потраплянні до організму. Вони бувають:

- первинні – ендогенні (продукти розпаду тканин) й екзогенні (мікроби), є *етіологічними* факторами гарячки;
- вторинні – утворюються в організмі у відповідь на дію первинного пірогена (гормони стресу та деякі цитокіни – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-альфа, інтерферон), є *патогенетичними* факторами гарячки.

Первинні пірогени мають тривалий латентний період дії (більше 45 хвилин), у той час як вторинні – менше 10 хвилин. Крім того, до дії первинних пірогенів можливий розвиток толерантності (звикання), а вторинні пірогени не можуть призводити до цього явища.

Гарячкою нез'ясованої етіології називають патології, які супроводжуються щоденним підвищенням температури тіла більше 37^0C впродовж двох тижнів та іншими загальними неспецифічними симптомами за відсутності локальної симптоматики і видимої причини.

ПАТОГЕНЕЗ ГАРЯЧКИ

Після контакту ретикулоендотеліальних клітин із пірогеном починається вироблення цитокінів, внаслідок чого відбувається підвищення Set-point центру терморегуляції гіпоталамуса на більш високий температурний рівень (вище 37°C). Цитокіни збуджують терморецептори нейронів ядер преоптичної зони переднього гіпоталамуса, після чого імпульс передається на проміжні інтернейрони, а згодом – на клітини центрів вегетативної іннервації органів теплопродукції та тепловіддачі. Інтернейрони також виконують функцію гальмівних нейронів, їх активність зростає в останню стадію гарячки.

Водночас під дією цитокінів у клітинах преоптичної зони гіпоталамуса активується фосфоліпаза A_2 – із клітин вивільняється арахідонова кислота, метаболітом якої є простагландин E_2. Він викликає накопичення цАМФ в термочутливих клітинах. Цей процес супроводжується підвищенням збудливості клітин до ацетилхоліну і збільшенням їхньої електричної активності.

Подразнення центрів парасимпатичної іннервації викликає збільшення тепловіддачі, а збудження центрів заднього гіпоталамуса сприяє активації процесів теплопродукції.

СТАДІЇ ГАРЯЧКИ

1. Стадія підвищення температури (*stadium incrementi*). Відбувається перебудова терморегуляції таким чином, що теплопродукція перевищує тепловіддачу:

- *Ознобний варіант*: різко збільшена теплопродукція, але за рахунок спазму периферичних судин тепловіддача зменшується – має місце суб'єктивне відчуття холоду, а також тремтіння за рахунок ритмічного скорочення м'язів через імпульси з латеральної частини ретикулярної формації. Тремтіння й озноб посилюють теплопродукцію та наростання температури тіла. Хворий блідий.

- *безознобний варіант:* збільшення теплопродукції супроводжується підвищенням тепловіддачі (шкірні покриви гіперемовані, суб'єктивно – жар), проте теплопродукція перевищує тепловіддачу.

2. Стадія стояння підвищеної температури (*stadium fastigi*). Теплопродукція дорівнює тепловіддачі. Високий рівень температури тіла, що піднявся в першій стадії, залишається таким деякий час. Тепловіддача збільшується в результаті розширення периферичних судин, шкіра гіперемована, спостерігається тахіпное та зменшення діурезу. За ступенем підвищення температури в цій стадії, гарячку ділять на 4 види:

- *субфебрильна* – 37,1-38,0°С;
- *фебрильна* – 38,1-39,0°С;
- *піретична* – 39,1-41,0°С;
- *гіперпіретична* – вище 41,0°С.

3. Стадія зниження температури (*stadium incrementi*). Відносне переважання тепловіддачі над теплопродукцією. Установча точка центру терморегуляції опускається на нижчий рівень, посилюється потовиділення, діурез, розширюються периферичні судини. При цьому зниження температури тіла може бути:

- *літичним* (протягом декількох діб);
- *критичним* (протягом декількох годин) – спостерігається різке розширення судин, що це може призвести до гострої судинної недостатності, колапсу.

ТИПИ ТЕМПЕРАТУРНИХ КРИВИХ

При захворюваннях, що супроводжуються гарячкою, показники температури тіла зазвичай мають добові коливання. За характером цих коливань розрізняють наступні типи температурних кривих:

- Гарячка **постійного (сталого)** типу *(Febris continua):* температура встановлюється на високих цифрах, добові коливання у межах 1°С. Спостерігається при пневмонії, черевному та висипному тифах, ревматизмі.
- Гарячка **послаблюючого** типу *(Febris remittens)*: добові коливання температури в межах 1-2°С, без зниження ранкової температури до норми. Спостерігається при гнійничкових захворюваннях, вогнищевих запаленнях легень.
- Гарячка **переміжного** типу *(Febris intermittens)*: короткочасне (у другій половині дня чи нічне) підвищення температури до 39-40°С і швидке (через декілька годин) її повернення до норми. Періоди гарячки повторюються через 1-3 дні. Спостерігається при малярії.
- Гарячка **виснажуючого** типу *(Febris hectica)*: великі добові коливання температури (3-4°С) з різким ранковим зниженням до норми. При ньому виникає значне потовиділення і виснажлива слабкість. Спостерігається при сепсисі, гнійничкових захворюваннях, активному туберкульозі з розпадом легеневої тканини.
- Гарячка **спотвореного** типу *(Febris inversa*): подібна до гарячки гектичного типу, але максимум температури спостерігається вранці, а ввечері вона нормалізується. Спостерігається при сепсисі, важких формах туберкульозу.
- Гарячка **поворотного** типу *(Febris recurrens)*: раптове кількаденне підвищення температури до 39-40°С і вище, потім раптове її падіння до

норми і через декілька днів – повторне підвищення температури. Спостерігається при поворотному тифі.

- Гарячка **хвилеподібного** типу (*Febris undulans*): поступове підвищення температури тіла протягом певного періоду з наступним її падінням та безгарячковим періодом. Спостерігається при лімфогранулематозі, бруцельозі.
- Гарячка **неправильного** типу *(Febris atypica)*: добові коливання температури різнорідні, різної тривалості. Спостерігається дуже часто; у тому числі при ревматизмі, хронічному бронхіті, дизентерії, грипі, сепсисі.
- Гарячка **минущого** типу *(Febris ephemera)* – одноразове короткочасне підвищення температури тривалістю кілька годин. Спостерігається при неважкому перебігу псевдотуберкульозу, при затримці молока у негодуючих породіль («молочна гарячка»).

СИСТЕМНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ГАРЯЧЦІ

Нервова система:

- біль, апатія, розбитість;
- можливі глибокі порушення ЦНС при тривалій високій температурі тіла.

Ендокринна система та обмін речовин:

- посилена продукція глюкокортикоїдів, адреналіну, тироксину;
- активація надниркових залоз із продукцією альдостерону;
- вуглеводний обмін – гіперглікемія, зменшення вмісту глікогену в печінці;
- жировий обмін – порушення всмоктування та засвоєння жирів, ліпемія;
- білковий обмін – збільшення розпаду білків у тканинах, збільшення вмісту небілкового азоту в крові.

Серцево-судинна система:

- тахікардія – ***правило Лібермейстера*** (при підвищенні температури на 1°С спостерігається почастішання серцевого ритму на 8-10 ударів за хвилину);

- збільшення АТ у першій стадії, нормалізація – у другій стадії, а в результаті розширення периферичних судин в стадії зниження температури може спостерігатися різке падіння АТ. Це може бути зумовлено також розвитком міокардіодистрофії внаслідок тахікардії та інтоксикації, а також зниженням стимуляції нервово-м'язового апарату серця теплою кров'ю.

Дихальна система:

- тахіпное при збереженій нормальній глибині дихання;
- значення підвищенної вентиляції полягає в підтримці адекватного кисневого режиму, що є профілактикою розвитку метаболічного ацидозу.

Система травлення:

- пригнічення секреції травних залоз внаслідок гіперкатехоламінемії та підвищення тонусу симпатичної нервової системи;
- гіпосалівація, яка призводить до потріскань губ, розмноження патогенної мікрофлори, стоматитів;
- спрага при зниженому апетиті;
- інтенсифікація процесів всмоктування в товстій кишці, що веде до запорів, каловому завалу, посилення інтоксикації.

Сечова система:

- у першій стадії короткочасно відзначається посилення діурезу за рахунок підвищення артеріального тиску і розширення судин, також у результаті активації ренінангіотензинової системи підвищується продукція альдостерону, що веде до затримки натрію і вторинної затримки води – хворий одутловатий, риси обличчя згладжені.

- у подальшому спостерігається нормалізація функції надниркових залоз: зменшується вироблення альдостерону, посилюється діурез і втрата натрію.

Система крові:

- лейкопенія у перші години гарячки, нейтрофільний лейкоцитоз – через 12-24 годин після дії пірогена;
- підвищення фібринолітичної активності.

ЗНАЧЕННЯ ГАРЯЧКИ

Позитивні наслідки гарячки:

- пригнічення розмноження мікроорганізмів;
- знижується стійкість збудників інфекційних захворювань до дії антимікробних препаратів;
- підвищення титру антитіл і посилена проліферацією певних субпопуляцій Т-лімфоцитів;
- стимулюються обмінні процеси в клітинах;
- зростання неспецифічної резистентності організму – наростає концентрація білків гострої фазі, зростає активність фагоцитів (але при температурі вище 40°С навпаки має місце послаблення фагоцитозу, порушується функціональна активність лімфоцитів);
- підвищення бар'єрної та антитоксичної функції печінки;
- посилення виведення з організму токсичних речовин;

Ці властивості гарячки використовуються в медицині з терапевтичною метою, що носить назву **піротерапія** (місцева та загальна). Це введення в організм з лікувальною метою агентів, що різко підвищують температуру тіла: чужорідних білків, вакцин, пірогенала тощо. Цей вид терапії застосовується при лікуванні поворотного тифу, малярії, сифілісу, кістково-суглобового і легеневого туберкульозу.

Негативні наслідки гарячки:

- дискомфорт хворого внаслідок головного, м'язового і суглобового болю, відчуття ознобу, а згодом – жару;
- голодування і виснаження хворого;

- додаткове навантаження на серцево-судинну систему, ризик колапсів;
- може викликати зміни кислотно-лужної рівноваги;
- посилений діурез, потовиділення, анорексія можуть викликати порушення водно-сольового балансу і зневоднення організму;
- пригнічення діяльності нервової системи;
- тривала, виражена гарячка пригнічує сперматогенез, порушує овариальний цикл, може негативно вплинути на розвиток плоду, виявляючи тератогенну і навіть абортивну дію.

ПРИНЦИПИ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Абсолютними показами для симптоматичного лікування гарячок вважають розвиток високих гарячок: коли температура тіла дорослої людини перевищує 38,5^{o}C, а у дітей віком до 3 років – вище 38^{0}C.

- **Етіотропна терапія** – позбавлення організму від дії первинних пірогенів.

- **Патогенетична терапія** – зниження «установочної точки» центру терморегуляції. Це досягається пригніченням утворення простагландинів Е за допомогою застосування інгібіторів циклооксигенази або інгібіторів фосфоліпази A_2. Також відомий антипірогенний ефект глюкокортикоїдів.

- **Симптоматична терапія** – збільшення тепловіддачі внаслідок застосування прохолодних компресів, обтирань, тощо.

ГАРЯЧКОПОДІБНІ СТАНИ

Гарячкоподібні стани – це варіанти підвищення температури тіла, пов’язані з активним накопиченням в організмі тепла без участі класичних пірогенних речовин. Вони бувають:

- *психогенні*: грають адаптивну роль (при емоціональному перенавантажені, у спортсменів, ораторів) або зустрічаються при патології у хворих на істерію, епілепсію, психічні розлади;
- *фармакологічні* (*медикаментозні*): розвивається при лікуванні дифеніном, амфотерицином В, прокаїнамідом, хінідином, хлорпромазином, ефедрином, епінефрином, норепінефрином тощо (відміна препарату призводить до швидкої нормалізації температури тіла);
- *ендокринні*: при феохромоцитомі, тиреотоксикозі, іноді – у жінок під час овуляції.

9.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Артеріальна гіперемія: визначення, класифікація, причини і механізми виникнення та розвитку, основні ознаки, наслідки.

2. Венозна гіперемія: визначення, причини і механізми виникнення та розвитку, характеристика місцевих змін, наслідки.

3. Ішемія: визначення, причини і механізми виникнення та розвитку, основні ознаки, наслідки.

4. Тромбоз: визначення, причини та механізми тромбоутворення, наслідки.

5. Емболія: визначення, класифікація, етіологія, характеристика емболії малого, великого кола кровообігу та ворітної вени.

6. Стаз: визначення, види.

7. Сладж-синдром: визначення поняття, причини і механізми розвитку.

8. Види гіпоксії, класифікації гіпоксії. Характеристика кожного виду гіпоксії.

9. Негайні і довготривалі механізми пристосування і адаптації до гіпоксії.

10. Патологічні порушення в організмі при гіпоксії.

11. Механізми гіпоксичного пошкодження клітин.

12. Фактори, що зумовлюють різну чутливість тканин до кисневого голодування.

13. Сучасні принципи кисневої терапії. Токсична дія кисню. Корекція гіпоксії.

14. Етіологія гарячки: екзогенні та ендогенні пірогени.

15. Патогенез гарячки, стадії. Відмінність гарячки від гіпертермії.

16. Типи температурних кривих.

17. Значення гарячки для організму, її терапія.

18. Визначення лихоманкоподобних станів.

19. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Роль HIF в розвитку патологічних станів. Лихоманка неясного генезу.

9.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Гарячка, при якій температура тіла фіксується на рівні 38,6°С.

4. Який шок може розвинутися внаслідок реперфузійного синдрому?

7. Речовини, які викликають гарячку при потраплянні до організму.

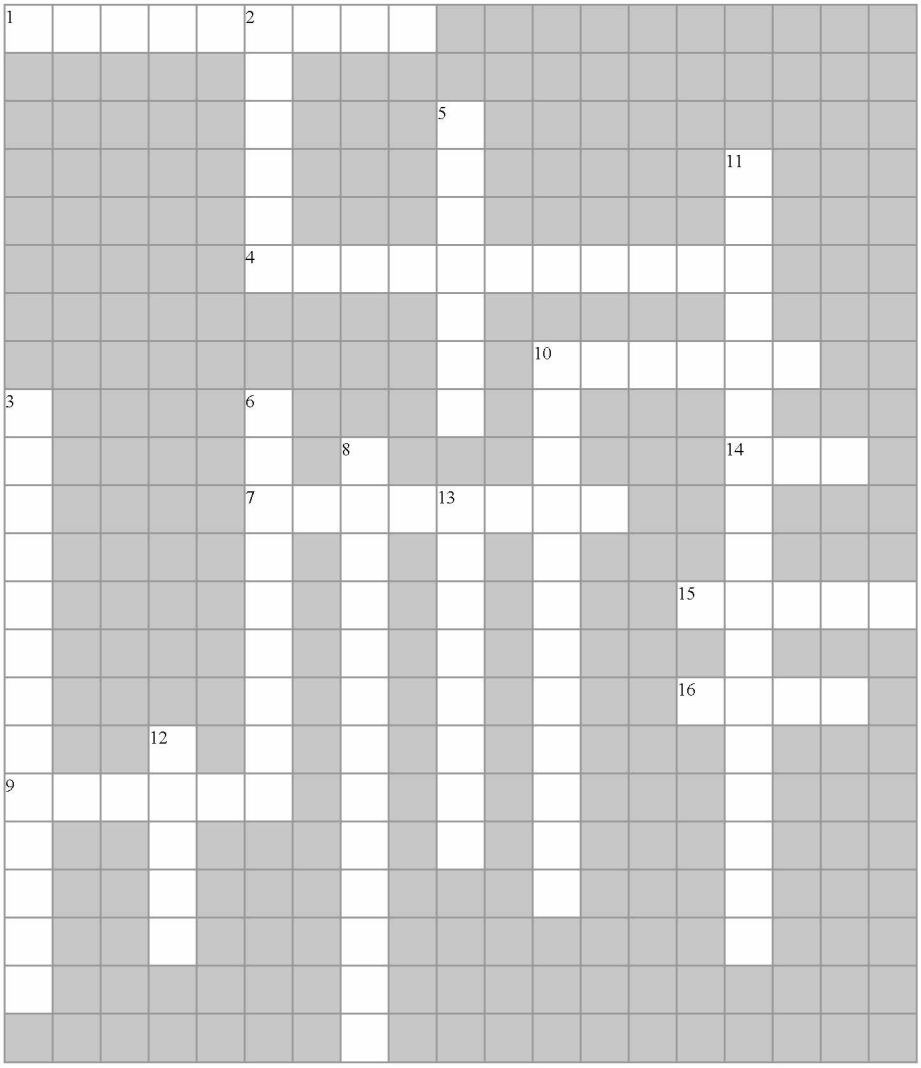
9. Обмеження або повне припинення припливу артеріальної крові, що призводить до тимчасової дисфункції або стійкого пошкодження тканини або органу.

10. Назвіть прізвище вченого, який виділив три провідні фактори тромбозу.

14. Макроерг, дефіцит якого є одним із провідних факторів патогенезу гіпоксії.

15. Явище, що характеризується адгезією, агрегацією й аглютинацією елементів крові.

16. Сповільнення або зупинка кровотоку в капілярах, дрібних артеріях і венах.



За вертикаллю:

2. Продукт анаеробної дисиміляції, що є одноосновною оксикарбоновою кислотою та входить у склад ішемічного токсину.

3. Який синдром може розвиватися при відновленні кровообігу в раніше тривало ішемізованих тканинах?

5. Яка гіпоксія розвивається в результаті зниження кількості еритроцитів і/або гемоглобіну чи при зниженні здатності гемоглобіну зв'язувати кисень?

6. Переповнення кров'ю судин кровоносної системи будь-якого органу або ділянки тіла.

8. Закупорка судини тромбом або його частиною.

10. Гарячка якого типу характеризується великими добовими коливаннями температури (3-4°С) з різким ранковим зниженням до норми?

11. Механізм розвитку артеріальної гіперемії, пов'язаний зі зменшенням нейрогенної вазоконстрикторної дії на судини.

12. Внутрішньосудинний незв'язаний субстрат, що не повинен у нормі зустрічатися в кровоносному руслі.

13. Типовий патологічний процес, що розвивається при недостатності надходження кисню до тканин або при порушенні його використання клітинами.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Парубок після перохолодження був доставлений в лікарню зі скаргами на біль, озноб. При огляді «гусяча шкіра», температура тіла поступово підвищується. Яка стадія гарячки спостерігається?

A. St. fastigii

B. St. inflamenti

C. St. decrementi

D. St. absorbi

E. St. incrementi

2. У людини виявлена пухлина одного з відділів головного мозку, внаслідок чого в неї порушена здатність підтримувати нормальну температуру тіла. Яка структура головного мозку пошкоджена?

A. Чорна субстанція

B. Таламус

C. Мозочок

D. Гіпоталамус

E. Стріатум

3. У лікарню наприкінці робочого дня доставлений робітник "гарячого" цеху, який скаржиться на головний біль, запаморочення, нудоту, загальну слабкість. Об'єктивно: свідомість збережена, шкірні покриви гіперемовані,

сухі, гарячі на дотик. ЧСС- 130/хв. Дихання часте, поверхневе. Яке порушення процесів терморегуляції, найбільш імовірно, виникло у людини в даній ситуації?

A. Зниження тепловіддачі

B. Зниження теплопродукції без змін тепловіддачі

C. Посилення тепловіддачі та теплопродукції

D. Посилення теплопродукції без змін тепловіддачі

E. Посилення тепловіддачі та зниження теплопродукції

4. У хворого діагностовано септичний ендокардит. Температура тіла протягом п'яти днів коливалася в межах 39,5°С- 40,2°С. На шостий день на тлі різкого зниження температури до 35,2°С розвинувся колапс. Який головний механізм колапсу?

A. Гіпервентиляція

B. Тахікардія

C. Вазодилатація

D. Посилене потовиділення

E. Поліурія

5. У хворого внаслідок хронічного захворювання органів дихання, що супроводжується задишкою, тахікардією та ціанозом, при дослідженні газового складу крові виявлений розвиток гіпоксемії і гіперкапнії. Внаслідок якого з порушень зовнішнього дихання виникли ці зміни?

A. Гіповентиляція

B. Гіпервентиляція

C. Гіперперфузія

D. Гіпоперфузія

E. Гіпердифузія

6. У пацієнта після переливання 200 мл крові підвищилася температура тіла до 37,9°С. Яка з наведених речовин найбільш вірогідно призвела до підвищення температури?

A. Інтерлейкін-2

B. Інтерлейкін-4

C. Інтерлейкін-1

D. Інтерферон

E. Інтерлейкін-3

7. При обстеженні хворого виявлені наступні клінічні прояви: шкірні покриви рожеві, теплі на дотик, сухі, ЧСС- 92/хв.,ЧДР- 22/хв., температура тіла 39,2°С. Яке співвідношення процесів утворення і віддачі тепла в описаному періоді лихоманки?

A. Зниження тепловіддачі на фоні незміненої теплопродукції

B. Теплопродукція перевищує тепловіддачу

C. Посилення теплопродукції без зміни тепловіддачі

D. Теплопродукція нижче за тепловіддачу

E. Теплопродукція дорівнює тепловіддачі

8. У хворого діагностовано грип. Після прийому антипіретиків стан його різко погіршився: свідомість потьмарена, АТ- 80/50 мм рт.ст., PS- 140/хв., температура тіла різко знизилась до 35,8°С. Яке ускладнення виникло у даного хворого?

A. Ацидоз

B. Алкалоз

C. Колапс

D. Гіпертермія

E. Гіповолемія

9. У хворих на поворотний тиф виникає лихоманка, яка характеризується кількаденними періодами високої гарячки, що чергується з періодами нормальної температури. Така температурна крива називається:

A. Febris atypica

B. Febris hectica

C. Febris continua

D. Febris intermittens

E. Febris recurrns

10. У експерименті на кролику введення пірогеналу призвело до підвищення у тварини температури тіла. Яка з перерахованих речовин відіграє роль вторинного пірогену, що бере участь у механізмі виникнення лихоманкової реакції?

A. Імуноглобулін

B. Гістамін

C. Піромен

D. Інтерлейкін-1

E. Брадикінін

11. У чоловіка 35-ти років розвинулася га-рячка, яка супроводжувалася зміщенням установчої точки терморегуляційного цен-тру на більш високий рівень, з послідовним чергуванням наступних стадій: Incrementi, fastigii, decrementi. При якому захворюван-ні можуть спостерігатися подібні зміни?

A. Акромегалія

B. Ренальний діабет

C. Цукровий діабет

D. Гостра пневмонія

E. Гіпертрофія міокарда

12. У лікарню наприкінці робочого дня до-ставлений робітник "гарячого"цеху, який скаржиться на головний біль, запаморочення, нудоту, загальну

слабкість. Об'єктивно: свідомість збережена, шкірні покриви гіперемовані, сухі, гарячі на дотик. ЧСС- 130/хв. Дихання часте, поверхневе. Яке порушення процесів терморегуляції, найбільш імовірно, виникло у людини в зазначеній ситуації?

A. Зниження тепловіддачі

B. Зниження теплопродукції без змін тепловіддачі

C. Посилення тепловіддачі та теплопродукції

D. Посилення теплопродукції без змін тепловіддачі

E. Посилення тепловіддачі та зниження теплопродукції

13. У хворого вдень раптово підвищилася температура до 39,5°С і через 6 годин повернулася до норми. На другу до-бу напад повторився і температура досягла 41,5°С. Період апірексії настав через 8 годин. Який тип температурної кривої?

A. Послаблюючий

B. Септичний

C. Переміжний

D. Постійний

E. Виснажуючий

14. У людини виявлена пухлина одного з відділів головного мозку, внаслідок чого в неї порушена здатність підтримувати нормальну температуру тіла. Яка структура головного мозку пошкоджена?

A. Чорна субстанція

B. Стріатум

C. Гіпоталамус

D. Мозочок

E. Таламус

15. У хворого виявлено порушення периферичного кровообігу, основою якого є обмеження припливу артеріальної крові. При цьому має місце збліднення даної ділянки, зниження місцевої температури. Це обумовлене:

A. Лімфостазом

B. Венозною гіперемією

C. Сладж-феноменом

D. Ішемією

E. Артеріальною гіперемією

16. В експерименті у кролика було видалено перший шийний вузол симпатичного стовбура. На боці видщалення спостерігається почервоніння і підвищення температури шкіри голови. Яка форма порушень периферичного кровообігу розвинулась у кроля?

A. Метаболічна артеріальна гіперемія

B. Нейропаралітична артеріальна гіперемія

C. Венозна гіперемія

D. Стаз

E. Нейротонічна артеріальна гіперемія

17. Хворому з асцитом проведено видалення 5 літрів рідини з черевної порожнини, що викликало розвиток непритомного стану внаслідок недостатнього кровопостачання головного мозку. Яке порушення кровообігу в черевній порожнині має місце?

A. Артеріальна гіперемія

B. Ішемія

C. Венозна гіперемія

D. Тромбоз

E. Емболія

18. У хворого з варикозним розширенням вен під час огляду нижніх кінцівок відзначається: ціаноз, пастозність, зниження температури шкіри, поодинокі петехії. Який розлад гемодинаміки має місце у хворого?

A. Венозна гіперемія

B. Компресійна ішемія

C. Обтураційна ішемія

D. Тромбоемболія

E. Артеріальна гіперемія

19. *Основною патогенетичною ланкою стану декомпенсації при кесонній хворобі є:*

A. Газова емболія

B. Повітряна емболія

C. Тканинна

D. Парадоксальна емболія

E. Жирова емболія

20. У хворого з хронічною серцевою недостатністю виявлено збільшення в'язкості крові, при капіляроскопії – враження стінок судин мікроциркуляторного русла. Яке з перерахованих порушень можливо в цьому випадку?

A. Сладж-феномен

B. Тромбоз

C. Емболія

D. Артеріальна гіперемія

E. Венозна гіперемія

21. У кроля перерізали нерв, що іннервує праве вухо, і видалили правий верхній шийний симпатичний вузол. Одразу після операції провели вимірювання температури шкіри вух. Виявилося, що температура шкіри вуха кроля на боці

денервації на 1,5^{0}С вища, ніж на протилежному інтактному боці. Що з наведеного є найбільш вірогідною причиною вказаних явищ?

A. Артеріальна гіперемія нейропаралітичного типу
B. Артеріальна гіперемія нейротичного типу
C. Фізіологічна артеріальна гіперемія
D. Реактивна артеріальна гіперемія
E. Артеріальна гіперемія, обумовлена метаболічними факторами

9.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант: намалюйте схеми тих двох видів температурних кривих, які визначить викладач, наведіть приклади хвороб, для яких характерні зазначені зміни.

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	10	Типові порушення тканинного росту. Етіологія, патогенез пухлин

10.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Пухлинні патології являють собою одну з найбільш актуальних соціальних і медичних проблем – онкологічні захворювання складають другу за значенням причину смертності населення Землі та є причиною кожної четвертої смерті в розвинених країнах. У країнах із середнім і низьким життєвим рівнем онкологічна патологія обумовлює 10% загальної смертності. Щодня в Україні захворюють на онкологічні хвороби 450 людей. За даними ВООЗ, у світі більше 57,2 млн хворих на неопластичні захворювання. Вони супроводжуються фізичними стражданнями, пов'язаними з появою болю, кахексії, порушенням функції ряду органів, особливо при метастатичному ураженні, а також призводять до інвалідизації та смерті пацієнтів.

10.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: основні засади походження та розвитку доброякісних та злоякісних пухлин, їхні класифікації та головні властивості.

10.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність гіпо- та гіпербіотичних процесів.
- Володіти основною онкологічною термінологією, класифікувати пухлини.
- Розрізняти типи канцерогенів, наводити приклади та механізм їхньої дії.
- Розуміти відмінності між доброякісними та злоякісними пухлинами.
- Визначати типи атипізмів.
- Відокремлювати етапи розвитку пухлин.

10.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Зростання організму в цілому чи окремих клітин, тканин і органів є патологічним, якщо воно перестає сприяти існуванню організму в навколишньому середовищі та стає шкідливим для нього. Недостатнє чи надмірне зростання та розмноження клітин іменується гіпо- та гіпербіотичними процесами відповідно. **Гіпобіотичні процеси** в організмі представлені атрофією (фізіологічною та патологічною), гіпоплазією й аплазією. У той час як **гіпербіотичні** процеси включають гіпертрофію, гіперплазію, регенерацію, метаплазію, дисплазію та пухлинний ріст (неоплазію).

Пухлина – це типовий патологічний процес, у основі якого лежить надлишковий неконтрольований ріст тканин, що складаються з клітин, що стали спотвореними стосовно процесів диференціювання та зростання та передають ці властивості своїм похідним. Таким чином, відбувається патологічне необмежене переваження процесів проліферації над явищами нормального клітинного диференціювання. Клінічна наука, що вивчає причини виникнення, механізми розвитку, методи розпізнавання, засоби попередження та лікування пухлин – це **онкологія**.

У пухлино-трансформованих клітинах з'являються стереотипічні порушення обміну, структури та функції – ***атипізм***. При розмноженні клітин ризик розвитку соматичних мутацій і появи пухлинних клітин різко підвищується, тому пухлинний ріст іноді розглядають як своєрідну «плату за багатоклітинність».

Відтворення пухлин в експерименті можливо методом *трансплантації* (пересадки пухлини від одного організму до іншого), *індукції* (отримання пухлини з нормальних клітин під впливом іонізуючого випромінювання, вірусів і хімічних речовин), а також *експлантації* (вирощування пухлини в

культурі тканин поза організмом – асцитна карцинома Ерліха мишей, куряча саркома Рауса, саркома щурів Йенсона).

ЕТІОЛОГІЯ ПУХЛИН

Безпосередніми етіологічними факторами пухлин є **канцерогени**:

І. Ендогенні – сполуки, що утворюються в організмі внаслідок патологічної модифікації продуктів нормального метаболізму (потенційно канцерогенними вважаються жовчні кислоти, естрогени, надлишок деяких амінокислот, деякі метаболіти холестерину).

ІІ. Екзогенні:

- *Хімічні канцерогени* (переважна більшість пухлин викликана хімічними канцерогенами зовнішнього середовища – продукти згорання тютюну, аліментарні, виробничі):

- Органічні:

а) поліциклічні ароматичні вуглеводні – 3,4-бенз(о)пірен (тютюнопаління – рак легенів), 20-метилхолантрен, діметілбензантрацен;

б) гетероциклічні ароматичні вуглеводні – дібензакрідин, дібензкарбазол;

в) ароматичні аміни, ароматичні аміди – бета-нафтиламин, бензидин;

г) нітрозосполуки – діетілнітрозамін, нітрозометілсечовина, диметілнітрозамін;

д) аміноазосполуки – ортоаміноазотолуол, дмиетіламіноазобензол;

е) афлатоксини – продукти життєдіяльності плісеневих грибів (аспрегіл);

є) інші – пластмаси, уретан, чотирьоххлористий вуглець, хлоретіламін.

- Неорганічні – миш'як, кобальт і їхні сполуки, окис берилію, солі талію, азбест.

- *Фізичні канцерогени* – іонізуюче випромінювання (за рахунок стохастичних ефектів), ультрафіолетові промені, рентгенівське випромінювання.
- *Біологічні канцерогени* – онкогенні віруси, які проникають у клітину та закріплюють свій генетичний матеріал у клітині-хазяїні шляхом

фізичної інтеграції з клітинною ДНК, після чого починається експресія специфічних генів (онкогенів) у складі інтегрованого вірусного генома з утворенням специфічних мРНК і онкобілків, які відповідальні за перетворення нормальної клітини в пухлинну:

- ДНК-віруси – безпосередньо інтегрують свої гени до геному клітини-мішені, що може призводити до пухлинної трансформації клітини (деякі аденовіруси, герпесвіруси, папіломавіруси, вірус Епштейна-Барр, поліомавірус вірус SV40, вірус Люкке, вірус гепатиту В). Наприклад, вірус папіломи людини (ВПЛ) пов'язаний із розвитком раку шийки матки, вірус простого герпесу (ВПГ) II типу – імовірно, із раком піхви, а також раком шийки матки, вірус гепатиту В – із гепатоцелюлярною карциномою, HSV-8 – із саркомою Капоші, HTLV-I – із Т-клітинною лімфомою та лейкемією, вірус Епштейна-Барр – із лімфомою Беркітта, назофарінгеальною карциномою, деякими В-клітинними лімфомами та окремими випадками хвороби Ходжкіна.
- РНК-віруси – інтеграція вірусних генів відбувається після утворення ДНК-копій (віруси, що викликають саркоми, лейкози, рак молочної залози). При цьому вірус-індукована мутація може певний час не проявлятися, а активація мутованого гена (експресія) може статися під впливом фізичних і хімічних канцерогенів, гормонів, інших екзогенних ретровірусів тощо.

Однією з важливих особливостей дії канцерогенів вважається залежність «***доза-час-ефект***». Виявлено кореляцію між дозою (сумарною і разовою), латентним періодом і частотою виникнення пухлин. При цьому чим вище разова доза, тим коротше латентний період і тим вище частота виникнення пухлин.

Фактори ризику розвитку пухлин:

- Зниження активності антиканцерогенних механізмів протипухлинного захисту.
- Спадкові фактори, серед яких:
  - аномалії генів, що контролюють процес репарації ДНК;
  - аномалії генів-супресорів пухлинного росту;
  - аномалії генів, відповідальних за міжклітинну взаємодію (кадгерін);
  - патології цитоскелету;
  - інші генні і хромосомні дефекти (наприклад, мутації гена рецептора андрогенів викликають рак молочної залози у чоловіків).
- Виробничі фактори – схильність до раку сечового міхура у працівників аніліно-барвистої та гумової промисловості (вплив бета-нафтиламіну – рак сечового міхура, роль бензидину, 2-амінотіофенілу тощо), тривалий контакт із компонентами синтезу полівінілхлориду індукує пухлини печінки тощо.
- Фактори, що пов'язані зі способом життя – паління, алкоголізм, надмірна інсоляція, вживання шкідливої їжі, гіподинамія.
- Погане екологічне становище в регіоні проживання людини.
- Ятрогенні фактори – схильність до лейкозу мієлоїдного типу при тривалому прийомі хлорамфеніколу, схильність до раку сечового міхура при тривалому прийомі хлорнафтизіна, схильність до фібросарком при тривалій терапії епілепсії препаратами-похідними фенацитину, стохастичні ефекти іонізуючого випромінювання при його використанні з діагностичною чи лікувальною метою.
- Загальнобіологічні фактори (стать, вік тощо).

ОНКОЛОГІЧНА ТЕРМІНОЛОГІЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИН

Метаплазія – аномалія диференціювання клітин того чи іншого органу (тканини) в межах одного ростку. При метаплазії клітини диференціюються в

зрілі клітини, що не характерні для даної локалазації (наприклад, шлункова чи кишкова метаплазія епітелію стравоходу при стравоході Барретта як ускладнення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби), відсутній тканинний атипізм, збережені нормальні міжклітинні взаємини.

Дисплазія – аномалія як диференціювання, так і дозрівання з порушенням тканинної організації, що характеризується тріадою:

- клітинна атипія;
- порушення диференціювання клітин;
- порушення архітектоніки тканини.

Неоплазія (пухлинний ріст) – типова форма порушення тканинного росту, що проявляється патологічним розростанням тканини. Пухлина утворюється в результаті перетворення нормальних клітин в пухлинні, у яких порушується регуляція поділу через *відсутність ліміту Хейфліка*. На відміну від інших гіпербіотичних процесів, неоплазії властива незворотність – пухлинна тканина відрізняється безмежним зростанням, цей процес (при відсутності адекватної терапії) завершується тільки зі смертю організму.

Пухлини є ***автономними***, що реалізується наступними механізмами:

- продукція пухлиною для себе факторів зростання та рецепторів до них (пухлинні клітини мають здатність продукувати власні чинники зростання шляхом аутокринної секреції – α- і β-трансформуючі фактори, епідермальний фактор росту, інсуліноподібні фактори росту);
- пухлинні клітини дуже інтенсивно випромінюють *мітогенетичні промені Гурвича* – ультрафіолетові промені з довжиною хвилі 190-325 нм, які здатні стимулювати поділ сусідніх клітин;
- зменшення продукції пухлиною кейлонів – інгібіторів факторів росту;
- здатність пухлини організувати своє власне «мікрооточення» (передусім, ангіогенез);
- слабко виражена антигенність пухлини, що дозволяє їй ухилятися від імунного розпізнавання організму.

Зростання пухлини може бути:

- ***експансивним*** – периферична здорова тканина по мірі зростання пухлини розсувається (характерно для доброякісних пухлин);
- ***інфільтративним*** – пухлинні клітини проростають між нормальними, а також через судинну стінку (характерно для злоякісних пухлин).

Доброякісні пухлини – це ті, які морфологічно відповідають зрілим, із незначним ступенем атипії, чітко відмежовані від навколишніх тканин, мають зазвичай форму вузла або поліпа (на слизовій оболонці). Ці пухлини зростають експансивно з більшою або меншою швидкістю, розсуваючи навколишні тканини, іноді стискаючи їх, але зазвичай не пошкоджуючи, але локалізація деяких з них може загрожувати життєдіяльності організму (наприклад, пухлини черепних ямок, що стискають нервові центри).

Злоякісні пухлини навпаки – відповідають незрілим, ростуть переважно інвазивно, здатні утворювати перифокальні вогнища запалення та чинити генералізовану дію на організм. Потрапляючи в лімфу або кров, клітини таких пухлин переносяться в інші органи і можуть утворювати вторинні вогнища пухлинного росту (метастази).

Процес набуття клітинами ознак злоякісності називається ***малігнізацією***. Їй можуть підлягати як непухлинні тканини, так і доброякісні пухлини.

Передрак – стан, який переходить у злоякісну пухлину з більшим ступенем імовірності, ніж в основній популяції. Однак наявність предракового фону ще не говорить про те, що він з неминуче перейде в рак – лікування передракових захворювань є профілактикою раку.

До передраку відносяться багато хронічних запальних специфічних і неспецифічних процесів (хронічний гепатит і цироз, холелітіаз, важкі форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, мастопатія, залозиста гіперплазія, ерозія і лейкоплакія шийки матки, променеві дерматити, механічні пошкодження, що супроводжуються хронічними подразненнями слизових

оболонок, доброякісні пухлини – аденоматозні поліпи шлунка і товстої кишки, нейрофіброми тощо).

Виділяють 4 послідовні стадії морфогенезу раку (але малігнизація також може відбуватися й без вказаних послідовних стадій, прогресуючи «з місця в кар'єр»):

- I – ***передракові стани (факультативний передрак)***.
- II – ***передракові умови (облігатний передрак)***.
- III – ***прединвазівний рак (carcinoma in situ)*** – безсудинна фаза розвитку злоякісної пухлини (метаболізм підтримується дифузією, а життєдіяльність пухлини спрямована тільки на виживання клітин) – встановлюється рівновага між проліферацією клітин в пухлинному зачатку і їх загибеллю, ця стадія може тривати багато років. При цьому термін «*carcinoma in situ*» можна застосовувати лише для обмеженої кількості епітеліальних пухлин – наприклад, цей термін непридатний для слизової оболонки шлунка (вірно – «аденоматоз шлунка») та ендометрію (вірно – «атипова гіперплазія ендометрію»).
- IV – ***ранній інвазивний рак***.

Класифікації пухлин:

І. За зародковими зачатками:

1. З прогаметних тотипотентних клітин: доброякісні – зрілі тератоми (дермоїдна кіста яєчника), злоякісні – незрілі тератоми.

2. З ембріональних поліпотентних клітин (із елементів органних зачатків) – ембріобластоми (виникають в перші роки життя, завжди злоякісні – ретинобластома, нефробластома, гепатобластома, нейробластома, медуллобластома, пінеобластома, ембріональна рабдоміосаркома).

3. Пухлини з диференційованих клітин, які втратили частину або всі ознаки диференціювання і зазнали анаплазії (більшість новоутворень у дорослих осіб).

II. За ступенем зрілості пухлинних клітин, характеру росту, клінічним перебігом і ступенем шкоди для організму – доброякісні і злоякісні пухлини:

Критерій	*«Доброякісні» неоплазми*	*«Злоякісні» неоплазми*
Поверхня, межа	Гладка, буває капсула	Нерівна, без капсули
Розмір	Будь-який	Зазвичай невеликі
Швидкість зростання	Менше	Більше
Рухомість	Збережена	Зазвичай відсутня
Характер зростання	Експансивний (ендофітний)	Інфільтративний (екзофітний)
Ступінь диференціювання	Вище, немає катаплазії, клітини мономорфні	Нижче, виражена катаплазія
Атипізм	Тканинний	Тканинний, клітинний
Мітотичний індекс	Відповідає нормі	Буває підвищений, є патологічні мітози
Дегенеративні зміни	Мінімальні	Виражені, буває некроз, крововиливи
Метастазування	Немає	Типово
Генетичний апарат	Нормальний каріотип	Можливі зміни каріотипу
Клінічний прогноз	Не часто обумовлюють смерть хворого	Без адекватного лікування – важкий або фатальний

III. Міжнародна клініко-анатомічна класифікація органоспецифічних пухлин –побудована за патогенетичним принципом із урахуванням їхньої

морфологічної будови, локалізації, особливостей структури в окремих органах (органоспецифічні та органонеспецифічні), клінічного перебігу (доброякісні та злоякісні). Є 7 груп пухлин, що включають більше 200 нозологічних форм:

1. Епітеліальні органонеспецифічні пухлини:

- доброякісні – папілома, аденома;
- злоякісні – рак *in situ*, плоскоклітинний рак, аденокарцинома.

2. Епітеліальні органоспецифічні та залозисті пухлини:

- доброякісні – аденома, епітеліома, фіброаденома;
- злоякісні – рак, карцинома *in situ* та інші.

3. Мезенхімальні пухлини:

- доброякісні – фіброма, остеома, ліпома, міома та інші;
- злоякісні – фібро-, остео-, ліпо-, міосаркома та інші.

4. Пухлини меланінутворюючої тканини:

- доброякісні – невуси (пухлиноподібні утворення);
- злоякісні – меланоми.

5. Пухлини центрального та периферичного відділів нервової системи та оболонок мозку (нейроектодермальні та менінгосудинні):

- доброякісні – астроцитома, менінгіома та інші;
- злоякісні – астробластома, менінгеальна саркома та інші.

6. Пухлини системи крові (гемобластози):

- системні – лейкози, плазмоцитоми, еритремія;
- регіонарні – лімфоми (лімфосаркома, лімфогранулематоз).

7. Тератоми:

- доброякісні – власне тератоми;
- злоякісні – тератобластоми.

IV. Класифікація TNM розроблена Міжнародною протираковою спілкою (різновидом є постхірургічна патогістологічна класифікація pTNM). Основні характеристики злоякісної пухлини визначаються глибиною інвазії

первинного пухлинного вузла в орган або навколишні тканини і ступенем метастатичного процесу:

- *T (tumor)* – визначає місцеве поширення або ступінь інвазії первинного вузла в органі і оточуючих тканинах:
    - T_x – первинна пухлина не може бути оцінена, але має непрямі прояви.
    - Категорії T_0 і T_{is} застосовують для позначення карцином *in situ*.
    - У трубчастих і порожнистих органах категорія T_1 означає інвазію в товщу слизової оболонки і підслизовий шар, T_2 і T_3 – інвазію через м'язові шари, T_4 – проростання через стінку органу.
- *N (nodes)* – визначає ступінь регіонарного метастазування в лімфатичних вузлах:
    - N_0 – залучення регіонарних лімфатичних вузлів у процес не відбувається.
    - N_1, N_2, N_3 – різна ступінь метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.
- *M (metastases)* – характеризує наявність віддалених метастазів:
    - M_x – невідомо, чи існують віддалені метастази.
    - M_0 – віддалені метастази відсутні.
    - M_1 – є віддалені метастази.
    - Категорія M може бути доповнена конкретними проявами метастазів: pul – легені, mar – кістковий мозок, bra – головний мозок, oss – кістки, ski – шкіра, ple – плевра тощо.
- Іноді враховується *категорія G* – гістологічне диференціювання пухлин:
    - G_x – ступінь диференціювання не може бути оцінена.
    - G_1 – висока ступінь диференціювання.
    - G_2 – середня ступінь диференціювання.
    - G_3 – низька ступінь диференціювання.
    - G_4 – недиференційовані пухлини.

- Також використовуються морфологічні категорії Pn (периневральний ріст пухлини), L (лімфоваскулярна інвазія), V (судинна інвазія).

АТИПІЗМ ПУХЛИН

Для всіх пухлин характерний **атипізм** – те, що дозволяє відрізнити пухлинні клітини від нормальних. Він проявляється у відносній автономності зростання, особливості розмноження, диференціювання, метаболізму, структури, функції і антигенного набору пухлинних клітин тощо.

Атипізм зростання та проліферації:

- *збільшення числа клітин*, що діляться.
- *катаплазія* – поява слабодиференційованих або недиференційованих клітин, іноді схожих на ембріональні.

Фізико-хімічний атипізм:

- *зменшення ступеня адгезії*, що зумовлено дефіцитом адгезивних молекул в міжклітинному просторі і на поверхні пухлинних клітин (кадгеринів, катеніну, ламініну, фібронектину, вітронектину) та підвищеним гідролізом молекул міжклітинної речовини ферментами, що вивільняються пухлинними й іншими клітинами;
- *збільшення кількості води* в пухлинних клітинах, підвищення вмісту *іонів* натрію, кальцію та калію й значне зниження концентрації магнію;
- *збільшення негативного заряду* поверхні пухлинних клітин (внаслідок іонного дисбалансу та накопичення на клітинах аніонів нейрамінової кислоти), що сприяє електростатичному «відштовхуванню» клітин і відокремленню їх від пухлинного вузла;
- наявність у пухлинних клітин здатності до *амебоїдного руху*;
- синтез клітинами пухлини великої кількості *рецепторів до молекул адгезії*, що сприяє закріпленню клітин новоутворення до неклітинних структур.

Метаболічний атипізм.

- активне включення в метаболізм пухлин амінокислот, ліпідів, вуглеводів, іонів та інших речовин («*метаболічна пастка*»), характерним є *негативний ефект Пастера*;
- переважання *анаболічних* реакцій над катаболізмом по всім видам обміну речовин;
- перехід пухлинних клітин на більш прості механізми регуляції: *аутокринний* і *паракринний*.

Функціональний атипізм:

- *гіпофункція* – окремі пухлинні клітини та новоутворення в цілому характеризуються зниженим рівнем функціонування в зв'язку з їх недостатньою диференціацією;
- *гіперфункція* – іноді характерні ознаки гіперфункції як окремих клітин, так і пухлини в цілому (при феохромоцитомі, кортикостеромі, альдостеромі тощо);
- *дисфункція* – ознаки, не властиві для нормальних аутологічних тканин (наприклад, низькодиференційовані клітини карциноми шлунка іноді починають продукувати колаген, раку легенів - гормони аденогіпофіза або біогенні аміни).

Антигенний атипізм – *антигенне спрощення чи поява нових нехарактерних антигенів.* Окрім інших антигені, пухлинні клітини несуть на своїй поверхні туморасоційовані трансплантаційні антигени (ТАТА), які викликають каскад реакцій імунної системи, результатом яких є гальмування росту пухлини або цитоліз трансформованих клітин. Однак деякі пухлини здатні заміщувати органоспецифічні антигени ембріональними, що сприяє антигенному маскуванню пухлинних клітин, бо до них не утворюються антитіла.

Морфологічний атипізм:

- *тканинний* – порушення нормального співвідношення тканинних структур, нерівномірність волокнистих або м'язових пучків, утворення неправильних і нерівномірних залозистих ходів, відсутність вивідних протоків у залозистих пухлин;

- *клітинний*:

- гіперхромія ядер,
- поліплоїдія,
- порушення ядерно-цитоплазматичного індексу за рахунок збільшення ядра,
- велика кількість патологічних мітозів,
- поява клітинних структур, які не характерні для нормальних клітин відповідної тканини чи органу,
- дезорганізація цитоплазми з переважанням в ній вільних рибосом.

ПАТОГЕНЕЗ ПУХЛИН

І етап – ініціація (трансформація) – отримання нормальною клітиною здатності безмежно розмножуватися.

У нормальних клітинах в ДНК є неактивна ділянка, що гомологічна за нуклеотидним складом онкогену вірусів – це ***протоонкоген***. У пухлинних клітинах він активний і називається ***клітинним онкогеном***. Перехід неактивного клітинного онкогена (протоонкогена) в активний клітинний онкоген відбувається під впливом канцерогенів за одним із наступних відомих механізмів:

- включення промотора;
- ампліфікація протоонкогенів;
- транслокація протоонкогенів;
- мутації протоонкогенів.

Слідом за перетворенням протоонкогенів у активні клітинні онкогени починається їхня експресія з синтезом онкобілків, які:

- з'єднуються з рецепторами до факторів росту й утворюють з ними комплекси;
- підвищують чутливість рецепторів до факторів зростання або знижують чутливість до інгібіторів росту;
- самі по собі можуть діяти як фактори росту.

Одним із пояснень того, яким чином пухлинні клітини втрачають ліміт Хейфліка, є *теорія Хьюгс*, яка констатує регуляцію поділу в кожній клітині системою, що складається з трьох регуляторних генів:

- ген-ініціатор клітинного поділу, що кодує синтез білка-ініціатора клітинного поділу;
- ген-репресор I, який кодує синтез білка-репресора I, що вимикає функціонування гена-ініціатора клітинного поділу;
- ген-репресор II, який кодує синтез білка-репресора II, що вимикає функціонування гена-репресора I.

II етап – промоція (активізація пухлинних клітин). Трансформовані клітини тривалий час можуть залишатися в неактивній формі, а додатковий вплив канцерогенних факторів запускає ампліфікацію онкогенів, активує нові протоонкогени, викликає додаткові генні та хромосомні аберації, обумовлює включення *промотора*, який сам по собі не викликає пошкодження ДНК, але його постійний вплив на ініційовані клітини призводить до виникнення первинного пухлинного вузла. Цьому сприяють імунодефіцити, ендокринні порушення та інші причини зниження антибластомної резистентності організму. До промоторів відносяться безліч молекулярних структур.

III етап – пухлинна прогресія (стійкі якісні зміни властивостей пухлини, що виникають по мірі її зростання). Прогресія пухлини здійснюється за допомогою відбору клітинних популяцій з їх неперервним розвитком в

напрямку все більшої автономії, деструктивного росту, інвазивності, здатності до утворення метастазів тощо.

АНТИБЛАСТОМНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ

Самого по собі впливу канцерогенів зазвичай недостатньо для виникнення пухлини, бо організм може протидіяти клонам пухлинних клітин, не даючи можливості виникнути пухлині. Отже, **канцерогенезу сприяє зниження антибластомної резистентності**. На перших етапах невелику кількість пухлинних клітин *можуть елімінувати NK-клітини та макрофаги*, а в подальшому вмикаються більш специфічні механізми протидії, а саме:

I. Антиканцерогенні:

- Проти хімічних канцерогенів:

- інактивація канцерогенів за допомогою реакцій окиснення, відновлення за допомогою мікросомальних редуктаз, реакцій кон'югації з глюкуроновою кислотою;
- елімінація екзо- й ендогенних канцерогенів з організму в складі жовчі, сечі, калу;
- інгібування вільних радикалів антиоксидантами;
- піно- та фагоцитоз канцерогенів з подальшим їхнім знешкодженням;
- утворення антитіл проти канцерогенів.

- Проти фізичних канцерогенів:

- реакції гальмування утворення вільних радикалів;
- реакції інактивації вільних радикалів і перекисів ліпідів і водню за участю токоферолу, селену, глутатіону, СОД, каталази тощо.

- Проти біологічних канцерогенів:

- інгібування онкогенних вірусів інтерферонами;
- нейтралізація специфічними антитілами.

II. Антитрансформаційні:

- Антимутаційні механізми – активація ферментів репарації ДНК.

- Антионкогенні механізми – активація антионкогенів.

III. Антицелюлярні – спрямовані на знищення пухлинних клітин:

- Імуногенні механізми:

- специфічні (цитотоксичне пошкодження, інгібування росту та знищення пухлинних клітин завдяки Т-кілерам, макрофагам, «нульовим» лімфоцитам, системі комплементу);
- неспецифічні (неспецифічне пошкодження, інгібування росту та знищення пухлинних клітин завдяки NK-клітинам).

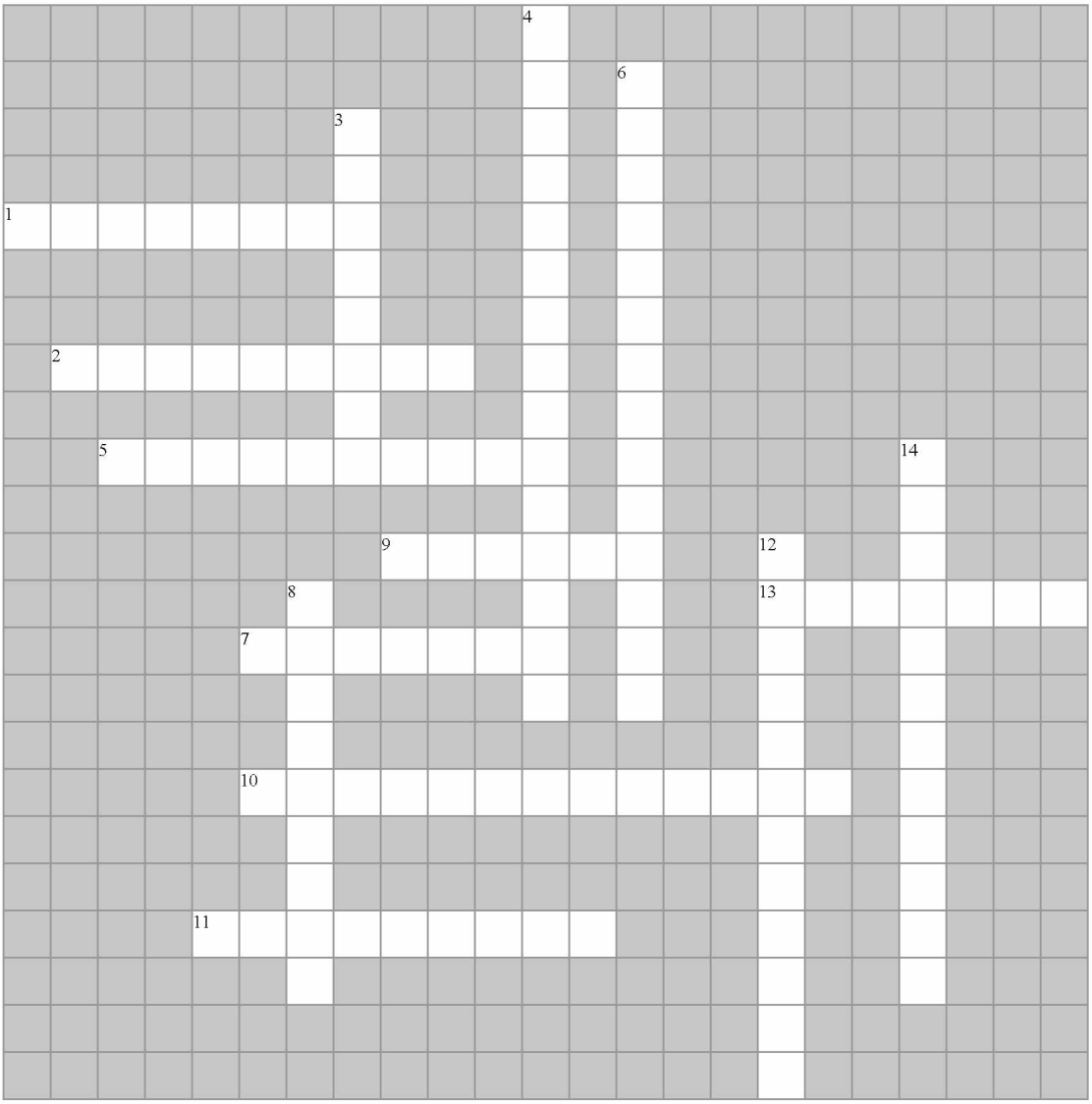
- Неімуногенні механізми – ФНП-альфа, ІЛ-1, алогенне та контактне гальмування, кейлони, індукція лаброцитозу.

10.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Визначення понять гіпер- і гіпобіотичних процесів, їхні види.
2. Загальні закономірності пухлинного росту.
3. Пухлинний атипізм і його різновиди.
4. Експериментальне відтворення пухлин.
5. Етіологія пухлин, види канцерогенів і механізм їхньої дії.
6. Передракові стани – визначення та патологічна сутність.
7. Клінічні та морфіологічні класифікації пухлин.
8. Відмінності добро- та злоякісних пухлин.
9. Патогенез пухлин.
10. Характеристика стадій канцерогенезу.
10. Поняття про протоонкогени, онкогени, онкобілки, гени-супресори.
11. Антибластомна система організму, відомі механізми – антиканцерогенні, антитрансформаційні, антицелюлярні.
12. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Особливості скринінгу пухлин. Імунологічна профілактика пухлин.

10.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

1. Речовина, що не викликає пошкодження ДНК, але її постійний вплив на ініційовані клітини призводить до виникнення первинного пухлинного вузла на другому етапі канцерогенезу.

2. Хімічний канцероген, що міститься в тютюновому димі – 3,4-…

5. Компонент клітини, патологія якого сприяє метастазуванню за рахунок деполімеризації вінкуліну.

7. Місцеві гуморальні фактори, що гальмують проліферацію клітин за допомогою інгібування синтезу ДНК у клітинах-попередницях.

9. Назвіть прізвище вченого, який відкрив мітогенетичні промені.

10. Неактивні ділянки генів, що гомологічні за нуклеотидним складом онкогенам вірусів.

11. Який морфологічний атипізм властивий лише злоякісним пухлинам?

13. Сукупність властивостей, які відрізняють пухлинні тканини від здорових тканин.

За вертикаллю:

3. Стан, який переходить у злоякісну пухлину з більшим ступенем імовірності, ніж в основній популяції.

4. Який тип росту є характерним для злоякісних пухлин?

6. За видом патології зростання та розмноження клітин, пухлина – це … процес.

8. Який процес на клітинному рівні активують антимутаційні механізми антибластомної резистентності організму?

12. Процес набуття клітинами ознак злоякісності.

14. Який тип росту є характерним для доброякісних пухлин?

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Чоловік страждає на рак стравоходу, є метастази в лімфатичні вузли середостіння, ракова кахексія. Яка патогенетична стадія пухлини процесу чоловіка?

A. Прогресії

B. Промоції

C. Трансформації

D. Ініціації

2. Який основний механізм інфільтративного росту злоякісної пухлини?

A. Збільшення адгезивності пухлинних клітин

B. Порушення контактного гальмування

C. Підвищення активності кейлонів в клітині

D. Здатність пухлинних клітин до амебоїдного руху

E. Підвищення ферментативної активності лізосом

3. Клінічне обстеження хворого дозволило встановити попередній діагноз рак печінки. Наявність якого білка в сироватці крові дозволить підтвердити діагноз?

A. Альфа-фетопротеїн

B. Пропердин

C. Парапротеїни

D. С-реактивний протеїн

E. Гамма-глобуліни

4. Яка властивість пухлинних клітин обумовлює їх здатність до метастазування?

A. Інфільтративний ріст

B. Біохімічний атипізм

C. Швидкий ріст

D. Автономність

E. Антигенна анаплазія

5. Жінці поставлено діагноз «ерозія шийки матки», яка є передпухлинною патологією. Який захисний механізм може попередити розвиток пухлини?

A. Збільшення природних кілерів (NK-клітин)

B. Високодозова імунологічна толерантність

C. Збільшення активності лізосомальних ферментів

D. Спрощення антигенного складу тканин

E. Низькодозова імунологічна толерантність

6. Проводиться медичний огляд робітників цеху по виробництву анілінових барвників. Наявність пухлини якої локалізації може бути оцінене як професійне захворювання, внаслідок контакту з бета-нафтиламіном?

A. Сечового міхура

B. Стравоходу

C. Печінки

D. Нирок

E. Легень

7. Для якої патогенетичної стадії пухлин характерно формування віддалених метастазів?

A. Прогресії

B. Промоції

C. Трансформації

D. Ініціації

8. Епідеміологічне дослідження розповсюдження пухлин виявило високу кореляцію пухлин легень з тютюнопалінням. Із дією якого хімічного канцерогенна найбільш ймовірне виникнення даного типу патології?

A. 3,4-бензпірен

B. Ортоаміноазотолуол

C. Афлатоксин

D. Метилхолантрен

9. Пенсіонер, у минулому кочегар, госпіталізований зі скаргами на загальну слабкість, різке схуднення, сиплість голосу, задишку, сухий кашель. При ларингоскопії в гортані виявлена пухлина, що проростає голосові зв'язки і надгортанник. Назвіть найбільш вірогідну причину розвитку пухлини у даного хворого:

A. Поліциклічні ароматичні вуглеводні

B. Нітрозаміни

C. Ароматичні аміни і аміди

D. Ретровіруси

E. Іонізуюче випромінювання

10. У чоловіка, що працював у сільському господарстві з нітратними добривами, гастроскопічно встановлено діагноз «рак шлунку». Який етіологічний фактор має найбільше значення у виникненні захворювання у цього хворого?

A. Канцерогенні віруси

B. Хелікобактер пілорі

C. Бета-нафтиламін

D. Нітрати

E. 3,4-бензпірен

10.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант:

II. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	11	**Молекулярні механізми пухлинної прогресії та метастазування. Паранеопластичні синдроми.** ***Модульна контрольна робота 1***

11.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Прогресія пухлин супроводжується фізичними стражданнями, пов'язаними з появою болю, кахексії, порушенням функції ряду органів, особливо при метастатичному ураженні, а також призводить до інвалідизації та смерті пацієнтів. Паранеопластичні синдроми також самі по собі ускладнюють перебіг пухлинних захворювань, при цьому вони можуть маскувати первинне онкологічне захворювання, що робить актуальним їхнє вивчення.

11.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: закономірності прогресії пухлин, механізми метастазування та інших ускладнень пухлин, найбільш поширені групи паранеопластичних синдромів і підходи до лікування пухлин; узагальнити вивчений матеріал модуля.

11.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність пухлинної прогресії та механізми інвазії.
- Розуміти механізми метастазування, рецидивування та кахексії.
- Називати органотропні метастази.
- Розрізняти маркери пухлин.
- Володіти інформацією стосовно найбільш поширених паранеопластичних синдромів.
- Обґрунтовувати патогенетичну терапію пухлин.
- Використовувати отримані під час вивчення занять №1-11 знання.

11.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ВЗАЄМИНИ ПУХЛИНИ ТА ПУХЛИНОНОСІЯ

Результат взаємодії пухлини та організму може призводити до наступних варіантів наслідків:

- *Загибель пухлинних клітин* – виявлення та знищення системою імунобіологічного нагляду мутантних клітин, які постійно утворюються в організмі.
- *«Неактивний» стан пухлинних клітин* – може спостерігатися протягом ряду років (карцинома *in situ*) та завершується або загибеллю цих клітин (вплив системи імунобіологічного нагляду) або прогресивним зростанням.
- *Прогресуюче формування новоутворення.*

Місцеві ефекти новоутворення:

- зростання пухлини зі здавленням та/або деструкцією периферичної нормальної тканини, порушенням мікрогемо- і лімфоциркуляції;
- виділення в міжклітинну рідину метаболітів, здатних викликати дисфункцію органів;
- пригічення активності місцевих факторів системи імунобіологічного нагляду.

Системний вплив новоутворень представлений кахексією та паранеопластичними синдромами.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Агресивну прогресію злоякісних пухлин зумовлюють такі їхні властивості, як інфільтративний ріст, схильність до метастазування, рецидивування та кахексії.

На кожному з етапів пухлинної прогресії пухлина набуває і необоротно закріплює за собою нові фенотипічні риси, що дозволяють їй нарощувати

власну масу, давати метастази та оминати механізми антибластомної резистентності, що перешкоджають її зростанню.

Інфільтративний ріст полягає в проникненні пухлинних клітин в оточуючі тканини з їхньою деструкцією (винятки – деякі раки нирок, рак паращитоподібної залози та фібросаркома, які можуть рости експансивно). Цьому сприяє:

- набуття пухлинними клітинами здатності відшнуровуватися від пухлини;

- здатність пухлинних клітин продукувати білки, що проникають у навколишні нормальні тканини та стимулюють хемотаксис і інвазію в них пухлинних клітин;

- зменшення сил клітинної адгезії, що обумовлено зниженням вмісту кальцію, деполімеризацією білкових і полісахаридних компонентів клітини та міжклітинної речовини;

- зменшення контактного гальмування – справа в тім, що в нормі у культурі тканин здорові клітини ростуть у формі моношару, що пояснюється наявністю контактного гальмування (із молекул адгезії особливо важливим в цьому плані є сімейство кадгеринів), у той час як для пухлинних клітин не властиво контактне гальмування, у процесі росту в культурі вони наповзають одна на одну.

Метастазування – це перенесення пухлинних клітин за межі первинної пухлини в різні органи і тканини з утворенням вторинних пухлинних вузлів тієї ж гістологічної структури. Відомі наступні *шляхи метастазування*:

- лімфогенний;

- гематогенний;

- гематолімфогенний;

- контактний (імплантаційний).

Метастазуванню *сприяють*:

- експресія пухлинними клітинами адгезивних молекул;
- секреція протеаз – у пухлин ідентифіковано три типи протеазної активності: серинові протеїнази, цистеїнові протеїнази і металопротеїнази (у тому числі колагеназа IV типу);
- гальмування антипротеїназної активності оточуючих тканин.

Метастазування складається з наступних ***стадій***:

1. Стадія інвазії – відділення пухлинних клітин від основного пухлинного вузла та проникнення пухлинних клітин через стінку судин (пермеація) у їх просвіт за рахунок неповноцінності гістологічної будови судин пухлин (їхня стінка складається з одного шару ендотелію та базальної мембрани – «за типом капілярів»), а також тих же факторів, що й зумовлюють інфільтративне зростання.

2. Стадія клітинної емболії – перенесення з током крові або лімфи пухлинних клітин, їхня зупинка в просвіті мікросудин з подальшим утворенням на поверхні ниток фібрину.

3. Стадія проникнення пухлинних клітин з клітинного ембола через стінку судин в навколишні тканини, подальший поділ цих пухлинних клітин із утворенням нових пухлинних вузлів. У механізмі розвитку цієї стадії визначальну роль відіграють ті ж фактори, що і в розвитку першої стадії.

Для деяких метастазів характерна ***органотропність***. Наприклад:

- при раку легені – метастази в головний мозок, кістки, надниркові залози;
- при раку шлунка – метастази в яєчники («*метастаз Крукенберга*»), параректальні лімфовузли («*метастаз Шніцлера*»), пахвові лімфовузли («*метастаз Айріша*»), лімфатичні вузли шиї, розташовані між верхнім краєм лівої ключиці та зовнішнім краєм грудино-ключично-соскоподібного м’язу при раку шлунка («*метастаз Вірхова*»);

- при пухлинах нирки – метастази в кістки та проростання уздовж ниркових вен і нижньої порожнистої вени з утворенням внутрішньосудинних конгломератів;
- при пухлинах печінки – метастази з проростанням ниркових вен та внутрішньосудинним ростом вторинної пухлини.

Феномен органотропності може бути пов'язаним з тим, що:

- пухлинні клітини можуть експресувати молекули адгезії переважно до ендотелію тих судин, які живлять конкретні органи-мішені;

- в органах-мішенях можуть продукуватися специфічні хемоатрактанти;

- в органах-мішенях може бути сприятливе мікрооточення.

Рецидивування – виникнення пухлини на тому ж самому місці після її лікування. Рецидиву сприяє неповна елімінація первинної пухлини, проникнення ДНК онкогенів у клітини інтактних прилеглих тканин, імунодепресія. Виділяють також поняття ***продовженого росту*** (про нього йдеться, якщо пухлина виникає в перші 6 місяців після оперативного видалення, а якщо після 6 місяців – то йдеться про рецидив).

Кахексія – синдром виснаження та слабкості організму. Кахексія, що виникає при злоякісних пухлинах, зветься *«раковою» кахексією* та є одним із паранеопластичних синдромів. Виникає в періоді, близькому до термінального, характеризується втратою маси тіла через посилений розпад білків скелетних м'язів і виснаження жирових депо, а також через відмову від їжі.

На молекулярному рівні на розвиток кахексії впливають:

а) сполуки, що мають гормоноподібні властивості та сприяють системній активації процесів катаболізму;

б) продукти, що утворюються в результаті катаболізму тканин і здатні опосередковано впливати на обмін речовин (наприклад, цитокіни, які здатні

інгібувати активність ліпопротеїнліпази та активувати катаболізм у жировій тканині).

Кахексія може спостерігатися і при деяких доброякісних пухлинах (наприклад, при локалізації у шлунково-кишковому тракті внаслідок розвитку непрохідності).

МАРКЕРИ ПУХЛИН

Одним з проявів біохімічного атипізму пухлинних клітин є втрата ними деяких ферментів, необхідних для виконання спеціалізованої функції. Іншим проявом може бути – навпаки – синтез клітинами пухлини таких білків, які в нормі нею не синтезуються.

Маркерами пухлин можуть бути гормони, онкофетальні антигени, ферменти й ізоферменти, глікопротеїди, гліколіпіди, онкофетальні та плацентарні білки, гліколіпіди, деякі білки гострої фази. Зазвичай вони пов'язані з певними типами пухлин і служать маркерами при імуногістохімічній діагностиці відповідних видів раку, хоча їх не можна вважати суворо специфічними:

Деякі маркери	*Асоційовані пухлини*
Хоріогонадотропін людини	Хоріокарцинома (хоріонепітеліома)
Катехоламіни	Феохромоцитома
α-фетопротеїн	Гепатоцелюлярна карцинома
Лактадегідрогеназа	Рак яєчка, молочної залози, яєчників
Карциноембріональний антиген	Рак товстої кишки, підшлункової залози, шлунка, молочної залози
Кисла фосфатаза	Рак передміхурової залози
Нейрон-специфічна енолаза	Дрібноклітинний рак легенів, нейробластома
Імуноглобуліни	Множинна мієлома (парапротеїн, білок Бенс-Джонса, М-градієнт) та інші плазмоцитоми
Простатичний специфічний антиген	Рак передміхурової залози

Гаптоглобін, церулоплазмін	Лімфогранулематоз
Кальцитонін	Медулярний рак щитоподібної залози (останнім часом маркер втратив актуальність)
Муцини й інші глікопротеїни	Рак яєчника, товстої кишки, підшлункової залози, молочної залози

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ

Паранеопластичні синдроми – це сукупність симптомів, що виникають під впливом пухлин і зникають після видалення неоплазії. Механізми їхнього розвитку:

- *біохімічний* – пухлина в якості «метаболічної пастки» виснажує ресурси здорових тканин і знижує їхню функціональну активність;

- *імунний* – схожість антигенів пухлини та здорових тканин призводить до аутоімунних реакцій;

- *гормональний* – пухлинні клітини виробляють біологічно активні речовини та гормони, що призводить до ендокринних розладів.

Паранеопластичні синдроми зустрічаються у 10% хворих, вони можуть бути першим проявом прихованої хвороби або маскувати клінічні прояви пухлини, а іноді – призводити до смерті пацієнта. Найбільш поширені групи паранеопластичних синдромів:

І. Гематологічні:

1. Анемія (найчастіший паранеопластичний синдром) може бути зумовлена хронічною крововтратою, гемолізом, пригніченням функції кісткового мозку під дією ФНП-альфа та ІЛ-1. Найбільш часто розвиваються при раку шлунка, правих відділів ободової кишки, лімфопроліферативних захворюваннях.

2. Тромбоцитопенія та нейтропенія зумовлені пошкодженням кісткового мозку, спостерігаються переважно при лімфопроліферативних захворюваннях.

3. Еритроцитоз зазвичай виникає при нирково-клітинному раку, що зумовлено продукцією еритропоетину пухлинними клітинами або ішемізованою паренхімою нирки. Також зустрічається при гепатоцелюлярному раку, гемангіомі мозочка та інших неоплазіях.

4. Флеботромбози часто спостерігаються при раках підшлункової залози, молочної залози, яєчників і простати та обумовлені продукцією (або активацією) пухлинними клітинами факторів згортання крові.

II. Ендокринні:

1. Гіперкортицизм, пов'язаний із пухлиною (АКТГ-ектопічний синдром) – ектопічна продукція АКТГ, що часто має місце при пухлинах легені (особливо при дрібноклітинному раку), підшлункової та щитоподібної залоз, простати та яєчників. Паранеопластичний гіперкортицизм відрізняється доволі гострим розвитком та інтенсивним перебігом.

2. Карциноїдний синдром включає тахікардію, гіпотонію, тремор, диспепсію, відчуття тривоги та зумовлений продукцією пухлиною серотоніну, глюкагону, гастрину, інсуліноподібного пептиду та інших БАР. Зустрічається при дрібноклітинному раку легені, карциноїдах кишок та підшлункової залози, медулярному раку щитоподібної залози.

3. Гіперкальціємія:

- остеолітична (через деструкцію кісток пухлиною або метастазами) – при множинній мієломі, лімфомах;
- гуморальна (через секрецію пухлиною речовин, що прискорюють резорбцію кісток – наприклад, паратгормон-продукуючі пухлини).

4. Гіпокальціємія зустрічається при медулярному раку щитоподібної залози внаслідок підвищеної продукції кальцитоніну.

5. Гіпоглікемія внаслідок підвищеної продукції інсуліну при фібросаркомі та інших м'якотканних саркомах і гепатоцелюлярному раку.

6. Гінекомастія зумовлена надмірною ектопічною секрецією гондотропного гормону. Найчастіше буває двосторонньою, зустрічається у чоловіків із раком легені, пухлинами яєчок, печінки, надниркових залоз, екстрагенітальних герміногенних пухлинах екстрагенітальної локалізації.

7. Гостра сечокисла нефропатія виникає при масивному розпаді пухлин високого ступеня злоякісності або під впливом хіміо- або променевої терапії. Сечова кислота із зруйнованих клітин надходить в кров, а подальша її кристалізація в ниркових канальцях приводить до розвитку гострої ниркової недостатності.

III. Нервово-м'язові:

1. Міастенія іноді характерна для тимоми, дрібноклітинного раку легені, раку простати, шлунку, молочної залози та має аутоімунне походження (продукція неоплазією антитіл до ацетилхолінових рецепторів нервово-м'язових синапсів).

2. Дерматоміозит виникає при раку легенів і органів травної системи, лімфомах. Причиною є аутоімунне ураження судин і формування мікроангіопатії.

3. Мозочкова дегенерація, нейропатія, енцефаломієлопатія іноді характерні для раку легенів, яєчників, молочної залози.

IV. Шкірні:

1. Еритеми:

- кільцеподібна – наявність на шкірі тулуба та проксимальних відділів кінцівок еритематозних кільцеподібних висипів (при раках легені, молочної залози, матки і шлунково-кишкового тракту);
- минуща – асоційована з карциноїдним синдромом;

- некролітична – папули з тендценцією до утворення везикул і некрозу (при глюкагономах).

2. Шкірний зуд (генералізований або локалізований) є характерним для лімфогранулематозу, шкірної Т-клітинної лімфоми.

3. Кератози, пігментації:

- меланоз – дифузна сіро-коричнева пігментація шкіри внаслідок ектопічної продукції пухлинами меланоцитстимулюючого гормону, часто асоційовано з синдромом Кушинга;
- чорний акантоз – сірі бляшки та гіперпігментація шкіри шиї, пахвових западин, ануса, згинальних поверхонь (при раку шлунка, кишечника);
- синдром Базекса – пароніхії та еритематозні шкірні висипи (при пухлинах органів голови та шиї);
- синдром Лезера-Трела – себорейний кератоз на фоні раку шлунка або лімфом.

4. Бульозне ураження шкіри:

- паранеопластична пухирчатка зі стоматитом (при лімфомах і лейкозах);
- герпетиформний дерматит Д'юрінга – поліморфні сверблячі висипи на згинальних поверхнях (при злоякісних пухлинах будь-якої локалізації).

5. Нейтрофільні дерматози:

- гангренозна піодермія – фурункули із утворенням виразок та інфільтрацією шкіри зрілими нейтрофілами (пухлини шкіри);
- Sweet-синдром – еритеми на обличчі, шиї та верхніх кінцівках із розвитком нейтрофілії та гарячки (при мієло- та лімфопроліферативних неоплазіях).

V. Інші паранеопластичні синдроми:

1. Анорексія, кахексія.

2. Гарячка внаслідок продукції пухлиною пірогенів або як наслідок інфекційних ускладнень (часто – при нирково-клітинному раку, остеосаркомі, гепатоцелюлярному раку, лімфопроліферативних захворюваннях).

3. Синдром Марі-Бамбергера – гіпертрофічна остеоартропатія (найбільш характерно для раку стравоходу та тимоми).

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ПУХЛИН

Метою лікування є **повне знищення пухлинних клітин без ушкодження інтактних**. Для цього використовується:

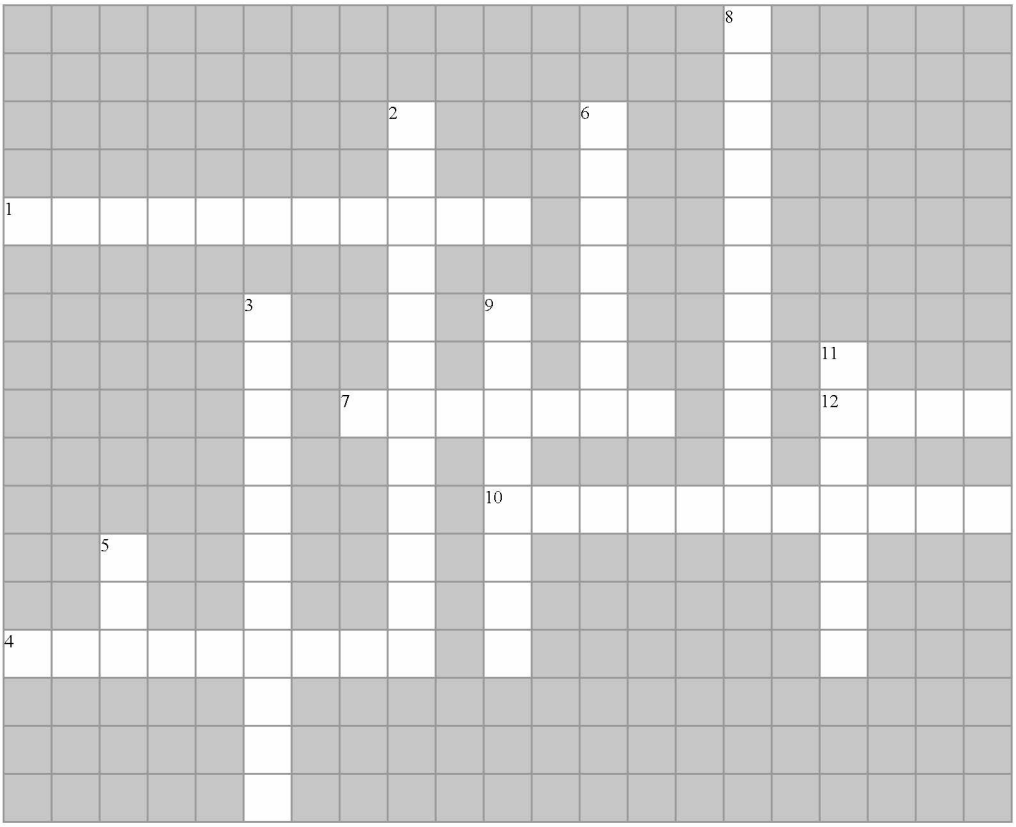
- *хірургічне видалення* пухлин з обов'язковим дотриманням правил абластики;
- *хіміотерапія* з метою активації апоптозу чи гальмування процесів клітинного поділу (має системний вплив);
- *променева терапія* (за метою схожа на хіміотерапію, проте має більш локальний вплив), різновид радіотерапії паренхіматозних органів – брахітерапія;
- *таргетна терапія* з використанням деяких ферментів, моноклональних антитіл, генів-супресорів пухлинного росту;
- *імунотерапія* (стимуляція системи імунобіологічного нагляду, пасивна імунізація проти пухлин, трансплантація червоного кісткового мозку, алогенних гемопоетичних стовбурових клітин тощо);
- *гормональна* терапія з метою інгібування росту пухлини.

11.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Механізми ракової прогресії, механізми інвазії. Рецидив пухлини.
2. Метастазування – визначення, шляхи, молекулярні механізми. Органотропні метастази, приклади. Маркери злоякісних пухлин.
3. Ракова кахексія – причини, молекулярні механізми та наслідки.
4. Паранеопластичні синдроми – визначення, механізми розвитку та найбільш поширені групи. Патогенез та прояви паранеопластичних синдромів.
5. Основні підходи до лікування пухлин.
6. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Молекулярні механізми пухлинного процесу різних органів. Імунотерапія пухлин.

11.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

1. Паранеопластичний синдром, що зумовлений продукцією еритропоетину деякими пухлинними клітинами або ішемізованою паренхімою нирки при відповідних неоплазіях.

4. Комплекс заходів, що виконують під час видалення пухлини з метою запобігання повторної дисемінації пухлинних клітин як усередині рани, так і за межами операційного поля.

7. Метастаз у лімфовузли шиї при раку шлунка (*за автором*).

10. Метастаз у яєчники при раку шлунка (*за автором*).

12. Гормон, який може продукувати тканина дрібноклітинного раку легенів (*абревіатура*).

За вертикаллю:

2. Гіперкальціємія внаслідок деструкції кісток пухлиною або метастазами.

3. Білок сироватки крові, що є характерним для множинної мієломи.

5. Гормональний маркер хоріонепітеліоми (*абревіатура*).

6. Виникнення пухлини на тому ж самому місці після її лікування.

8. Один із маркерів гепатоцелюлярного раку – альфа-…

9. Синдром виснаження та слабкості організму.

11. Шкірний паранеопластичний синдром, що характерний для пухлин органів голови та шиї (*за автором*).

II. Підготовка до складання Модульної контрольної роботи №1 – повторення теоретичного матеріалу по темам практичних занять №1–11.

11.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

I. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

II. Проведення усного опитування по темам практичних занять №1–11 (модульна контрольна робота №1).

11.8. СТРУКТУРА МОДУЛЬНОЇ КОНТРОЛЬНОЇ РОБОТИ.

1. Дати коротку відповідь на запитання з теми практичного заняття №1 або №2 ***(максимум – 3 бали)***.

2. Дати коротку відповідь на запитання з теми практичного заняття №3 або №4 ***(максимум – 3 бали)***.

3. Дати коротку відповідь на запитання з теми практичного заняття №5 або №6 ***(максимум – 3 бали)***.

4. Дати коротку відповідь на запитання з теми практичного заняття №7 або №8 ***(максимум – 3 бали)***.

5. Дати коротку відповідь на запитання з теми практичного заняття №9 або №10-11 ***(максимум – 3 бали)***.

11.9. ПРИКЛАДИ БІЛЕТІВ.

1. Періоди опікової хвороби.	1. Періоди хвороби та вмирання.
2. Ексудативно-катаральний діатез.	2. Інформаційні пошкодження клітини.
3. Другий тип реакцій гіперчутливості.	3. Вторинні імунодефіцити.
4. Прозапальні медіатори.	4. Загальні прояви запалення.
5. Відмінності добро-, злоякісних пухлин.	5. Види гіпоксії. Ішемія, реперфузійний синдром.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Дата складання МКР №1	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА МКР №1**	Підпис викладача

Практичне заняття	12	Порушення вуглеводного обміну. Цукровий діабет

12.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. За добу людина споживає 400-600 грамів різних вуглеводів. Вони включені практично у всі види обміну речовин: нуклеїнових кислот (у вигляді рибози та дезоксирибози), білків (наприклад, глікопротеїнів), ліпідів (наприклад, гліколіпідів), нуклеозидів (наприклад, аденозину), нуклеотидів (наприклад, АТФ, АДФ, АМФ), іонів (забезпечуючи енергією їхнє трансмембранне перенесення та внутрішньоклітинний розподіл). Як одне з основних джерел енергії, вуглеводи необхідні забезпечення життєдіяльності організму. Одним із актуальних захворювань, пов'язаних із порушенням вуглеводного обміну, є цукровий діабет. Його поширення складає більше 5% населення, а серед людей, які страждають на ожиріння, різного ступеня, цей відсоток досягає 25%. При цьому 43% смертей від цукрового діабету реєструються у віці до 70 років.

12.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: види, механізми розвитку, прояви та наслідки основних порушень вуглеводного обміну, у тому числі цукрового діабету.

12.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Розрізняти різні види порушення вуглеводного обміну.
- Давати характеристику глікогенозам і їх видам, аглікогенозам, гексоземіям.
- Розуміти сутність синдромів гіпо- та гіперглікемії, їхні причини, прояви та наслідки.
- Визначати патологічну сутність різних видів цукрового діабету.
- Описувати патогенез цукрового діабету найбільш поширених видів.
- Володіти критеріями клініко-лабораторної діагностики цукрового діабету.

- Диференціювати цукровий діабет від різних форм переддіабету.
- Ретроспективно оцінювати рівень глікемії за лабораторними даними.
- Визначати гострі та пізні (хронічні) ускладнення цукрового діабету, їхні причини, механізми перебігу, клінічні прояви та наслідки.
- Обґрунтовувати патогенетичну терапію цукрового діабету.

12.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Вуглеводи – це клас органічних речовин, що складаються з карбону, оксигену та гідрогену й у своїй переважній більшості мають емпіричну формулу $C_n(H_2O)_m$. Вуглеводи поділяються на моносахариди (глюкоза, фруктоза, рибоза, галактоза, маноза), олігосахаради (мальтоза, ізомальтоза, лактоза, сахароза), полісахариди (гомосахариди – глікоген, крохмаль, целюлоза; гетеросахариди – глікозаміноглікани).

Головним енергетичним «паливом» організму вважається глюкоза – із однієї молекули при її повному трьохетапному аеробному катаболізмі виділяється 36 або 38 молекул АТФ:

- *аеробний гліколіз* (у цитоплазмі) – 6 молекул АТФ (гліцеролфосфатний човниковий механізм – головний мозок, скелетні м'язи) або 8 молекул АТФ (малат-аспартатний човниковий механізм – печінка, нирки, міокард);
- *піруват-дегідрогеназна реакція* (у мітохондріях) – 6 молекул АТФ;
- *цикл трикарбонових кислот* (у мітохондріях, синоніми – цикл Кребса, цикл лимонної кислоти, цитратний цикл, ЦТК) – 24 молекули АТФ.

Найбільш важливими є вуглеводи для нервової системи. Так, тканина мозку використовує приблизно 2/3 усієї глюкози, що надходить у кров.

Загальними причинами порушення обміну вуглеводів є розлади:

- розщеплення та всмоктування вуглеводів у травному тракті (дефіцит амілолітичних ферментів, недостатність гексокінази в клітинах кишкового епітелію, ентерити тощо);

- синтезу, депонування та розпаду глікогену (підвищений розпад – при дії гормонів стресу чи інтенсивному фізичному навантаженні, надмірне накопичення – при глікогенозах);

- обміну вуглеводів у тканинах (гіпоксія, гіповітамінози тощо).

Численні розлади метаболізму вуглеводів можна розділити на глікогенози, аглікогенози, гексоземії, пентоземії, гіпоглікемії та гіперглікемії (у тому числі цукровий діабет). Окремо виділяють ***мукополісахаридоз*** – лізосомальну хворобу накопичення, для якої характерно відкладання у тканинах полімерних вуглеводів – глікозаміногліканів.

ГЛІКОГЕНОЗИ Й АГЛІКОГЕНОЗИ

Глікогенози – типова форма порушення вуглеводного обміну, що характеризується надлишковим накопиченням глікогену в клітинах і призводить до порушення життєдіяльності організму. Розвиваються внаслідок мутації генів (спадкуються зазвичай аутосомно-рецесивно), що кодують синтез ферментів розщеплення або утворення глікогену:

Тип глікогенозу	*Дефект ферменту*
1 тип (хвороба Гірке)	Глюкозо-6-фосфатаза
2 тип (хвороба Помпе)	Альфа-1,4-глюкозидаза
3 тип (хвороба Корі)	Аміло-1,6-глюкозидаза
4 тип (хвороба Андерсен)	D-1,4-глюкан-α-глюкозілтрасфераза
5 тип (хвороба МакАрдла)	Глікогенфосфорилаза міоцитів
6 тип (хвороба Гірса)	Глікогенфосфорилаза гепатоцитів
7 тип (хвороба Томпсона)	Фосфоглюкомутаза
8 тип (хвороба тару)	Фосфофруктомутаза
9 тип (хвороба Хага)	Кіназа фосфорілази гепатоцитів

Аглікогенози – спадкові хвороби недостатнього або відсутнього накопичення глікогену, молекулярною основою яких є генетичні дефекти, що призводять до порушення утворення ферменту глікогенсинтази.

ГЕКСОЗЕМІЇ

Гексоземії – типові форми патології вуглеводного обміну, що характеризуються збільшенням рівня гексоз у крові. Найбільш розповсюдженими є:

- *галактоземія* – через дефіцит ферментів метаболізму галактози, що призводить до прогресуючого приросту рівня галактози та її метаболітів, які мають токсичну дію на нервову тканину, нирки, печінку, клітини крові (клінічно – катаракта, цироз печінки);

- *фруктоземія* (у тому числі непереносимість фруктози через вроджений дефіцит альдолази В) – призводить до накопичення в клітинах фруктозо-1-фосфату, фруктозурії та патологій нирок і печінки.

ГІПОГЛІКЕМІЇ

Гіпоглікемія – стан, що характеризуються зниженням рівня глюкози плазми крові нижче за норму (менше 3,3 ммоль/л у капілярній крові або 3,9 ммоль/л у венозній крові).

Можливі причини:

- *Захворювання печінки* (хронічні гепатити, цироз печінки, гепатодистрофії, гострі токсичні ураження печінки, ферментопатії) – гіпоглікемія розвивається внаслідок зниження глікогенезу в гепатоцитах та зменшенні депонування глікогену.

- *Ендокринопатії*:

  а) дефіцит гіперглікемічних факторів – глюкокортикоїдна недостатність, дефіцит трийодтирініну (Т3) та тироніну (Т4), нестача СТГ, дефіцит глюкагону та катехоламінів;

б) надлишок ефектів інсуліну (гіперінсулінізм) – інсулінома, передозування препаратів інсуліну.

- *Порушення порожнинного та пристінкового перетравлення вуглеводів і їхньої абсорбції* (ентерит, панкреатит, синдроми порушеного всмоктування, дефіцит амілази та дисахаридаз).

- *Захворювання нирок* – гіпоглікемія розвивається внаслідок порушення реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях нефронів (наприклад, синдром «ниркового діабету» – це поєднання гіпоглікемії з глюкозурією).

- *Тривале фізичне навантаження* – гіпоглікемія розвивається внаслідок виснаження запасів глікогену в скелетних м'язах і печінці.

- *Вуглеводне голодування* зі зривом механізмів глюконеогенезу (утворення глюкози з невуглеводних субстратів).

Клінічно гіпоглікемія може розвиватися за наступними варіантами:

- Гіпоглікемічна реакція – гостре тимчасове (транзиторне) зниження рівня глюкози в крові.
- Гіпоглікемічний синдром – стійке зниження рівня глюкози в крові.
- Гіпоглікемічна кома – різке падіння рівня глюкози в крові (2,2 ммоль/л і менше) із втратою свідомості та значними розладами життєдіяльності організму. У основі коми лежить порушення енергетичного забезпечення нейронів і інших клітин внаслідок значного дефіциту глюкози, а також ацетооцтової та гідрооксимасляної кислоти (які здатні забезпечувати нейрони енергією навіть за умов гіпоглікемії).

ГІПЕРГЛІКЕМІЯ

Гіперглікемія – типова форма патології вуглеводного обміну, що характеризується збільшенням рівня глюкози крові вище за норму. Можливі причини:

- *Ендокринопатія* – дефіцит ефектів інсуліну (цукровий діабет) або надлишок гіперглікемічних гормонів (глюкокотрикоїди – активують глюконеогенез та інгібують гексокіназу, глюкагон – стимулює глюконеогенез і глікогеноліз, Т3 і Т4 – посилюють глікогеноліз і інтенсифікують всмоктування глюкози в кишківнику, СТГ – активує глікогеноліз та гальмує утилізацію глюкози, катехоламіни – активують глікогеноліз).

- *Захворювання печінки* – минуща гіперглікемія через нездатність гепатоцитів трансформувати глюкозу в глікоген.

- *Надмірне харчування* – аліментарне надмірне находження вуглеводів перевищує можливості гепатоцитів включати їх в процес глікогенезу.

- *Психогенні розлади* – активація гормонів стресу, які відносяться до гіперглікемічних.

СУТНІСТЬ, КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Цукровий діабет – це гетерогенна група метаболічних захворювань, що характеризуються хронічною гіперглікемією, яка є результатом порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих факторів:

Різновид цукрового діабету	*Етіопатогенетична сутність*
Цукровий діабет 1 типу: - *аутоімуннний* (аутоантитіла до глутаматдекарбоксилази, інсуліну); - *ідіопатичний* (без підвищення титру антитіл)	Абсолютна інсулінова недостатність через деструкцію β-клітин підшлункової залози
Цукровий діабет 2 типу	З переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю АБО З переважним порушенням секреції

	інсуліну з інсулінорезистентністю або без неї
Гестаційний цукровий діабет	Гіперглікемія, яка вперше виявлена під час вагітності, але не відповідає критеріям маніфестного цукрового діабету
Інші специфічні види цукрового діабету:	
- MODY-1 - MODY-2 - MODY-3 - Рідкісні форми MODY (4–9) - Транзиторний неонатальний цукровий діабет - Перманентний неонатальний цукровий діабет - Мітохондріальна мутація ДНК - Інсулінорезистентність типу А	Генетичні дефекти функції β-клітин
- Синдром Донахью - Синдром Рабсона-Менденхолла - Ліпоатрофічний цукровий діабет	Генетичні дефекти дії інсуліну
- «Siff-man»-синдром - IPEX-синдром - Аутоімунний полігландулярний синдром I	Незвичайні форми імунологічно опосередкованого цукрового діабету

та II типу	
Цукровий діабет, індукований лікарськими препаратами чи хімічними речовинами	Індукувати розвиток можуть нікотинова кислота, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, α-адреноміметики, β-адреноміметики, β-адреноблокатори, тіазіди, α-інтерферон тощо
Цукровий діабет, індукований інфекціями	Індукувати розвиток можуть вроджена краснуха, цитомегаловіруси, *вірус Коксакі В4* (NB!)
Цукровий діабет, пов'язаний із ендокринопатіями	Розвиток може бути асоційований із гіпертиреозом, акромегалією, синдромом Кушинга, глюкагономою, феохромоцитомою, соматостатиномою
Цукровий діабет, індукований захворюваннями екзокринної частини підшлункової залози	Розвиток може бути індукований панкреатититом, травмою, пухлинами, муковісцидозом, гемохроматозом, фіброкалькульозною панкреатопатією

Факторами ризику розвитку цукрового діабету вважать *підвищення маси тіла* (виникає інсулінорезистентність), *гіперліпідемію* (стимулює продукцію контрінсулярних гормонів), *артеріальну гіпертензію* (зміна мікроциркуляції в підшлунковій залозі), *спадкову схильність* і *стреси*.

Існують методи ***експериментального відтворення*** цукрового діабету:

- *панкреатичний* – видалення 9/10 частини підшлункової залози;
- *хімічний* – введення стрептозотоцину або алоксану (ушкоджують β-клітини), дитизону (порушує депонування та секрецію інсуліну);
- *імунний* – введення антитіл проти інсуліну;
- *метагіпофізарний* – тривале введення СТГ, АКТГ;

- *метастероїдний* – тривале введення глюкокортикоїдів;

- *аліментарний* – тривале введення надлишку вуглеводів (найчастіше – фруктози);

- *генетичний* – виведення ліній експериментальних тварин із генетично обумовленим цукровим діабетом.

Патогенез абсолютної інсулінової недостатності (лежить в основі цукрового діабету 1 типу) зазвичай пов'язаний із розвитком імуноагресивного процесу, який приводить до поступової деструкції β-клітин. Можливі аутоімунні механізми:

- Гіперчутливість уповільненого типу (перший варіант IV типу реакцій гіперчутливості за Джеллом і Кубсом) – активація лімфоцитів $CD4^+$ (Т-хелпери), які зумовлюють викид цитокінів із розвитком інсуліту, який призводить або до апоптозу, або до некрозу β-клітин.

- Опосередкована Т-лімфоцитами цитотоксичність (другий варіант IV типу реакцій гіперчутливості за Джеллом і Кубсом) – активація лімфоцитів CD^+ (Т-кілери).

- Цитотоксичні реакції (II тип реакцій гіперчутливості за Джеллом і Кубсом) – аутоантитіла безпосередньо до β-клітин та/або інсуліну.

При цьому клінічні симптоми цукрового діабету 1 типу з'являються після руйнування приблизно 75% β-клітин. Іншою причиною інсулінової недостатності може бути тривала місцева гіпоксія острівців Лангерганса – порушується утворення в інсуліні дисульфідних зв'язків і інсулін втрачає активність – не виявляє гіпоглікемічного ефекту.

Патогенез недостатності ефектів інсуліну (компонент патогенезу цукрового діабету 2 типу) запускається навіть при нормальному або підвищеному його синтезі та інкреції у кров через наступні можливі причини:

- надмірна активація інсуліназ (під впливом глюкокортикоїдів та/або СТГ, дефіциту іонів цинку та міді);

- високий титр антитіл до інсуліну;

- дія речовин, що зв'язують молекули інсуліну, блокуючи його взаємодію з рецепторами (деякі білки, β-ліпопротеїни);

- зниження ефектів інсуліну на тканини-мішені через дію метаболічних антагоністів інсуліну;

- ***інсулінорезистентність*** – порушення реалізації ефектів інсуліну на рівні клітин-мішеней. Реалізується наступними механізмами:

- рецепторні механізми:

  а) екранування інсулінових рецепторів імуноглобулінами,

  б) гіпосенситизація клітин-мішеней до інсуліну (зменшення афінності рецепторів або їхньої кількості на поверхні клітин),

  в) зміна конформації або повна деструкція рецепторів,

  г) епігенетичні зміни (NB!) – модифікація рецепторів вільними жирними кислотами, тригліцеридами;

- пострецепторні механізми:

  а) порушення фосфорилювання протеїнкіназ кілтин-мішеней, що порушує внутрішньоклітинні процеси утилізації глюкози,

  б) дефекти трансмембранних переносників глюкози в клітинах-мішенях.

MODY-діабет (Maturity Onset Diabetes of the Young) – форми цукрового діабету з аутосомно-домінантною формою успадкування, які пов’язані з мутаціями певних генів, що відповідальні за обмін глюкози. У залежності від компрометації конкретного гену, виділяють 9 форм MODY-діабету, найбільш поширеними з яких є друга та третя.

ОБМІН РЕЧОВИН ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

- ***Метаболізм вуглеводів:***

- Зниження продукції глюкозо-6-фосфату, що обумовлює пригнічення гліколізу і пентозофосфатного циклу.
- Знижується утворення АТФ через порушення циклу трикарбонових кислот і зниження інтенсивності окисного фосфорилювання.

- ***Метаболізм ліпідів:***

- Збільшення вмісту в крові вільних жирних кислот через активацію ліполізу та пригничення ліпогенезу в жировій тканині – схильність до розвитку жирової інфільтрації печінки.
- Нездатність жирової тканини перетворювати вільні жирні кислоти плазми крові в тригліцериди – схильність до схуднення (переважно при цукровому діабеті 1 типу).
- Збільшення вмісту в крові ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), холестерину – схильність до розвитку атеросклерозу, ожиріння (переважно при цукровому діабеті 2 типу).
- Збільшення концентрації кетонових тіл в крові (кетонемія) та сечі (кетонурія). У гепатоцитах активується β-окислення через надмірне надходження жирних кислот і утворюється надлишок ацетил-КоА. При відсутності інсуліну ацетил-КоА не включається в цикл Кребса, а метаболізується за альтернативним шляхами в ацетоацетат із подальшим утворенням β-оксимасляної кислоти.

- ***Метаболізм білків***:

- Пригнічення анаболізму білка з посиленням його катаболізму (*протеоліз*), що призводить до затримки фізичного та розумового розвитку, *зниження процесів регенерації, зменшення синтезу антитіл, розвитку вторинного імунодефіциту.*
- *Гіперазотемія.*
- Підвищення рівня залишкового азоту в крові.
- Азотурія.

- ***Порушення кислотно-лужної рівноваги:***

- Кетоацидоз (через накопичення кетонових тіл).
- Лактатацидоз (через накопичення молочної кислоти в умовах гіпоксії).

- ***Порушення водно-електролітного обміну:***

- Гіперосмотична гіпогідратація внаслідок поліурії.
- На ранній стадії – гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіперфосфатемія.
- Згодом – гіпернатріємія, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіпомагніємія.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Провідна клінічна картина цукрового діабету представлена наступними симптомами:

- **Гіперглікемія** – збільшення вмісту глюкози в крові внаслідок порушення транспорту глюкози в клітини, зниження синтезу глікогену, порушення аеробного катаболізму глюкози, посилення глюконеогенезу та глікогенолізу, порушення функції нирок.
- **Глюкозурія** – поява глюкози в сечі, що виникає при концентрації глюкози в крові вище 10 ммоль/л («нирковий поріг»), а також при порушенні реабсорбції глюкози.
- **Поліурія** – надмірне утворення та виділення сечі (від 4 літрів за добу) в результаті підвищення осмотичного тиску первинної сечі, що стимулює клубочкову фільтрацію та гальмує канальцеву реабсорбцію.
- **Полідипсія** – підвищене вживання рідини через зумовлену гіперосмотичною гіпогідратацією спрагу.
- **Поліфагія** – надмірне вживання їжі через сильне почуття голоду.

Вирішальне значення в постановці діагнозу цукрового діабету мають об’єктивні лабораторні показники – передусім, **рівень глікемії**, за яким

диференціюють цукровий діабет від переддіабету – порушеної толерантності до глюкози та порушеної глікемії натще:

Час визначення	*Концентрація глюкози, ммоль/л*	
	Цілісна капілярна кров	*Венозна плазма*
Норма		
Натщесерце	< 5,6	< 6,1
Через 2 години після ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Цукровий діабет		
Натщесерце	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 години після ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
Порушена толерантність до глюкози		
Натщесерце	< 6,1	< 7,0
Через 2 години після ПГТТ	≥ 7,8 і < 11,1	≥ 7,8 і < 11,1
Порушена глікемія натще		
Натщесерце	≥ 5,6 і < 6,1	≥ 6,1 і < 7,0
Через 2 години після ПГТТ	< 7,8	< 7,8

Визначення рівня глікемії **натщесерце** передбачає забір крові вранці після попереднього голодування протягом щонайменше 8 годин, але не більше 14 годин.

Пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) проводиться вранці після нічного голодування. Після забору крові натщесерце пацієнт повинен не більше ніж за 5 хвилин випити 75 г безводної глюкози або 82,5 г моногідрату

глюкози, розчинених у 300 мл води. Через 2 години після цього здійснюється повторний забір крові.

У разі необхідності для приблизного переводу рівня глікемії з одиниці вимірювання ммоль/л на мг/дл використовують формулу: *ммоль/л × 18,02 = мг/дл*

Інтегральним показником, що дозволяє ретроспективно оцінити рівень глікемії є **глікований гемоглобін (HbA1c).** Відповідно, цей показник використовується не лише як діагностичний критерій цукрового діабету, но і свідчить про рівень його компенсації за останні місяці та дозволяє оцінити ефективність обраної тактики лікування.

Кожен еритроцит містить сотні мільйонів молекул гемоглобіну, які необоротно з'єднуються з глюкозою плазми крові під час повільного процесу глікування, при чому швидкість пропорційна рівню глікемії. Осяжним періодом глікемії при дослідженні глікованого гемоглобіну є ***останні 3 місяці***, тобто середня тривалість життя одного еритроциту. Нормальним є рівень HbA1c до 6,0%, а діагностичним критерієм цукрового діабету – HbA1c ≥6,5 % (якщо рівень HbA1c знаходитсья між діапазонами норми та цукрового діабету – то імовірний переддіабет). Показник глікованого гемоглобіну також використовується для встановлення індивідуальної мети лікування (цільові рівні HbA1c).

Для диференціювання цукрового діабету 1 і 2 типів, окрім інших критеріїв, застосовується **рівень С-пептиду крові**. Ця речовина представляє собою пептид, що *утворюється при розщепленні проінсуліну* пептидазами (у результаті проінсулін розпадається на інсулін і С-пептид, які потрапляють у кровотік).

Отже, інсулін і С-пептид як похідні проінсуліну синтезуються підшлунковою залозою в однаковій кількості (щоправда, у крові їхня

концентрація різна, оскільки відрізняється час життя цих речовин – інсулін швидше руйнується). Таким чином, оскільки ***при цукровому діабеті 1 типу*** йдеться про абсолютну недостатність інсуліну, то й ***вміст у крові С-пептиду є також зниженим.*** Відповідно, для цукрового діабету 2 типу характерний або нормальний, або підвищений рівень С-пептиду.

Також для цукрового діабету 1 типу більш виражена схильність до кетозу, менша епідеміологічна поширеність, молодий вік пацієнтів (2 тип зустрічається переважно після 35 років), знижена або нормальна маса тіла (2 тип часто поєднується з ожирінням); 1 тип цукрового діабету іноді тривіально називають *інсулінозалежним*, 2 тип – *інсулінонезалежним*, хоча це лише частково відображає патогенез цих захворювань.

ГОСТРІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

1. Діабетичний кетоацидоз – гостра декомпенсація цукрового діабету, що характеризується гіперглікемією, гіперкетонемією, кетонурією та можливими порушеннями свідомості різного ступеня:

Показники	*Ступінь тяжкості діабетичного кетоацидозу*		
	легка	*помірна*	*важка*
Глюкоза плазми, ммоль/л	> 13	> 13	> 13
Калій плазми, ммоль/л	> 3,5	> 3,5	< 3,5
pH артеріальної крові	7,25 – 7,3	7,0 – 7,24	< 7,0
Кетонові тіла у сечі	++	++	+++
Кетонові тіла сироватки	↑↑	↑↑	↑↑↑
Порушення свідомості	Немає	Можливий ступор	Сопор або *кома*

Клінічно спостерігається поліурія, спрага, ознаки дегідратації та гіповолемії (зниження АТ, можлива оліго- та анурія), слабкість, відсутність апетиту, нудота, блювання, ***запах ацетону в повітрі, що видихається***, абдомінальний синдром (діабетичний псевдоперитоніт), головний біль,

задишка, порушення свідомості від загальмованості ***до кетоацидотичної коми***, у термінальному стані – ***дихання Куссмауля***.

2. Гіперосмолярний гіперглікемічний стан – гостра декомпенсація цукрового діабету з різко вираженою гіперглікемією (вище 35 ммоль/л), високою осмолярністю плазми та значною дегідратацією за відсутності кетозу й ацидозу.

Провокують розвиток цього ускладнення блювання, діарея, гарячка, травми, ниркова недостатність, опіки, застосування діуретиків, літній вік, прийом деяких гормональніих препаратів. Клінічно спостерігається поліурія з подальшим переходом у олігоурію, спрага, головний біль, виражені симптоми дегідратації та гіповолемії, сонливість і сопор із можливою прогресією до ***гіперосмолярної (гіперглікемічної) коми*** (характерні ***вкрай високі рівні глікемії*** при відсутності запаху ацетону та дихання Куссмауля, ***можливо випадіння рефлексів***).

Ще однією особливістю гіперсмолярного гіперглікемічного стану є ***поліморфна неврологічна симптоматика***, яка є мінливою та зникає при нормалізації осмолярності. Необхідна уважна *диференціальна діагностика цього стану з набряком мозку, щоб уникнути помилкового призначення діуретиків замість регідратації.*

3. Лактатацидоз – метаболічний ацидоз з великою аніонною різницею (≥10 ммоль/л) та рівнем молочної кислоти у крові >4 ммоль/л.

Причиною цього стану є гіпоксія з підвищенням утворенням лактату при зниженні його утилізації. Клінічно спостерігаються міалгії без відповіді на анальгетики, кардіалгії без відповіді на антиангінальні засоби, а також головні й абдомінальні болі. Крайній прояв цього стану – ***лактатацидемічна кома*** (характерна ознака – ***різко збільшений рівень молочної кислоти крові***, іноді спостерігається дихання Куссмауля).

4. Гіпоглікемія як ускладнення цукрового діабету має три рівні:

- Ризик розвитку гіпоглікемії – глікемія від 3,0 до <3,9 ммоль/л у хворих, що отримують цукрознижувальну терапію.
- Клінічно значуща гіпоглікемія – глікемія <3,0 ммоль/л (вимагає негайної корекції).
- Важка гіпоглікемія – гіпоглікемія <3,0 ммоль/л із таким важким порушенням когнітивних функцій аж до ***гіпоглікемічної коми*** (її характерна ознака – ***дуже низька глікемія, зазвичай <2,2 ммоль/л***; також, на відміну від кетоацидотичної, гіперосмолярної та лактатацидотичної коми, при гіпоглікемічній комі зазвичай *не розвивається різке зниження артеріального тиску*, а шкіра не суха, а *волога*).

Причина розвитку гіпоглікемії при цукровому діабеті – надлишок інсуліну в організмі по відношенню до надходження вуглеводів ззовні або ендогенних джерел, а також при прискореній утилізації вуглеводів. Безпосередньо це пов'язано з:

- передозуванням інсуліну, препаратів сульфонілсечовини або глинідів через помилку хворого або лікаря, помилку функції інсулінової шприц-ручки або помпи тощо;

- зміною фармакокінетики інсуліну або цукорознижувального препарату (ниркова або печінкова недостатність, високий титр антитіл до інсуліну, лікарські взаємодії препаратів);

- тривалим фізичним навантаженням;

- пропуском прийому їжі або недостатньою кількістю хлібних одиниць;

- синдромом мальабсорбції, блюванням;

- першим триместром вагітності та періодом лактації.

До клінічних симптомів гіпоглікемії відносяться серцебиття, тремтіння, блідість шкіри, пітливість, мідріаз, нудота, сильний голод, занепокоєння, тривога, агресивність або слабкість, головний біль, парестезії, порушення зору, дезорієнтація, дизартрія, порушення координації рухів, можливі судоми, сплутаність свідомості до коми.

ПІЗНІ (ХРОНІЧНІ) УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Фактори ризику розвитку пізніх (хронічних) ускладнень цукрового діабету:

- *модифіковані* – високий рівень глікемії та HbA1c, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія (відповідно, належний самоконтроль глікемії та артеріального тиску є основою профілактики пізніх ускладнень цукрового діабету);
- *немодифіковані* – тривалість цукрового діабету, генетична схильність, вік.

І. Діабетичні мікроангіопатії. У основі їхнього ***патогенезу*** лежить активація перетворення глюкози в сорбітол під впливом альдозоредуктази (накопичення сорбітолу в судинній стінці призводить до її ущільнення і потовщення) і неферментативне глікозилювання білків базальних мембран капілярів. Це призводить до ішемії, порушення транскапілярного обміну, формування мікротромбів і мікрокрововиливів.

Діабетична ретинопатія – мікроангіопатичне ускладнення цукрового діабету, що характеризується ураженням сітківки в результаті ішемії, підвищення проникності та ендотеліальної дисфункції судин, що призводить до значного зниження зору аж до повної втрати. Існують 3 форми цього ускладнення:

- *Непроліферативна* – мікроаневризми, дрібні інтраретинальні крововиливи, набряк сітківки, є ексудати.
- *Препроліферативна* – додаються венозні аномалії, багато ексудатів, інтраретинальні мікросудинні аномалії, великі ретинальні геморагії.
- *Проліферативна* – неоваскуляризація диска зорового нерва. Ускладнені види – рубеоз райдужки, глаукома, гемофтальм, тракційне відшарування сітківки.

Діабетична нефропатія – специфічне ураження нирок при цукровому діабеті, що супроводжується формуванням вузлового гломерулосклерозу аж до розвитку термінальної ниркової недостатності. Характерною є наявність мікроальбумінурії. У процесі діабетичної нефропатії розвивається *хронічна хвороба нирок* – наднозологічне поняття, що узагальнює пошкодження нирок на підставі значного та тривалого зниження швидкості клубочкової фільтрації. Ускладненнями діабетичної нефропатії можуть бути артеріальна гіпертензія, метаболічний ацидоз, анемія тощо.

II. Діабетичні макроангіопатії – атеросклеротичні ураження артерій великого та середнього калібру. У основі їхнього ***патогенезу*** лежить глікозилювання базальних мембран судин, дія надлишку сорбітолу, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), активація синтезу тромбоксану A_2. Макроангіопатії при цукровому діабеті можуть призводити до розвитку наступних хвороб:

- *ішемічна хвороба серця*;
- *цереброваскулярні* патології;
- *захворювання артерій нижніх кінцівок* із ішемізацією відповідних тканин.

III. Діабетичні нейропатії. У основі ***патогенезу*** лежить:

- надмірний метаболізм глюкози з активацією поліолового шляху під дією альдоредуктази, що супроводжується накопиченням токсичних продуктів (сорбітолу та фруктози), підвищенням внутрішньоклітинного осмотичного тиску, набряком нейронів і зменшенням продукції міоінозитолу, що призводить до зниження провідності;
- гіперглікемія з накопиченням кінцевих продуктів неензіматичного глікозилювання, що посилює утворення вільних радикалів з розвитком окислювального стресу – це не тільки погіршує регенераторні можливості

аксонів, а й сприяє прогресу аксональної дегенерації та сегментарної демієлінізації;

- мікроангіопатія за рахунок глікозилювання ендотеліальних клітин, яка призводить до ураження *vasa nervorum* з подальшим порушенням ендоневральної циркуляції та ішемізацією нерва.

Дифузна полінейропатія:

- *Дистальна*:

- сенсорна – із переважним ураженням тонких нервових волокон;
- моторна – із переважним ураженням товстих нервових волокон;
- змішана – сенсомоторна, є найпоширенішою, її клініку визначають:

а) порушення поверхневої чутливості – оніміння, печіння, парестезії та болі, через зниження чутливості хворі часто не помічають мікротравм ніг, що призводить до розвитку на стопах трофічних виразок;

б) порушення глибокої чутливості – випадання рефлексів та сенсорна атаксія;

в) рухові розлади – незначна слабкість і атрофія м'язів стопи.

- *Автономна*:

- кардіоваскулярна – безболева ішемія або безболевий інфаркт міокарда, постуральна тахікардія спокою внаслідок парасимпатичної денервації;
- урогенітальна – еректильна дисфункція, ретроградна еякуляція, порушення спорожнення сечового міхура;
- гастроінтестинальна – блювання, відчуття раннього насичення, біль у епігастрії, діарея;
- судомоторна – ангідроз, порушення терморегуляції, трофічні виразки та тріщини.

Мононейропатія – мононеврити різної локалізації й ізольовані ураження черепних чи периферичних нервів (наприклад, краніальні діабетичні нейропатії, які найчастіше залучають окоруховий нерв, рідше – відвідний та

блоковий нерви. Наразі виділення мононейропатій як форм неврологічних ускладнень цукрового діабету дискутується.

Радикулопатія – радикулоплексопатії та грудні радикулопатії.

Енцефалопатія – дистрофічні і дегенеративні ушкодження головного мозку через зниження енергозабезпечення нейронів, що призводить до розладів пам'яті, сну, волі, а також сенсомоторних розладів.

IV. Діабетична нейроостеоартропатія (артропатія Шарко) – прогресуюча деструктивна артропатія одного або кількох суглобів (набряк, локальна гіпертермія, деформація, зміни на комп'ютерній томограмі та/або магнитно-резонансній томограмі), що супроводжується неврологічним дефіцитом. Характерна ознака суглоба Шарко – різниця в температурі над компрометованим і здоровим суглобом перевищує 2°С.

V. Синдром діабетичної стопи поєднує патологічні зміни периферичної нервової системи, артеріального та мікроциркуляторного русла, кістково-суглобового апарату, що призводять до виразково-некротичних процесів та гангрени стопи. Відомі такі форми:

- ***Нейропатична*** – безболісні виразкові дефекти стоп у зонах надлишкового навантажувального тиску, суха шкіра, ділянки гіперкератозу, деформація стоп, пальців і гомілковостопних суглобів. Пульсація на артеріях стоп збережена з обох сторін.
- ***Ішемічна*** – шкіра стопи бліда або ціанотична, атрофічна, має тріщини. Є деформація пальців стопи, артеріальна пульсація на стопах знижена або відсутня, характерна схильність до некрозів, виражений біль.
- ***Нейроішемічна*** – ураження як нервів, так і судин (біль слабо виражений).

За глибиною ураження тканин стопи виділяють наступні ***стадії*** цього синдрому:

- *Стадія 0* – група ризику (виразкові дефекти відсутні, є сухість шкіри, дзьобоподібна деформація пальців, виступ головок метатарзальних кісток.

- *Стадія 1* – поверхнева виразка (1А – без ознак інфікування, 1В – інфікована виразка).

- *Стадія 2* – виразка через всі шари шкіри до сухожилку (2А – не інфікована, 2В – некротизована інфікована виразка).

- *Стадія 3* – глибока виразка до м'язів, суглобів, із бактеріальним забрудненням, розвитком абсцесу та остеомієліту (3А – гострий абсцес, 3В – хронічна інфекція).

- *Стадія 4* – гангрена дистальних відділів стопи або окремого пальця (4А – суха гангрена, 4В – волога гангрена).

- *Стадія 5* – тотальна гангрена стопи з втратою анатомічних структур.

ПРИНЦИПИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

- **Інсулінотерапія** при цукровому діабеті 1 типу – наприклад, ***базис-болюсна схема*** в режимі багаторазових ін'єкцій або постійної підшкірної інфузії (помпа) з розділенням інсуліну на *базальний* (фоновий), *прандіальний* (харчовий) та *корекційний*.

- **Терапія цукрознижувальними препаратами** при цукровому діабеті 2 типу.

- **Скорегована регулярна дієта** з обмеженням легкозасвоюваних вуглеводів і жирів під контролем споживання у перерахунку на ***хлібні одиниці*** (при цукровому діабеті 1 типу) або повне виключення легкозасвоюваних і обмеження споживання повільних вуглеводів (при цукровому діабеті 2 типу).

- **Уникання факторів ризику**, що сприяють декомпенсації діабету.

- **Обмеження фізичного навантаження** у пацієнтів зі схильністю до гіпоглікемії.

12.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Глікогенози та їх види, аглікогенози. Мукополісахаридоз. Види гексоземій.

2. Причини, критерії, прояви та наслідки гіпо- та гіперглікемії.

3. Види цукрового діабету. Фактори ризику цукрового діабету.

4. Експериментальне відтворення цукрового діабету. Обмін речовин при діабеті.

5. Клініко-лабораторні відмінності цукрового діабету 1 і 2 типів.

6. Сутність гестаційного діабету, MODY-діабету.

7. Види переддіабету.

8. Діагностичні критерії цукрового діабету, диференціальна діагностика з формами переддіабету. Пероральний глюкозотолерантний тест.

9. Патогенез інсулінової недостатності та інсулінорезистеності.

10. Поняття про глікований гемоглобін, його практична значимість.

11. Гострі ускладнення цукрового діабету. Основні відмінності між кетоацидотичною, гіперосмолярною, лактатацидемічною та гіпоглікемічною комами при цукровому діабеті.

12. Хронічні (пізні) ускладнення цукрового діабету.

13. Принципи патогенетичної терапії цукрового діабету різних видів.

14. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Порушення всмоктування вуглеводів, процесів синтезу, депонування та розщеплення глікогену, транспорту вуглеводів у клітини. Порушення нервової, гормональної регуляції вуглеводного обміну.

12.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Кома при цукровому діабеті, яка характеризується вкрай високим рівнем глікемії.

3. Які РНК-вмісні ентеровіруси здатні провокувати розвиток цукрового діабету?

4. Глікогеноз, що пов'язаний із дефіцитом глюкозо-6-фосфатази (*назва хвороби за автором*).

8. Речовина, що міститься в еритроцитах, за рівнем глікозилювання якої ретроспективно оцінюють рівень глікемії.

10. Транзиторне короткочасне зниження глюкози в крові – це гіпоглікемічна…

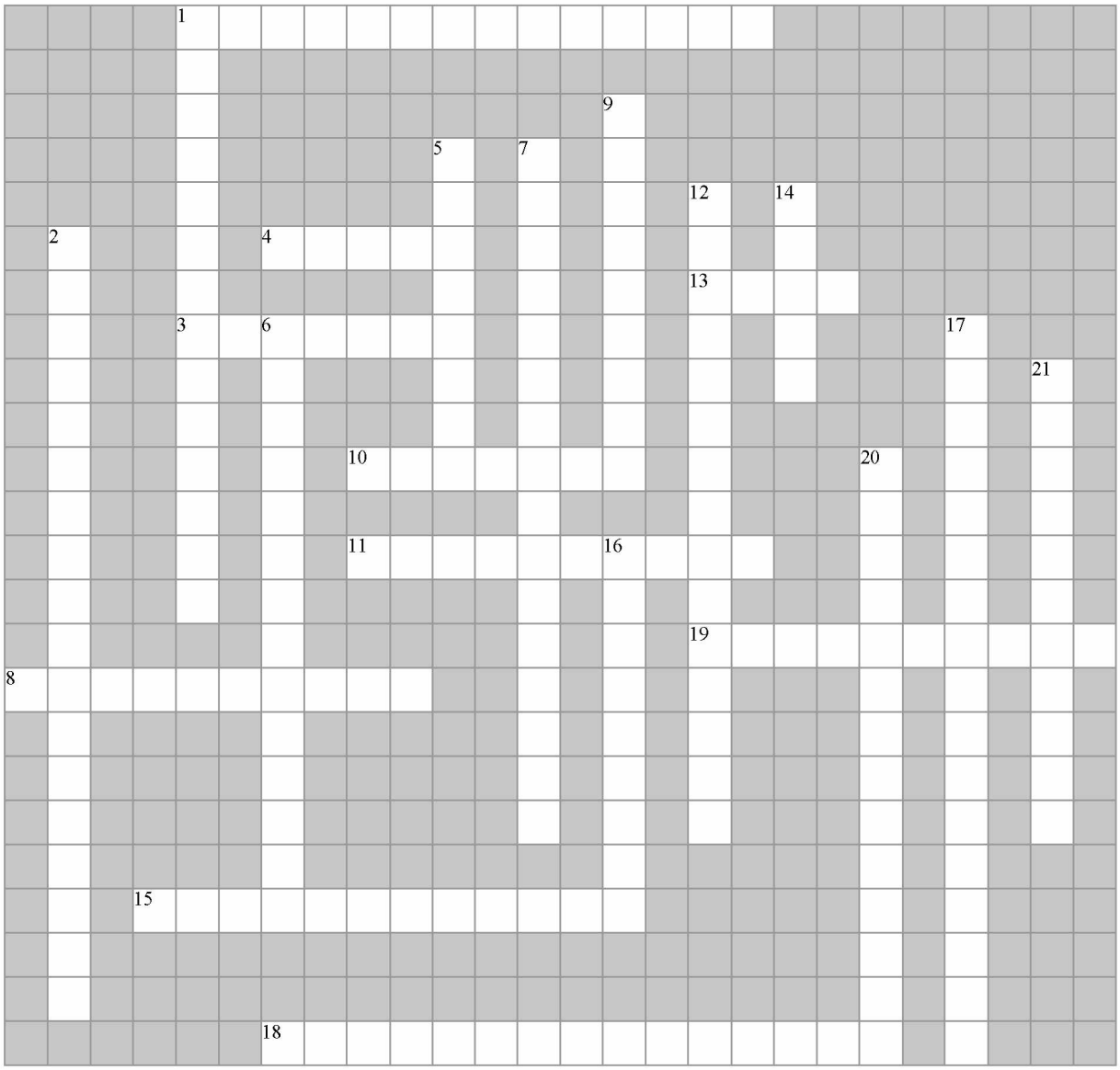
11. Підвищене вживання рідини.

13. Глікогеноз, який пов'язаний із дефіцитом аміло-1,6-глюкозидази (*назва хвороби за автором*).

15. Гексоземія, що супроводжується ураженням печінки.

18. Хронічне ускладнення цукрового діабету, пов'язане з пошкодженням судин малого калібру та мікроциркуляції.

19. Із якої речовини утворюється С-пептид?



За вертикаллю:

1. Кома при цукровому діабеті, для якої характерний критично низький рівень глікемії (нижче 2,2 ммоль/л).

2. Який перероральний тест використовується для диференціальної діагностики компенсованого цукрового діабету та переддіабету?

5. Яка форма синдрому діабетичної стопи характеризується значним болем?

6. Кома при цукровому діабеті, для якої характерна гіперкетонемія та запах ацетону з рота.

7. Кома при цукровому діабеті, для якої є характерним різко збільшений рівень молочної кислоти в крові.

9. Яке дихання спостерігається при кетоацидотичній комі?

12. Хронічне ускладнення цукрового діабету, пов'язане з ураженням судин великого та середнього калібру.

14. Синонім діабетичної нейроостеоартропатії (*за автором*).

16. Надмірне вживання їжі.

17. Що відбувається з диском зорового нерву при проліферативній стадії ретинопатії?

20. Множинне ураження периферичних нервів при цукровому діабеті.

21. Вид цукрового діабету, який діагностується при гіперглікемії, яка вперше виявлена під час вагітності, але не відповідає критеріям маніфестного цукрового діабету.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Дівчина, хвора на цукровий діабет, чекає на донорську нирку. Яке ускладнення діабету є в нею причиною хронічної ниркової недостатності?

A. Нейропатія

B. Мікроангіопатія

C. Ретинопатія

D. Макроангіопатія

E. Атеросклероз

2. У пенсіонерки розвинулася катаракта на фоні цукрового діабету. Вкажіть, який тип модифікації білків має місце при діабетичній катаракті:

A. Обмежений протеоліз

B. Глікозилювання

C. Фосфорилювання

D. Метилювання

E. АДФ- рибозилювання

3. При обстеженні жінки 56-ти років, що хвора на цукровий діабет 1-го типу, виявлене порушення білкового обміну, що при лабораторному дослідженні крові проявляється аміноацидемією, а клінічно-уповільненням загоєння ран і зменшенням синтезу антитіл. Який з перерахованих механізмів викликає розвиток аміноацидемії?

A. Підвищення протеолізу

B. Гіперпротеїнемія

C. Зменшення концентрації амінокислот у крові

D. Підвищення онкотичного тиску в плазмі крові

E. Збільшення ліпопротеїдів високої щільності

4. У лікарню доставили хворого на цукровий діабет у стані непритомності. Дихання типу Куссмауля, артеріальний тиск 80/50 мм рт.ст., із запахом ацетону з рота. Накопиченням в організмі яких речовин можна пояснити виникнення даних розладів?

A. Кетонових тіл

B. Модифікованих ліпопротеїдів

C. Молочної кислоти

D. Вугільної кислоти

E. Складних вуглеводів

5. Хвора років поступила в лікарню з повною втратою свідомості, арефлексією, випадінням зіничного і рогівкового рефлексів, періодичним диханням типу Куссмауля. АТ, температура тіла - знижені. Аналіз крові: загальний білірубін - 16,0 мкмоль/л, сечовина - 3,6 ммоль/л, креатинін - 10,8 мкмоль/л, глюкоза - 22 ммоль/л. Для якого виду коми характерна дана картина?

A. Гіперглікемічна

B. Гіпоглікемічна

C. Печінкова

D. Ниркова

E. При недостатності надниркових залоз

6. Чоловік доставлений у стаціонар у непритомному стані. Об'єктивно: шкіра суха, дихання часте поверхневе, запах ацетону відсутній, пульс 122 уд/хв., АТ – 75/44 мм рт. ст., вміст глюкози у крові 49 ммоль/л, реакція сечі на ацетон негативна. Для якого із перелічених станів найбільш характерні симптоми у хворого?

A. Гіперосмолярної коми

B. Гіперкетонемічної коми

C. Лактацидемічної коми

D. Токсичної коми

E. Колапсу

7. У хворого в коматозному стані відчувається запах яблук із рота. Вміст глюкози в плазмі крові – 19 ммоль/л. Яку із ком найвірогідніше запідозрити у цьому випадку?

A. Кетоацидемічну

B. Токсичну

C. Гіперосмолярну

D. Лактатацидемічну

E. Гіпоглікемічну

8. Хворий був доставлений в лікарню в стані діабетичної коми. Дихає шумно, після глибокого вдиху йде посилений видих. Який тип дихання спостерігається у цього хворого?

A. Куссмауля

B. Чейна-Стокса

C. Гаспінг

D. Апнейстичне

E. Біота

9. У піддослідної тварини (щура) шляхом внутрішньовенного введення аллоксона був викликаний експериментальний цукровий діабет. Який механізм дії даної речовини ?

A. Пошкодження бета-клітин панкреатичних острівців

B. Зв'язування цинку

C. Утворення антитіл до інсуліну

D. Активація інсулінази

E. Активація вироблення контрінсулярних гормонів

10. Чоловік, 48 років, страждає на цукровий діабет з 6 років, госпіталізований без свідомості, після підвищеного фізичного навантаження. Об'єктивно: шкіра волога, рівень глюкози в крові 1,88 ммоль/л. Для якого з перерахованих станів найбільш характерні симптоми у чоловіка ?

A. Гіпоглікемічної коми

B. Гіперкетонемічної

C. Лактацидемічної коми

D. Гіперосмолярної коми

11. У хлопчика 2 років була діагностована хвороба Гірке, що супроводжується надмірним відкладанням глікогену в печінці і нирках, гіпоглікемією. При

біохімічному дослідженні крові буде відзначатися:

A. Дефіцит глюкозо-6-фосфатази

B. Зниження активності аміло-1,6-глюкозидази

C. Дефіцит фруктозо-дифосфат альдолази

D. Зниження активності фосфорилази

E. Дефіцит кетогексокінази

12. У хворої дитини виявлена затримка розумового розвитку, збільшення печінки, погіршення зору. Лікар пов'язує ці симптоми з дефіцитом в організмі галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. Який патологічний процес має місце у дитини?

A. Галактоземія

B. Фруктоземія

C. Гіперглікемія

D. Гіпоглікемія

E. Гіперлактатацидемія

12.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

ІІІ. Розв'язування ситуаційних задач.

1. Дайте висновок за результатами проведеного перорального глюкозотолерантного тесту (цілісна капілярна кров, навантаження – 75 г сухої речовини глюкози): натще – 5,7 ммоль/л,через 2 години після навантаження – 8,7 ммоль/л.

---

2. Оцініть стадію компенсації вуглеводного обміну за глікемічним профілем:

8.00 – 6,4 ммоль/л,

12.00 – 10,5 ммоль/л,

16.00 – 8,8 ммоль/л,

20.00 – 5,0 ммоль/л.

---

3. Оцініть стадію компенсації вуглеводного обміну за рівнями HbAlc:

1) 7,4%;

2) 18,6%;

3) 6,4%;

4) 5,7%.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	13	Порушення обміну білків, амінокислот і азотистих основ. Патологія ліпідного обміну

13.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Порушення перетравлення і всмоктування білків призводить до їх дефіциту в організмі з одночасною активацією процесів гниття в кишках, що може також призвести до важких порушень, аж до токсичної коми. Знання цієї групи захворювань необхідні для своєчасної діагностики та запобігання тяжких проявів (наприклад: олігофренії при фенілкетонурії, сечокам'яна хвороба при оротацидурії, суглобові тофуси та уролітіаз при подагрі, аліментарна білкова недостатність – квашіоркор). Також за даними ВООЗ не менше 10% населення Землі (а в Європі та Америці – більше 20%) страждає на якусь із дисліпопротеїдемій. Значна поширеність порушень жирового обміну, їх патогенетичний зв'язок з такими важкими захворюваннями, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу та атеросклероз, роблять вивчення цієї теми дуже важливим.

13.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: типові порушення білкового та жирового обміну, їхню етіологію, патогенез і наслідки, а також основні наслідки порушення обміну нуклеїнових кислот.

13.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність типових порушень обміну білків.
- Розрізняти різні варіанти порушення обміну амінокислот.
- Називати компрометовані ферменти при найбільш поширених формах порушення обміну амінокислот.
- Володіти вичерпною інформацією стосовно порушення обміну азотистих основ, патогенезу подагри.
- Визначати основні причини та наслідки порушення обміну жирів.
- Інтегрувати порушення різних гілок метаболізму, усвідомлювати їхній зв'язок.

13.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ БІЛКІВ

Білки – це високомолекулярні полімери, мономерами яких є альфа-амінокислоти, які зв'язані між собою пептидними зв'язками в поліпептидний ланцюг, що набуває унікальної конформації. На рівні цієї конформації формуються активні центри білкової молекули, які визначають властивості та функції білка.

Білки мають *первинну* структуру (якісний і кількісний склад амінокислот у поліпептидному ланцюзі), *вторинну* структуру (укладка окремих ділянок поліпептидного ланцюгу в альфа-спіралі, бета-складки, пролінові спіралі, нерегулярні структури тощо), *третинну* структуру (унікальна глобулярна або фібрилярна конформація всього поліпептидного ланцюгу, на рівні якої утворюються активні центри молекул білка), деякі – *четвертинну* (складається з декількох поліпептидних ланцюгів).

У нормі вміст білків у плазмі становить ***від 65 до 85 г/л***. Білок крові представлений альбумінами (приблизно 52-65%) та глобулінами (приблизно 35-48%), альбуміново-глобуліновий коефіцієнт становить 1,2–2,0:

- *Альбуміни* – найлегші білки крові. Вони грають важливу роль у підтримці нормального онкотичного тиску крові та у транспортуванні речовин, погано розчинних у воді.

- *Глобуліни*:

- α_1-глобуліни – кислий α_1-глікопротеїд, α_1-антитрипсин;
- α_2-глобуліни – значна частина глікопротеїдів та ліпопротеїдів, церулоплазмін, гаптоглобін, α_2-антитромбін, α_2макроглобулін;
- β-глобуліни – гемопексин, трансферин, β_2-мікроглобулін.
- γ-глобуліни – антитіла.

Окрім кількісного визначення білка, у клінічній медицині також широко використовуються біохімічні проби, що дозволяють оцінити якісні зміни

білкового профілю – проба Вельтмана, тимолова проба, сулемова проба, реакція Таката-Ара.

Оптимальна загальна кількість білка, що має надійти до організму, коливається в діапазоні 1,5–2,5 г на кг маси тіла за добу. Білок, що надходить в організм, повинен покривати як його витрати, так і потребу в незамінних амінокислотах (валін, лейцин, ізолейцин, лізин, метіонін, треонін, триптофан, фенілаланін, а також аргінін для новонароджених), які не можуть бути синтезовані у необхідному обсязі в організмі і надходять лише з їжею. Білки в організмі не депонуються – при їхньому дефіциті використовуються білки м'язів, шкіри, кісток, паренхіматозних органів, мозку. Регуляція обміну білків здійснюється нейроендокринною системою – інсулін, СТГ і тиреоїдні гормони (у фізіологічних дозах) стимулюють біосинтез білка, а глюкагон, катехоламіни, глюкокортикоїди та тиреоїдні гормони (у надлишку) посилюють катаболізм білка.

Кінцеві етапи білкового обміну призводять до формування екскретованих із організму азотистих сполук (аміаку, сечовини, сечової кислоти, креатиніну, індикану тощо). Основним показником виведення та утворення азотистих продуктів служить ***рівень залишкового (небілкового) азоту***, який у нормі коливається від 14,3 до 28,6 ммоль/л і складається на 50% із азоту сечовини.

З усіх компонентів залишкового азоту найбільш токсичний аміак, при цьому він активно продукується органами з інтенсивним обміном амінокислот. Він легко проникає через біологічні мембрани, зокрема через гематоенцефалічний бар'єр. ***Знешкодження аміаку*** досягається:

- у головному мозку – шляхом реакції амідування (*приєднання його до аспарагінової або глутамінової кислот* з утворенням амідів аспарагіну та глутаміну);
- у нирках – шляхом утворення солей амонію;
- у печінці – утворенням сечовини в *орнітиновому циклі*.

Показником рівня білкового обміну є **азотистий баланс** – добова різниця між потраплянням і виведенням азоту з організму. Він буває:

- *нульовий (нейтральний)* – однакова кількість азоту, що надходить і виводиться з організму;

- *позитивний* – азоту більше надходить в організм, ніж виділяється (процеси регенерації, вагітність, гіперпродукція СТГ, поліцитемія, дитячий вік);

- *негативний* – азоту менше надходить в організм, ніж виділяється (голодування, стрес, важкий перебіг цукрового діабету, гіперкортицизм, великі травми, опіки, запальні процеси, злоякісний пухлинний ріст, променева хвороба, ускладнені інфекції).

Типові форми порушення білкового обміну представлені декількома групами станів.

Невідповідність надходження та потреб організму в білках

А. Недостатнє надходження білка в організм:

- Причини:

- Синдром *мальабсорбції* – порушення всмоктування.
- Синдром *мальдигестії* – порушення перетравлення.
- *Голодування*:

а) абсолютне – викликано припиненням надходження в організм як їжі, так і води;

б) повне – викликано припиненням надходження в організм їжі;

в) неповне – викликано недостатньою кількістю їжі;

г) часткове – викликано нестачею в їжі окремих її компонентів.

- Наслідки:

- Розлади імунної системи.
- Порушення нейроендокринної регуляції.

- Білково-енергетичний дефіцит.
- *Квашіоркор* – захворювання, що викликається раціоном із надлишком калорійних небілкових продуктів при критичній нестачі білка та незамінних амінокислот і характеризується незбалансованою аліментарною білково-енергетичною недостатністю. Клінічно спостерігається зниження маси тіла, тотальні набряки, асцит (через гіпоонкію крові), імунодефіцитні стани, затримка фізичного та розумового розвитку. Прогноз зазвичай несприятливий через значну атрофію тонкої кишки та ахілію – смертність висока.
- *Аліментарна дистрофія або аліментарний маразм* – повне або часткове білкове голодування, що призводить до мобілізації білка кісток, м'язів і шкіри. Призводить до зниження маси тіла, гіпопротеїнемії (для аліментарного маразму не характерна), гіполіпопротеїнемії, гіпоглікемії, кетонемії з кетоацидозом, гіперкаліємії, імунодефіциту. Прогноз при адекватному лікуванні вважається сприятливим.

Б. Надлишкове надходження білка в організм:

- Причини:

- Переїдання.
- Незбалансоване харчування.
- Активація протеосинтезу (ендокринні хвороби – гіперпродукція СТГ).

- Наслідки:

- Позитивний азотистий баланс.
- Диспепсія.
- Розвиток кишкових аутоінфекцій.

Порушення амінокислотного складу споживаних білків

А. Дефіцит незамінних амінокислот:

- ***Загальні прояви***: негативний азотистий баланс, уповільнення росту, зменшення маси тіла та апетиту.

- ***Специфічні прояви*** залежно від дефіциту конкретної амінокислоти:

- Валін – розлад координації рухів та гіперстезії.
- Треонін – набряки та падіння маси тіла.
- Триптофан – ***пелагроподібна симптоматика***, катаракта, помутніння рогівки, анемія, облисіння, гіпопротеїнемія, атрофія сім'яників, розсмоктування плода.
- Гістидин – ***дерматит***, анемія, зниження продукції гістаміну, погіршення розумової діяльності.
- Ізолейцин – ураження нирок, щитовидної залози, анемія, гіпопротеїнемія.
- Лейцин – ураження нирок, щитоподібної залози, гіпопротеїнемія.
- Метіонін – ожиріння, ***некрози печінки***, прискорення атерогенезу, надниркова недостатність, геморагії нирок, дефіцит холіну та адреналіну.
- Лізин – анемія, міодистрофія, остеопороз, ураження печінки та легень.
- Фенілаланін – гіпотиреоз, недостатність мозкової речовини надниркових залоз.

Б. Надлишок окремих амінокислот:

- ***Загальні прояви***: порушення смаку, зниження апетиту, розлади обміну інших амінокислот.

- ***Специфічні прояви*** залежно від надлишку конкретної амінокислоти:

- Фенілаланін – затримка психомоторного розвитку (у дітей).
- Метіонін – гемолітична анемія, кардіоміодистрофія.

Розлади процесів травлення білків

А. Порушення розщеплення білка у шлунку:

- ***Причини:***

- Хвороби оперованого шлунку.
- Гіпоацидні стани.
- Зниження активності пепсину.

- Наслідки:

- Уповільнення евакуації їжі в дванадцятипалу кишку.
- Гальмування перетравлення білків.

Б. Порушення перетравлення білка у тонкій кишці:

- Причини – ентеропатії, панкреатична недостатність.

- Прояви:

- Креаторея.
- Целіакія.
- Інші симптоми мальабсорбації та мальдигестії.

В. Порушення трансмембранного перенесення амінокислот:

- Причини – первинні та вторинні мембранопатії, які зумовлюють порушення трансмембранного перенесення (з кишок в кров, з крові в гепатоцити, з первинної сечі в кров, із крові в клітини).

- Можливі патології – синдром Фанконі, цистінурія, ендотоксемії тощо.

Відхилення вмісту та якості білків в плазмі крові

1. Гіперпротеїнемія – збільшення загальної концентрації білків у плазмі крові; вона буває *гіперсинтетичною* (справжньою – зі збільшенням продукції білків) і *гемоконцентраційною* (відносною – через втрату водної частини плазми без посилення протеосинтезу). Можливі причини:

- дегідратація – недостатнє споживання води, надмірні втрати води при потовиділенні, профузних проносах, хворобі Аддісона, діабетичному кетоацидозі;
- гострі та хронічні інфекції;

- аутоімунні хвороби;
- парапротеїнемічні гемобластози, у тому числі множинна мієлома;
- лімфогранулематоз;
- саркоїдоз;
- активний хронічний гепатит;
- цироз печінки без вираженої печінково-клітинної недостатності.

2. Гіпопротеїнемія – зменшення загальної концентрації білків у плазмі крові; вона буває *гіпосинтетична* (первинна або вторинна) – через знижений біосинтез білка, а також *гемодилюційна* (зумовлена гіперволемією). Можливі причини:

а) знижений синтез білка:

- нестача білка в їжі, голодування,
- мальабсорбція, ентерити, панкреатити,
- хвороби печінки,
- тривалий прийом глюкокортикостероїдів;

б) збільшені втрати білка:

- гломерулонефрит,
- цукровий діабет,
- асцит, ексудати та транссудати,
- опіки,
- кровотечі;

в) підвищений розпад білка:

- тиреотоксикоз,
- тривале фізичне навантаження,
- тривала гарячка,
- травми,
- пухлини.

3. Зміни окремих фракцій білків.

- *Гіпоальбумінемія* зустрічається при:

- нефротичному синдромі;
- гастроентериті;
- активації катаболізму;
- при опіковій хворобі гіпоальбумінемія розвивається як внаслідок втрати рідини та зміни судинної проникності, так і через пригнічення біосинтезу;
- при захворюваннях печінки з тяжким ушкодженням її паренхіми (цирози, гепатити, рак тощо) також розвивається гіпопротеїнемія за рахунок гіпоальбумінемії.

- *Гіперальбумінемія* може бути:

- артефактом (при взятті венозної крові в момент стазу);
- результатом надмірного внутрішньовенного введення альбуміну при інфузіях;
- наслідком дегідратації.

- *Гіпогаммаглобулінемія* може бути фізіологічною у новонароджених, при патології зустрічається при багатьох первинних і вторинних імунодефіцитах (хвороба Брутона).

- *Гіпергаммаглобулінемія* можлива при підвищеному синтезі антитіл (при бактеріальних і паразитарних захворюваннях, сепсисі, аутоімунних хворобах, деяких злоякісних пухлинах тощо). При інфекціях ***IgM зростають у гострій стадії***, у той час як ***IgG – у періоді реконвалесценції*** та можуть говорити про перенесену інфекцію.

- *Зміни глобулінових фракцій.* У нормі глобуліни на електрофорезі поділяються на фракції:

- α_1 – 2-5% (збільшуються при ***гострих*** запальних процесах);
- α_2 – 7-13% (збільшуються при ***гострих*** запальних процесах);
- β – 8-14% (збільшуються при холестазі);

- γ – 12-18% (збільшуються при ***хронічних*** запальних процесах).

4. Парапротеїнемія **–** поява в крові аномальних патологічних білків. Наприклад:

- *Парапротеїни* – патологічні імуноглобуліни або їхні фрагменти, які виробляються плазматичними клітинами. Парапротеїни часто здатні виконувати функцію антитіл, зазвичай вони структурно однорідні, при цьому клас і тип не змінюються протягом хвороби. Оскільки всі молекули ідентичні, парапротеїни визначаються при електрофорезі білків за наявності піку – ***М-градієнта*** (*практичне заняття №17*). Парапротеїни (зазвичай IgG або IgM) зустрічаються найчастіше при:

- множинній мієломі;
- макроглобулінемії Вальденстрема;
- гострому плазмобластному лейкозі;
- хворобі важких ланцюгів;
- лімфомі з парапротеїнемією.

- *Кріоглобуліни* – патологічні білки плазми, що мають властивість перетворення на желеподібний стан при температурі нижче 37°С, зазвичай це IgM. Кріоглобуліни зустрічаються при:

- синдромі холодової непереносимості;
- макроглобулінемії Вальденстрема;
- множинній мієломі;
- хронічному лімфолейкозі;
- інфекційних захворюваннях (сифіліс, туберкульоз, лепра);
- аутоімунних хворобах;
- паразитарних захворюваннях;
- колагенозах.

Розлади кінцевих етапів катаболізму білків

Гіперазотемія називається ***продукційною***, якщо розвивається внаслідок порушення синтезу сечовини, ***ретенційною*** – якщо пов'язана з порушенням її виведення. При цьому можливі ***комбіновані*** форми (синдром тривалого роздавлювання, неприборкане блювання, профузні проноси).

У цілому підвищення залишкового азоту можливо через:

- Накопичення аміаку внаслідок порушення його знешкодження (спадкові дефекти синтезу ферментів орнітинового циклу – ***карбамоїлфосфатсинтетази***, аргінінсукцинатсинтетази, аргінінсукцинатліази).
- Захворювання печінки.
- При нирковій недостатності сечовина виводиться через кишечник, де зазнає катаболізму кишковою флорою з утворенням високотоксичного аміаку.
- Накопичення креатину і креатиніну внаслідок ниркової недостатності, міозитів, міастенії, тривалого голодування.

Диспротеїнози

Диспротеїноз – типова форма патології білкового обміну, що характеризується зміною фізико-хімічних властивостей білків і розладом їхньої ферментативної, структурної, рецепторної та інформаційної функції. Вони бувають клітинні та позаклітинні (амілоїдоз, гіаліноз, мукоїдне та фібриноїдне набухання).

- *Амілоїдоз* – надмірне накопичення надлишку аномальних комплексів білків і полісахаридів у міжклітинному просторі, навколо судин і в їхніх стінках.

- *Гіаліноз* – накопичення в сполучній тканині неамілоїдного білка.

ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ

Амінокислоти – це органічні сполуки, які містять у своєму складі аміно- та карбоксильну групи; протеїногенними у людини є лише альфа-L-амінокислоти. Кожну з 20 найбільш поширених амінокислот відрізняє ***радикал***. Амінокислоти ділять на *замінні* та *незамінні*, *гідрофобні* та *гідрофільні* (останні – на незаряджені та заряджені: позитивний заряд мають лізин, аргінін та гістидин, негативний – глутамінова й аспарагінова кислоти).

Амінокислоти беруть участь у інтеграції обміну речовин – за своєю метаболічною долею вони діляться на глюкогенні (з них може синтезуватися глюкоза), кетогенні (можуть перетворюватися в кетонові тіла) та амінокислоти із глюко- та кетогенними властивостями одночасно (тирозин, фенілаланін).

Катаболізм білків у нормі представлений загальними шляхами обміну амінокислот (пов'язані з аміно- та карбоксильною групами) і обміном окремих амінокислот (пов'язаний із радикалами), а саме:

А. Загальні шляхи обміну амінокислот:

1. Дезамінування – процес втрати амінокислотою аміногрупи з виділенням аміаку, буває 4 видів, у організмі людини можливі наступні з них:

а) внутрішньомолекулярне дезамінування – лише гістидин;

б) окисне дезамінування – за участю дегідрогеназ.

2. Трансамінування (непряме дезамінування) – перенос аміногрупи на кето-кислоти вуглеводного обміну, у результаті чого утворюється нова амінокислота та нова кето-кислота, яка «згорає» у ЦТК. Біологічна роль трансамінування – цінний для організму азот не виводиться, при цьому з амінокислоти, яка не використовується організмом, синтезуються замінимі амінокислоти. Процес відбувається за участю трансаміназ (кофермент – похідне вітаміну В6), які мають важливе клінічне значення: наприклад, АЛТ і АСТ є виключно внутрішньоклітинними ферментами (при цьому вони нерівномірно розподілені в організмі – АЛТ багато в гепатоцитах, АСТ – у

гепатоцитах і міокарді), відповідно, їхня поява в крові свідчить про руйнування відповідних клітин.

3. Декаробксилювання – відрив карбоксильної групи з виділенням вуглекислого газу. Наприклад:

- ***гістидин*** → гістидиндекарбоксилаза відщеплює CO_2↑ → ***гістамін*** (біогенний амін);
- ***глутамат*** → глутаматдекарбоксилаза відщеплює CO_2↑ → ***гамма-аміномасляна кислота (ГАМК,*** медіатор ЦНС);
- ***серин*** → сериндекарбоксілаза відщеплює CO_2↑ → ***етаноламін*** (може перетворюватися у холін, а він – у ***ацетілхолін***).

4. Рацемізація – взаємні перетворення ізомерів, надзвичайно повільний обмін місцями аміно- та карбоксильних груп (білки організму людини складаються лише з L-амінокислот – відповідно, D-амінокислоти є отрутами).

Б. Обмін окремих амінокислот:

1. Обмін фенілаланіну:

фенілаланін → фенілаланін-4-гідроксилаза додає ОН-групу → ***тирозин.***

2. Обмін тирозину – 4 провідні шляхи:

- Синтез гормонів щитоподібної залози: ***2 тирозини*** → постсинтетична модифікація у складі тиреоглобуліну → ***тиронін*** → приєднуються атоми йоду → ***тетрайодтиронін (тироксин).***
- Катаболізм із включенням до ЦТК: ***тирозин*** → вплив тирозинтрансамінази → ***оксифеніл-ПВК*** → низка реакцій → ***гомогентизинова кислота*** → оксидаза гомогентизинової кислоти перетворює на ***фумарат*** (може синтезуватися в глюкозу) і ***ацетоацетат*** (може синтезуватися в ацетил-КоА).
- Синтез пігментів: ***тирозин*** → тирозиназа додає ОН-групу → ***діоксифенілаланін (ДОФА)*** → низка реакцій → ***меланін*** (пігмент шкіри, сітківки ока).

- Синтез катехоламінів: ***тирозин*** → тирозиназа додає ОН-групу → ***діоксифенілаланін (ДОФА)*** → декарбоксилювання → ***діоксифенілетіламін (ДОФамін)*** → дофамін-бета-гідроксилаза додає ОН-групу → ***норадреналін*** → метилювання → ***адреналін***.

3. Катаболізм триптофану – 2 провідних шляхи:

- Кінуреніновий – має багато продуктів, одним із яких є ***нікотинова кислота*** (вітамін В3, вітамін РР, ніацин) за участі триптофандіоксигенази.
- Серотоніновий – окислення до 5-окситриптофану та подальше перетворення на ***серотонін***, який може перетворюватися на ***мелатонін***.

4. Амінокислоти з розгалуженим радикалом (валін, лейцин, ізолейцин) – беруть активну участь у синтезі білків, особливо в м'язовій тканині, відіграють роль в енергетиці та метаболізмі нервових клітин.

5. Метіонін під час метаболізму приєднує аденозильний залишок і перетворюється на активну форму– ***S-аденозилметіонін***, який ***є донором метильних груп*** (при синтезі креатину, карнітину, фосфатидилхоліну, адреналіну тощо).

Порушення будь-яких із складних процесів метаболізму амінокислот можуть призводити до розвитку важких патологій, які поділяють на відповідні групи.

Первинні (спадкові) розлади метаболізму амінокислот

Фенілкетонурія (фенілпіровиноградна олігофренія, хвороба Фелінга) – аутосомно-рецесивне захворювання, у основі якого лежить дефіцит ***фенілаланін-4-гідроксилази***, через що фенілаланін стає «глухим кутом» метаболізму – він може лише піддаватися трансамінуванню з утворенням і накопиченням феніл-ПВК. Так як за своєю будовою фенілаланін схожий на тирозин, його висока концентрація здатна конкуренто інгібувати тирозиназу (при тому, що самого тирозину вистачає з їжею).

Це важкий стан, що переважно *проявляється* в:

- олігофренії аж до ідіотії через токсичну дію на нервову систему високих концентрацій фенілаланіну, а також за рахунок зниження синтезу катехоламінів;
- судомному синдромі;
- шкірних проявах (екземи);
- порушенні пігментного обміну;
- легкому мишиному запаху.

Діагностика:
- тест із хлоридом ***заліза*** – проба Фелінга;
- мікробіологічний тест Гатрі;
- визначення концентрації фенілаланіну в крові.

Лікування пов'язано з суворою дієтою з максимальним униканням фенілаланіну (відповідно, заборонено годування материнським молоком).

Профілактика – перевірка всіх родичів хворих на гетерозиготність за відповідним компрометованим геном, у тому числі проведення тесту на толерантність до фенілаланіну.

Альбінізм – спадкове захворювання, пов'язане з порушенням синтезу пігменту меланіну. Є 10 форм, 9 із яких аутосомно-рецесивні, 1 – аутосомно-домінантна.

Причина – повна відсутність (зумовлює повний альбінізм) або дефіцит (колір волосся може бути рудим) ***тирозинази***.

Симптоми повної форми:
- фотодерматит, розова шкіра, що не засмагає, немає забарвлення родимих плям;
- біле волосся;
- червоні очі;
- світлобоязнь.

Алкаптонурія – аутосомно-рецесивне захворювання, у основі якого лежить дефіцит ***оксидази гомогентизинової кислоти***. Відповідно, вона не розщеплюється до ацетооцтової та фумарової кислот, а накопичується в організмі та виводиться з сечею, надаючи їй ***темного кольору*** (аж до чорного). Інші *симптоми* пов'язані з відкладанням кислоти в тканинах, у тому числі хрящовій, що може зумовлювати почорніння вух і крилів носу, артропатії. У новонароджених вперше виявляється під час оцінки кольору пелюшок – вони темні. *Прогноз*, у цілому, вважається сприятливим, лікування симптоматичне (етіологічне та патогенетичне не розроблено).

Хвороба кленового сиропу (лейциноз) – вкрай важке спадкове (аутосомно-рецесивне) захворювання з глибоким ураженням нервової системи.

Причина – мутація в генах, відповідальних за синтез ***декарбоксилаз амінокислот із розгалуженим радикалом*** (валін, лейцин, ізолейцин), внаслідок чого вони накопичуються разом зі своїми кето-похідними, що токсичні для нервової системи.

Прояви:

- ураження нервової системи;
- під час годування молоком матері – вкрай сильні блювання;
- сеча з запахом кленового сиропу (запах паленого цукру).

Лікування – сувора дієта, штучне вигодовування. *Прогноз* при відсутності дієти – смерть у перші 6 місяців життя, у той час як адекватна дієта може значно ослабити симптоми.

Хвороба Хартнупа – аутосомно-рецесивне захворювання, у основі якого лежить дефект гену, відповідального за синтез ***триптофандіоксигенази***. *Симптоми* схожі на авітаміноз РР – пелагроподібні ураження шкіри, розлади нервово-психічної діяльності.

Вторинні (симптоматичні) розлади метаболізму амінокислот

Бувають, наприклад, при *синдромі Фанконі* – це дифузна дисфункція проксимальних звивистих канальців у поєднанні з гіпераміноацидурією, глюкозурією, гіперфосфатурією, а також втратою бікарбонату та води із сечею.

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АЗОТИСТИХ ОСНОВ

- До піримідинів відносяться урацил, тимін, цитозин, метил- і оксіметилцитозин.

- До пуринів відносяться аденін, гуанін, метилгуанін, метиладенін. Окрім того, що вони є компонентами нуклеїнових кислот, вони також є постачальниками *сечової кислоти (кінцевий продукт обміну пуринів)*. Сечова кислота утворюється в гепатоцитах і ентероцитах за участю *ксантиноксидази*.

До порушень ***обміну піримідинів*** відносяться оротацідурія, аміноізобутіратурія та інші хвороби.

Серед цих хвороб найпоширенішою є **оротацидурія**, що характеризується зниженням активності ***оротатфосфорибозилтрансферази***, яка каталізує перетворення оротової кислоти в оротидилову кислоту.

До найбільш поширених порушень ***обміну пуринів*** відносяться:

1. Подагра – порушення пуринового обміну, що характеризується постійним підвищенням сечової кислоти в крові, відкладенням надлишку її солей в органах і тканинах, що призводить до уратної артропатії, нефропатії, нефро- і уролітіазу.

Фактори ризику:

- Підвищене утворення в організмі сечової кислоти (недостатність гипоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази, підвищення надходження

молібдену або пуринів із їжею – м'ясо, молоко, ікра, риба, кава, какао, шоколад).

- Посилення розпаду пуринових нуклеотидів з утворенням надлишку уратів.
- Зменшення виведення молочної кислоти (ниркова недостатність).

Надлишок уратів сприяє активації системи комплементу, кінінів, гемостазу. Це призводить до міграції лейкоцитів в місця максимальної концентрації сечової кислоти, що утворює кристали в шкірі, нирках, хрящах, навколо суглобів. Лейкоцити поглинають кристали сечової кислоти і призводять до виділення медіаторів запалення, що сприяє хронізації процесу. Пошкодження клітин уратами також супроводжується утворенням аутоантигенів. Лабораторно спостерігається ***гіперурікемія*** – зростання рівня солей сечової кислоти в крові.

Симптоми – утворення подагричних гранульом і *тофусів* (навколо суглобів –гомілковостопних, ліктьових, променезап'ясткових), а також відкладання сечової кислоти в нирках (зумовлює сечокам'яну хворобу), шкірі, хрящах вушних раковин.

У якості лікування, окрім дієти, використовують ***конкурентні інгібітори ксантиноксидази*** для зменшення утворення сечової кислоти.

2. Синдром Леша-Ніхана, який супроводжується когнітивними та неврологічними дисфункціями з проявами ***самоагресії***.

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ

Ліпіди – це гетерогенні за своєю структурою речовини (частіше – складні ефіри жирних кислот), які екстрагуються з біологічного матеріалу малополярними розчинниками. Вони бувають:

- Прості – складаються лише з залишків жирних кислот і спиртів, поділяються на гліцериди, воски, феромони.

- Складні – фосфоліпіди, гліколіпіди, гангліозиди.

- Стероїди.

У плазмі крові маються наступні ліпопротеїди – хіломікрони, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППП), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ):

Властивості	*Хіломікрони*	*ЛПДНЩ*	*ЛППП*	*ЛПНЩ*	*ЛПВЩ*
Розмір частинок, нм	75–1200	40–70	25–35	22–28	5–12
Щільність, г/см³	<0,98	0,98-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Атерогенність	Не доведено		Є	Є, висока	Антиатерогенні

Ліпопротеїди (ЛП) поділяють на атерогенні та антиатерогенні. Потенціал атерогенності ЛП крові проводиться шляхом розрахунку *холестеринового коефіцієнта атерогенності* – це відношення різниці загального холестерину та холестерину ЛПВЩ до холестерину ЛПВЩ. У нормі холестериновий коефіцієнт атерогенності не перевищує 3,0 – у разі збільшення цього значення ризик розвитку атеросклерозу наростає.

Для *оцінки* жирового обміну також використовують антропометричні показники:

- Індекс Брока: зріст (см) мінус 100 [чи 105 або 110 відповідно до статі та зросту].
- Конституційний індекс Піньє.
- Індекс маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг) / зріст^2 (м^2).

За рівнем порушень обміну ліпідів виділяють розлади:

- перетравлення та всмоктування ліпідів у шлунково-кишковому тракті (дефіцит ліпаз підшлункової залози, порушення жовчоутворення та жовчовиділення, розлади порожнинного та мембранного травлення) – порушення емульгування жирів, порушення гідролітичного розщеплення жирів, порушення утворення ліпідних міцел і їхнього всмоктування, порушення ресинтезу тригліцеридів і формування хіломікронів;

- транспорту жирів в організмі (у тому числі трансмембранного перенесення при ентеритах, порушенні кровообігу у стінці тонкої кишки);

- обміну ліпідів у тканинах.

Деякі конкретні групи порушень метаболізму жирів:

Г і п о л і п о п р о т е ї д е м і ї

Хвороба Танж'є – успадкована недостатність ЛПВЩ у поєднанні з низьким вмістом апоЛП А1, накопиченням пінистих клітин, що містять холестеринові ефіри.

Г і п е р л і п о п р о т е ї д е м і ї

Розрізняють 5 типів:

Тип	Синоніми	Сутність	Який ЛП збільшується
I	Первинна гіперліпопротеїнемія, спадкова гіперліпопротеїнемія	Занижена активність ЛПЛ або порушення активатора ЛПЛ – апоС2	Хіломікрони
IIа	Полігенна гіперхолестеринемія,	Недостатність ЛПНЩ-рецептора	ЛПНЩ

	спадкова гіперхолестеринемія		
IIб	Комбінована гіперліпідемія	Заниження кількості ЛПНЩ-рецепторів і підвищений апоВ	ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди
III	Спадкова дис-бета-ліпопротеїнемія	Дефект апоЕ	ЛППЩ
IV	Ендогенна гіперліпідемія	Посилене утворення та уповільнений розпад ЛПДНЩ	ЛПДНЩ
V	Спадкова гіпертригліцеридемія	Посилене утворення ЛПДНЩ і знижена ліпопротеїнова ліпаза	ЛПДНЩ, хіломікрони

Ожиріння

Ожиріння – надмірне накопичення жиру у вигляді тригліцеридів. Ожиріння збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій, атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету. Воно буває:

- первинне – розлад системи регуляції обміну ліпідів,
- вторинне – зниження втрати жирів, активація ліпогенезу;

- гіпертрофічне – зі збільшенням маси та розмірів адипоцитів,
- гіперпластичне – зі збільшенням кількості адипоцитів;

- загальне (рівномірне),

- місцеве – надмірне накопичення жиру в області живота, спини, грудної клітки («чоловічий» тип – андроїдний) або в області стегон і сідниць («жіночий» тип – гіноїдний);

- за ступенем збільшення маси тіла:

ІМТ	*Ступінь ожиріння*	*Описова оцінка*
<16,0	-	Значний дефіцит маси тіла
16,0 – 18,5	-	Дефіцит маси тіла
18,5 – 24,9	-	Норма
25,0 – 29,9	-	Підвищена маса тіла
30,0 – 34,9	I	Опасистість
35,0 – 39,9	II	Огрядність
>40,0	III	Значна огрядність

***Нейрогенне ожиріння*:**

- *Центральний (корковий, психогенний) механізм* виникає в результаті розладів психіки, що проявляються в непереборному бажанні до прийому їжі.
- *Гіпоталамічний (діенцефальний, підкорковий) механізм* виникає при пошкодженні вентромедіального та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса.

Ендокринне ожиріння:

- *Лептіновий механізм*. Абсолютна або відносна недостатність лептину приводить до відчуття голоду, через що людина надмірно починає споживати їжу.
- *Гіпотиреоїдний механізм*. Недостатність ефектів тиреоїдних гормонів веде до зниження інтенсивності ліполізу та зниження енерговитрат організму.

- *Надниркoвий механізм*. Надлишок ефектів глюкокортикоїдів веде до глюконеогенезу з розвитком гіперглікемії, при цьому підвищення транспорту та активація гліколізу в адипоцитах веде до гальмування ліполізу.
- *Інсуліновий механізм*. Пряма активація інсуліном ліпогенезу в жировій тканині.

Виснаження, кахексія

Виснаження – патологічне зниження маси жирової тканини нижче норми – дефіцит жирової тканини становить 20-25%.

Кахексія – зниження маси жирової тканини з дефіцитом понад 50%.

Екзогенні причини – голодування, низька калорійність їжі.

Ендогенні причини можуть бути:

- *Первинними* (травми мозку, ішемія гіпоталамуса, сильний психогенний стрес).
- *Вторинними* (мальабсорбція, дефіцит глюкокортикоїдів, гіпоінсулінизм, гіперпродукція СТГ, гіперпродукція глюкагону).

Ліподистрофії

Ліподистрофії – типова форма патологій ліпідного обміну, що характеризуються генералізованою або локальною втратою жирової тканини. Прикладом є постін'єкційні ліподистрофії в місцях постійного введення інсуліну.

Ліпідози

Ліпідози – типова форма порушення ліпідного обміну, що характеризується розладами метаболізму різних форм ліпідів (наприклад, сфінголіпідози, гангліозидози, муколіпідози, адренолейкодистрофії, лейкодистрофії, ліпофусцинози, цереброзидози).

Стеатоз печінки

Стеатоз печінки – жировий гепатоз, при якому вміст тригліцеридів у печінці перевищує 10%, а жирові краплі містяться в більш ніж 50% гепатоцитів.

Розвивається внаслідок дії токсичних речовин, деяких ліків, розвитку ендокринних хвороб, гіпоксії.

Кетоз

Кетоз (збільшення вмісту в організмі кетонових тіл) є наслідком розладу інтеграції ліпідного та вуглеводного метаболізму. Можливі *причини* – ЦД 1 типу, голодування, жирова дієта з дефіцитом вуглеводів, алкогольні отруєння, дія ацетону та аміаку, подагра.

Накопичення кетонових тіл пов'язано або з прискоренням їхнього утворення (при посиленні ліполізу, надмірному надходження в печінку вільних жирних кислот, при обмеженій метаболічної доступності вуглеводів і кетокислот циклу Кребса), або з порушенням їхньої утилізації.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Метаболічний синдром – збільшення маси вісцерального жиру, зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, гіперінсулінемія, а також артеріальна гіпертензія, які в комплексі порушують вуглеводний, ліпідний та пуриновий обмін.

Об’єднуюча основа всіх проявів метаболічного синдрому – *первинна інсулінорезистентність та супутня системна гіперінсулінемія*. Гіперінсулінемія з одного боку є компенсаторною, тобто необхідною для подолання інсулінорезистентності та підтримки нормального транспорту глюкози в клітини; з іншого боку – є патологічною, бо сприяє розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень.

Взаємозв'язок інслулінорезистентності з іншими компонентами синдрому полягає в їхній прямій інтегративності. Наприклад, показник інсулінорезистентності та рівень артеріального тиску безпосередньо залежать від ступеня ступінь абдомінального ожиріння.

Для метаболічного синдрому характерним є різкий рівень зниження *адипонектину* – одного з небагатьох адипокінів із позитивним впливом на метаболізм та патологічні зміни судин.

Одним із компонентів метаболічного синдрому є ендотеліальна дисфункція, при якій у хворих спостерігається адгезія мононуклеарів, підвищення концентрації молекул клітинної адгезії у плазмі, зниження ендотелій-залежної вазодилятації, підвищення продукції NO. Також при метаболічному синдромі спостерігається деформація еритроцитів.

Профілактикою цього стану є раціональне харчування та дозована фізична активність.

13.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Уявлення про позитивний і негативний азотистий баланс. Залишковий азот.

2. Порушення основних етапів білкового обміну. Азотемія.

3. Порушення білкового складу крові: гіпер-, гіпо-, диспротеїнемія.

4. Патологічні білки – їхня маркерна роль, структура та функції.

5. Спадкові порушення обміну амінокислот. Етіологія, патогенез, клінічні прояви порушень обміну амінокислот.

6. Подагра: етіологія, патогенез. Гіпер- і гіпоурикемія. Оротоацидурія.

7. Порушення травлення і всмоктування ліпідів.

8. Групи розладів обміну ліпідів. Ліпідний профіль.

9. Визначення поняття ожиріння. Види ожиріння. Етіологія та патогенез ожиріння.

10. Механізми жирової дистрофії.

11. Причини та механізми кетогенезу. Наслідки кетонемії.

12. Метаболічний синдром.

13. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Порушення транспортної функції білків плазми крові. Конформаційні зміни білкових молекул, порушення деградації білків у лізосомах і протеосомах, їх роль у патології. Жирова дистрофія. Ожиріння. Схуднення.

13.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Вкрай важка дистрофія на тлі критичної нестачі білків у харчовому раціоні.

2. Антагоністи якого ферменту призначають в якості патогенетичної терапії при подагрі?

4. Яка азотемія розвивається внаслідок порушення виведення сечовини?

6. При якій патології обміну амінокислот сеча набуває темного кольору?

10. Хвороба, що пов'язана з дефіцитом або повною відсутністю тирозинази.

12. Алкаптонурія пов'язана з дефіцитом оксидази … кислоти.

14. Симптом підвищення концентрації солей сечової кислоти в крові.

За вертикаллю:

3. Аномальні білки – патологічні імуноглобуліни.

5. Який ступінь ожиріння відповідає індексу маси тіла 37,2?

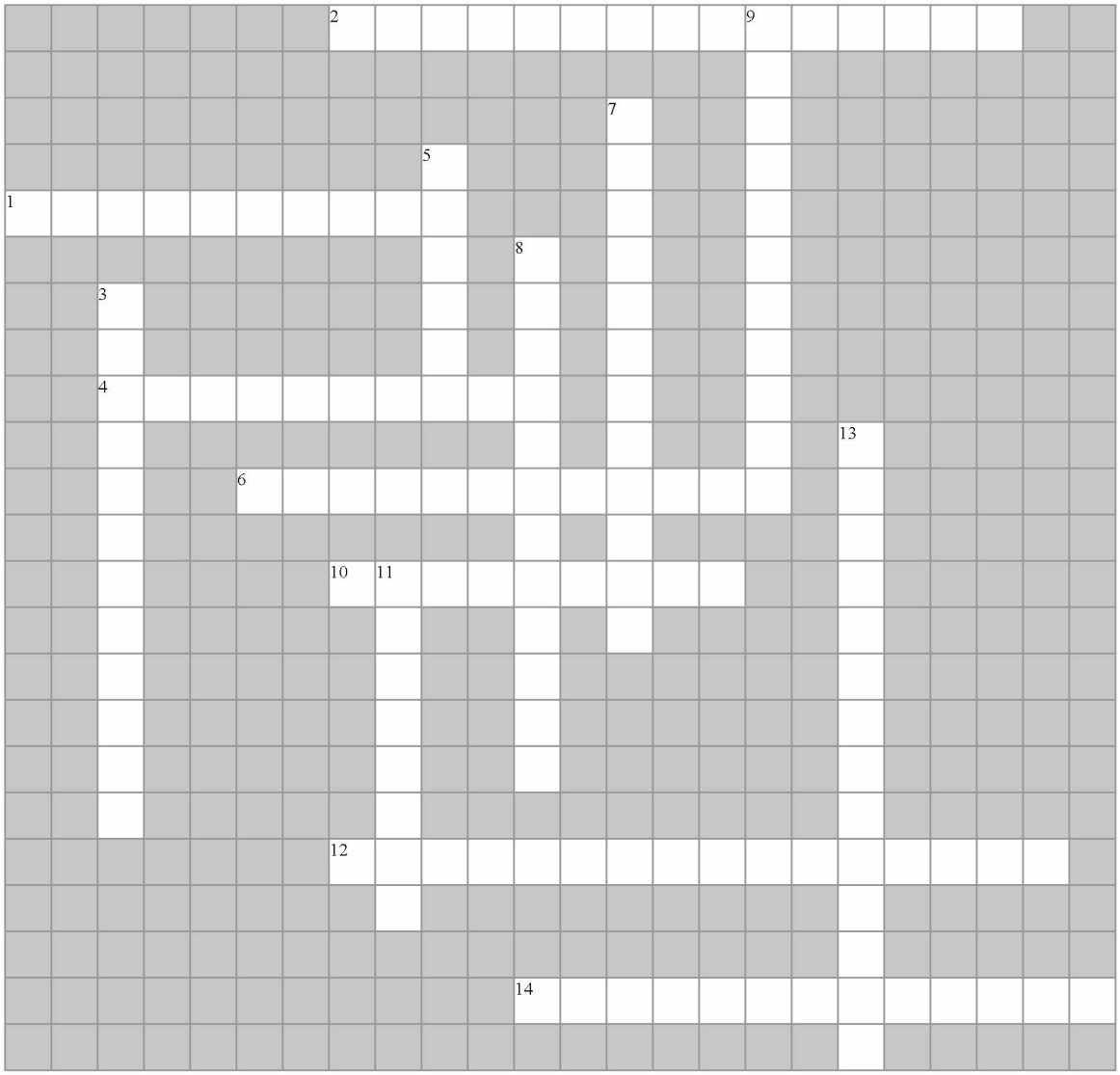
7. Найбільш поширена хвороба, пов'язана з порушенням обміну піримідинів.

8. Синдром, який пов'язаний із комплексним порушенням вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів.

9. Який із нервово-психічних симптомів є доволі специфічним для синдрому Леша-Ніхана?

11. Синонім хвороби кленового сиропу.

13. Хвороба, у основі якої лежить дефіцит фенілаланін-4-гідроксилази.



II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Батьки дитини 3 років звернули увагу на потемніння кольору його сечі при відстоюванні. Температура у нормі, шкірні покриви чисті, рожеві, печінка не збільшена. Причина:

A. Гемоліз

B. Алкаптонурія

C. Синдром Іценка-Кушінга

D. Фенілкетонурія

E. Подагра

2. До лікарні надійшов 9-річний хлопчик розумово і фізично відсталий. При біохімічному дослідженні крові: підвищена кількість фенілаланіну. Блокування якого ферменту може призвести до такого стану?

A. Фенілаланін-4-монооксигеназа

B. Оксидаза гомогентизинової кислоти

C. Глутамінтрансаміназа

D. Аспартатамінотрансфераза

E. Глутаматдекарбоксилаза

3. У дитини 1,5 років спостерігається відставання в розумовому і фізичному розвитку, посвітління шкіри і волосся, зниження вмісту в крові катехоламінів. При додаванні до свіжої сечі декількох крапель 5 % розчину трихлороцтового заліза з'являється оливково-зелене забарвлення. Для якої патології обміну амінокислот характерні дані зміни?

A. Ксантонурія

B. Алкаптонурія

C. Тирозиноз

D. Альбінізм

E. Фенілкетонурія

4. У грудної дитини спостерігається забарвлення склер, слизових оболонок. Виділяється сеча, яка темніє на повітрі. В крові та сечі виявлено гомогентизинову кислоту. Що може бути причиною цього стану?

A. Цистинурія

B. Гістидинемія

C. Алкаптонурія

D. Альбінізм

E. Галактоземія

5. Чоловік 70-ти років хворіє на атеросклероз судин нижніх кінцівок та ішемічну хворобу серця. Під час обстеження виявлено порушення ліпідного складу крові. Надлишок яких ліпопротеїнів є головною ланкою в патогенезі атеросклерозу?

A. Низької щільності

B. Холестерину

C. Високої щільності

D. Проміжної щільності

E. Хіломікронів

6. У хлопчика 11-ти років вміст холестерину в сироватці крові до 25 ммоль/л. У анамнезі – спадкова сімейна гіперхолестеринемія, причиною якої є порушення синтезу білків-рецепторів до:

A. Ліпопротеїнів низької щільності

B. Ліпопротеїнів високої щільності

C. Хіломікронів

D. Ліпопротеїнів дуже низької щільності

E. Ліпопротеїнів проміжної щільності

7. При голодуванні (у другому його періоді) у хворого може підвищуватися кількість ліпідів у крові і спостерігатися гіпопротеїнемія. Яка форма гіперліпемії має місце в даному випадку?

A. Транспортна

B. Ретенційна

C. Аліментарна

D. Харчова

E. Перерозподільна

8. На 10 добу лікувального голодування хворий відчув збудження, з'явилось глибоке, шумне дихання, артеріальний тиск знизився до 90/60 мм рт.ст.,

зменшилось виділення сечі, сеча с запахом ацетону. Що зумовило дані явища?

A. Гіпоглікемія

B. Негазовий алкалоз

C. Гиперглікемія

D. Кетоз

E. Газовий ацидоз

9. При абсолютному голодуванні єдиним джерелом води для організму є процес окислення органічних сполук. Яка з наведених речовин за цих умов є основним джерелом ендогенної води?

A. Вуглеводи

B. Білки

C. Жири

D. Глікопротеїни

E. Ліпопротеїни

10. При алкаптонурії відбувається надмірне виділення гомогентизинової кислоти із сечею. З порушенням метаболізму якої амінокислоти пов'язано виникнення цього захворювання?

A. Тирозин

B. Фенілаланін

C. Аланін

D. Метіонін

E. Аспарагін

13.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

2. Тематичний диктант: Напишіть назви компрометованих ферментів при тих трьох хворобах обміну, які визначить викладач:

1. _____
2. _____
3. _____

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

_____

Практичне заняття	14	**Порушення водно-електролітного обміну. Порушення кислотно-лужного балансу. *Модульна контрольна робота №2***

14.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Зміна вмісту води та електролітів у організмі та їх перерозподіл між окремими водними секторами порушує такі найважливіші параметри гомеостазу, як сталість об'єму, осмолярність та іонний склад крові, між- та внутрішньоклітинної рідини. Сталість кислотно-лужного стану внутрішнього середовища також є необхідною умовою існування організму. Це обумовлено високою реактивністю іонів водню, від концентрації яких залежить активність ферментів та біологічно активних речовин, нервово-м'язова збудливість, тонус судин та діяльність багатьох органів та систем.

14.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: причини та механізми розвитку порушень водно-електролітного обміну та кислотно-лужного балансу.

14.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність порушень водного обміну.
- Роз'яснювати поняття набряку, його види та механізми розвитку.
- Розуміти причини та наслідки порушення обміну макро- та мікроелементів.
- Розрізняти види порушень кислотно-лужного балансу.
- Обґрунтовувати зв'язок порушень водного, електролітного та кислотно-лужного балансів.

14.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ПОРУШЕННЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ

Водно-електролітний обмін являє собою поєднані в організмі процеси споживання, всмоктування, розподілу у внутрішньому середовищі, обміну між внутрішнім середовищем і клітинами, а також виділення води та електролітів.

Вода є життєво необхідною речовиною, бо вона:

- є структурною основою оптимального фізіологічно активного об'єму клітини та внутрішнього середовища організму;
- визначає структурну впорядкованість біомолекул;
- виступає як субстрат у ряді ферментативних реакцій;
- формує спрямований потік речовин усередині клітини;
- є транспортним середовищем при обміні речовин між клітинами, між зовнішнім середовищем і внутрішнім середовищем, між внутрішнім середовищем і клітинами;
- бере участь у процесах терморегуляції за рахунок теплоємності, електропровідності;
- відіграє роль гемодинамічного фактора в роботі серцево-судинної системи.

Загальний вміст води в організмі новонароджених становить 80% маси тіла, у дорослої людини середніх років – 60%, у похилому віці відбувається зменшення загального вмісту води. Дорослій людині необхідно споживати 30 мл води на кг маси на добу.

Споживання води представлено її потраплянням з твердою та рідкою їжею, а також ендогенною водою, що утворюється при окисленні. *Виділення* води відбувається з сечею, потом, калом і повітрям, що видихається. Втрата 60% позаклітинної рідини несумісна з життям.

Уся вода, яка перебуває в організмі людини, розподілена між двома водними просторами, які поділяються на сектори (компартменти). Вони сформовані різними структурами організму, що розділені біологічними напівнепроникними мембранами та беруть участь у перерозподілі води між цими структурами:

- ***Внутрішньоклітинний водний простір*** становить 40% від загальної маси тіла (25 л), може мати наступні стани:

- вільний;
- зв'язаний;
- адгезований.

- ***Позаклітинний водний простір*** становить 20% від загальної маси тіла (15 л), представлений секторами:

- *інтерстиціальний сектор;*
- *внутрішньосудинний сектор* – плазма крові, лімфа;
- *трансцелюлярний сектор* – цереброспінальна, внутрішньоочна, інтраабдомінальна, плевральна, перикардіальна, суглобова рідина, а також рідина шлунково-кишкового тракту.

Іонний склад різних водних секретів представлений катіонами (іони з позитивним зарядом) і аніонами (іони з негативним зарядом), які забезпечують осмотичний тиск рідин тіла. У кожному з секторів сума концентрацій аніонів та катіонів робить рідину водного простору електронейтральною.

Існує щонайменше 3 фактори, що визначають цілеспрямований рух води при транскапілярному обміні:

1. Осмотичний стан біологічних рідин. Осмосом називають спонтанний рух розчинника з розчину з низькою концентрацією частинок у розчин з високою концентрацією через мембрану, проникну тільки для розчинника. ***Осмотичний тиск*** характеризує прагнення розчину понизити свою концентрацію при зіткненні з чистим розчинником внаслідок зустрічної

дифузії молекул розчинника та розчиненої речовини. Осмотичний тиск залежить тільки від концентрації частинок, розчинених у розчині, і не залежить від їхньої маси, розміру та валентності. Таким чином, осмотичний тиск утворюють у розчині всі частинки – як іони, так і нейтральні молекули (глюкоза, сечовина). *Осмотичний тиск позаклітинної рідини визначає розподіл води між секторами.* Осмотичний стан виражається двома поняттями:

- *осмолярність* – демонструє сумарну концентрацію осмотично активних частинок на 1 л розчину;

- *осмоляльність* – концентрація осмотично активних частинок дана на 1 кг розчинника.

2. Частину осмотичного тиску, що утворюється в біологічних рідинах білками, називають ***колоїдно-осмотичним (онкотичним) тиском***, який становить приблизно 0,7% осмотичного тиску, але має виключно велике функціональне значення у зв'язку з високою гідрофільністю білків та нездатністю їх вільно проходити через напівпроникні біологічні мембрани

3. Одночасно на капілярну стінку впливає й інша сила – ***гідростатичний (гідродинамічний) тиск***, створюваний власне масою крові за рахунок енергії серця та спрямований на те, щоб виштовхнути воду з капілярів у міжклітинний простір.

Протягом доби приблизно 20 л рідини залишає судинне русло через артеріальне коліно капілярів і стільки ж повертається назад – 18 л через венозне коліно капілярів та 2 л дренуються лімфатичною системою.

Гіпогідратація (дегідратація) – порушення водного балансу, що виявляється у вигляді зменшення вмісту рідини в організмі (зневоднення).

Гіпергідратація – порушення водного балансу, що виявляється у вигляді збільшення вмісту рідини в організмі (затримка води).

Кожна з типових форм дизгідрії характеризується двома критеріями:

- ***осмолярності*** позаклітинної рідини – 3 форми дизгідрії:

а) гіпоосмолярна (гіпотонічна, гіпоосмоляльна) – з осмоляльністю плазми крові менше 280 мосм/кг води),

б) гіперосмоляльна (гіпертонічна, гіперосмоляльна) – при осмоляльності плазми крові більше 300 мосм/кг води,

в) ізоосмоляльна (ізотонічна, ізоосмоляльна);

- ***сектору*** організму, в якому переважно розвивається дизгідрія (клітинна, позаклітинна та змішана форми гіпо- та гіпергідратації).

ГІПОГІДРАТАЦІЯ

1. Гіперосмолярна гіпогідратація характеризується дефіцитом рідини з гіпернатріємією та підвищенням осмотичного тиску плазми. При цьому *всі рідинні простори зменшуються.*

Причини:

- гарячка, профузний піт;
- сильна діарея;
- поліурична стадія гострої ниркової недостатності;
- отруєння технічними рідинами (етиленгліколь, метанол) та алкоголем;
- «осмотичний» діурез;
- розлади акту ковтання та інші причини, що ускладнюють споживання рідини;
- нецукровий діабет.

Прояви та наслідки:

- сильна спрага;
- сухі слизові оболонки та шкіра;
- сухий почервонілий язик;
- олігурія;
- висока питома вага сечі.

2. Ізоосмолярна гіпогідратація характеризується дефіцитом як води, так і електролітів – осмотичний тиск плазми у нормі.

Причини:

- блювання;
- фістули ШКТ;
- гостра кишкова непрохідність;
- крововтрата;
- ізостенурія, поліурія;
- опіки;
- варіант норми у новонароджених на 3-5 добах життя, якщо втрата маси тіла на перевищує 10% у порівнянні з моментом народження (фізіологічна гіпогідратація перехідного періоду).

Прояви та наслідки:

- тахікардія;
- незначна спрага;
- зниження тургору тканин;
- м'які очні яблука;
- тріщини язика («лимон на сонці»);
- олігурія;
- збільшення гематокриту.

Ступені:

- *І ступінь* – дефіцит близько 2 л (тахікардія);

- *ІІ ступінь* – дефіцит близько 4 л (тахікардія, артеріальна гіпотензія);

- *ІІІ ступінь* – дефіцит близько 5 л (виражена артеріальна гіпотензія, потьмарення свідомості, може бути **гіповолемічний шок)**.

3. Гіпоосмолярна гіпогідратація характеризується дефіцитом води й електролітів з падінням осмотичного тиску, при цьому *клітини пересичені водою*.

Причини:

- поліурична стадія гострої ниркової недостатності;
- втрата солей;
- ятрогенні причини – надмірне використання діуретиків і проносних препаратів;
- недостатність кори надниркових залоз;
- «осмотичний діурез» (наприклад, при цукровому діабеті).

Прояви та наслідки:

- спраги немає;
- падіння артеріального тиску;
- зниження тургору шкіри;
- зниження об'єму циркулюючої крові;
- олігурія;
- нудота, блювота.

ГІПЕРГІДРАТАЦІЯ

1. Гіперосмолярна гіпергідратація характеризується надлишком води та електролітів, при цьому *клітини зневоднюються*.

Причини:

- надмірне ентеральне введення гіпертонічних розчинів;
- парентеральне введення гіпертонічних розчинів у разі порушення функції нирок;
- пиття морської води.

Прояви та наслідки складаються з позаклітинної гіпергідратації та внутрішньоклітинної дегідратації:

- набряк легень;
- підвищення центрального венозного тиску;
- сильна спрага;
- неврологічний дефіцит;
- гарячка.

2. Ізоосмолярна гіпергідратація характеризується надлишком води при нормальній осмолярності плазми.

Причини:

- надмірне введення сольових розчинів при порушенні функції нирок;
- цироз печінки;
- серцева недостатність;
- порушення функції нирок.

Прояви та наслідки:

- утворення набряків;
- транзиторний гіперальдостеронізм;
- зниження гематокриту та концентрації загального білка плазми крові;
- підвищення добової екскреції натрію із сечею.

3. Гіпоосмолярна гіпергідратація («водна інтоксикація») характеризується надлишком води, що поєднується з фізіологічно неадекватним зниженням вмісту осмотично активних частинок у позаклітинному просторі.

Причини:

- ятрогенна - надмірне введення безсольових розчинів;
- підвищення активності алкогольдегідрогенази;
- надмірне вживання води;
- підвищена продукція ендогенної води (при стресах, неповному голодуванні).

Прояви та наслідки:

- набряк мозку;
- діарея;
- набряки.

НАБРЯК

Набряк – типова форма порушення водного обміну, що проявляється накопиченням надлишку рідини в позасудинному просторі. Набряки можуть бути *локалізованими* та *генералізованими*. Генералізований набряк стає помітним, коли кількість рідини в інтерстиціальному просторі збільшиться щонайменше на 2 л.

Залежно від ***причин*** набряки бувають серцеві (застійні), застійні набряки несерцевого походження, ниркові, голодні (кахексічні), токсичні, запальні, нейротичні, гормональні, алергічні. Збільшенню кількості вільної води в ділянці набряку сприяє ацидоз, бо при цьому стані зменшується гідрофільність структур сполучної тканини.

Окремі набряки можуть становити загрозу життю людини – наприклад, набряк легенів, головного мозку тощо. Деякі форми набряків отримали специфічні назви, наприклад:

- скупчення рідини в черевній порожнині – ***асцит***;
- скупчення рідини у плевральній порожнині – ***гідроторакс***;
- генералізований набряк підшкірної клітковини – ***анасарка***.

Набрякова рідина може мати різний склад, можливі варіанти:

- *транссудат* – бідна білком набрякова рідина (менше 2%);
- *ексудат* – багата білком набрякова рідина (більше 3%), іноді містить формені елементи крові;
- *слиз* – суміш води і колоїдів, що містять гіалуронову кислоту та хондроїтинсульфат. Такий набряк зветься слизовим, або **мікседемою**. Зустрічається при гіпотиреозі, характеризується одутлістю обличчя зі зниженням міміки та набряком періорбітальной клітковини.

Набряки можуть розвиватися за наступними *механізмами*:

- Осмотичний – накопичення в організмі осмотично активних речовин (накопичення іонів натрію внаслідок його посиленої реабсорбції в ниркових

канальцях). Гіперосмія внутрішнього середовища призводить до виділення вазопресину, який збільшує реабсорбцію води – надлишкова ізоосмотична рідина накопичується в міжклітинних просторах і формуються набряки.

- **Онкотичний** – внаслідок зниження онкотичного тиску при гіпопротеїнемії (опіки – плазморея, нефротичний синдром – втрата білка з сечею, білкове голодування – дефіцит надходження білка тощо). Під дією гідростатичного тиску рідина залишає судини в артеріальному кінці капіляра, але у венозному кінці не може повернутися в судину через низький онкотичний тиск.

- **Лімфоблокада** – наприклад, при елефантіазі або при рефлекторному спазмі лімфосудин (рефлекс Русняка-Петровського).

- **Гідростатичний (застійний) –** підвищення гідростатичного тиску сприяє фільтрації і перешкоджає реабсорбції, що призводить до накопичення рідини в міжклітинному просторі. Цей механізм відіграє провідну роль при застої малого кола, портальній гіпертензії, правошлуночковій недостатності, переливанні рідин через центральні вени під великим тиском.

- **Ендотеліальний (мембраногенний)** – через накопичення БАР, що збільшують судинну проникність (при запаленні, алергії, ішемії та гіпоксії, травмах, дії екзотоксинів). Це збільшує щілини між ендотеліоцитами, внаслідок чого білки крові можуть проникати в міжклітинну рідину, що призводить до збільшення її онкотичного тиску, який утримує воду та перешкоджає її поверненню в судину.

Умовні ***стадії*** розвитку набряку:

1. Накопичення *зв'язаної* води – набрякова рідина зв'язується з колоїдами тканини, що призводить до збільшення тургору.

2. Накопичення *вільної* води відбувається тоді, коли маса попередньо звя'заної води збільшується приблизно на третину, а гідростатичний тиск у тканині досягає атмосферного. При цьому розвиваються більш виражені симптоми набряку.

Ознаки набряків:

- збільшення органу чи тканини за обсягом;
- набрякла тканина має тістоподібну консистенцію, при натисканні залишається ямка, що повільно вирівнюється;
- знижується функція набряклої тканини чи органу;
- місцеве зниження температури;
- набрякла тканина має сірий колір;

Фізіологічна роль набряків:

- зменшення вмісту в крові речовин, що мають патогенний вплив у зв'язку з їхнім транспортом у набрякову рідину;
- зниження концентрації у набряклій тканині токсичних речовин та ушкоджуючих клітин («розведення»);
- запобігання або зменшення поширення токсичних речовин по організму з зони патологічного процесу або реакції.

Патогенна роль набряків є наслідком:

- механічного здавлення тканин із ішемізацією, болем;
- порушення обміну речовин між кров'ю та клітинами з розвитком дистрофій;
- надмірне зростання клітинних та неклітинних елементів сполучної тканини у зоні набряку;
- частий розвиток інфекцій у набряклій тканині;
- гіпогідратація клітин;
- нервово-психічні розлади (при набряку мозку);
- гарячка;
- розлади кислотно-основної рівноваги;
- набряк мозку, легень, нирок, гідроперикард, гідроторакс суттєво впливають на функцію цих органів і можуть призвести до смерті хворого.

ПОРУШЕННЯ ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ

Необхідними для існування організму є ряд хімічних елементів (електролітів), які за добовою потребою та вмістом в організмі можуть бути умовно поділені на ***макроелементи*** (Ca, P, K, Na, S, Cl, Mg) та ***мікроелементи*** (Fe, Cu, Zn, Mn , Se, Mo, Cr, I, Co, F).

Натрій – головний катіон *позаклітинного* середовища:

- *Гіпонатріємія* – концентрація натрію в сироватці крові нижче 130 ммоль/л:

а) *абсолютна* – при загальному дефіциті натрію в організмі, який може бути викликаний неадекватним парентеральним харчуванням, у хворих із серцево-судинною недостатністю, вимушених тривалий час дотримуватися дієти без солі. Надмірні втрати через нирки спостерігаються при поліуричній фазі гострої ниркової недостатності, лікуванні діуретиками, недостатньому виробленні мінералокортикоїдів; через шкіру – при інтенсивному потовиділенні, опіках, генералізованому дерматиті; через шлунково-кишковий тракт – при тривалій блювоті, діареї та кровотечах.

б) *відносна* – при нормальному або навіть підвищеному загальному запасі натрію в організмі, але за умов його розведення у збільшеному обсязі екстрацелюлярної рідини.

Прояви – головний біль, нудота, блювання, спазм м'язів, сонливість, дезорієнтація, занепокоєння та гальмування рефлексів. За швидкістю розвитку розрізняють хронічну та гостру гіпонатріємію (розвивається швидко при введенні хворим великих кількостей розчинів, що не містять натрій).

- *Гіпернатріємія* – збільшення концентрації натрію в сироватці крові, що викликає перерозподіл води між внутрішньоклітинним та позаклітинним середовищами (на користь останнього) та клітинну дегідратацію. Підвищення концентрації натрію у сироватці крові на 3-4 ммоль/л відповідає дефіциту 1 л води в організмі.

Причинами гіпернатріємії можуть стати зневоднення (профузне потіння з низьким вмістом натрію в рідині, що виділяється, що спостерігається при тяжкому фізичному навантаженні і високій температурі навколишнього повітря); нецукровий діабет (надлишкова втрата води без натрію); порушення механізму спраги; пиття морської води, надлишок натрію при парентеральному введенні гіпертонічного сольового розчину або бікарбонату натрію, а також при порушенні виведення макроелемента (ниркова недостатність; надлишок мінералокортикоїдів при застійній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, стенозі ниркової артерії, декомпенсованому цирозі).

Прояви – спрага, задишка, набряки, венозний застій, гіпертензія, надмірна маса тіла, пітливість, втома, неспокій, збудження, посилення м'язового тонусу, кома через дегідратацію нервових клітин, можливі розриви субарахноїдальних судин.

Калій – головний катіон *внутрішньоклітинного* середовища.

- ***Гіпокаліємія*** розвивається при недостатньому надходженні калію, втраті з блювотними масами або проносом, лікувальному застосуванні кортикотропіну і глюкокортикоїдів, гіперальдостеронізмі. *Прояви* – зменшення нервово-м’язової збудливості, стомлюваність, зниження моторики шлунку та кишок, зниження судинного тонусу, тахікардія, серцева недостатність, подовження та зниження інтервалу ST і зубця Т на електрокардіограмі (ЕКГ).

- ***Гіперкаліємія*** може виникати при збільшенні надходження в організм калію, при зниженні виділення калію з сечею або виходу калію з клітин (при ацидозі, недостатності інсуліну). *Прояви* – втрачання збудливості мембран збудливих клітин, гіпотонія, парестезії, парези, тахікардія, аритмії, блокади, спазми, діарея. На ЕКГ – високий і вузький зубець Т, збільшення інтервалу PQ, депресія ST, розширення комплексу QRS.

Кальцій – важливий макроелемент, що бере участь у м'язовому скороченні, виділенні нейромедіаторів, контролі збудливості, внутрішньоклітинному метаболізмі, зсіданні крові, підтримці цілісності мембран, трансмембранному транспорті, вивільненні речовин, що синтезуються в клітині (у тому числі гормонів), надходженні в клітину речовин шляхом фагоцитозу, мінералізації кісток. Йони кальцію є кофакторами багатьох ферментів та неферментних білків, виконують функцію внутрішньоклітинного месенджера.

- ***Гіпокальціємія*** – викликана зростанням втрат кальцію або порушенням регуляції його обміну між міжклітинною рідиною та кістковою тканиною, а також утрудненням абсорбції електроліту в кишечнику. Це буває при дефіциті вітаміну D у їжі та/або порушенні його метаболізму у хворих на хронічну печінкову та ниркову недостатність, при нефротичному синдромі, мальабсорбції, лікуванні протисудомними препаратами, гіпопаратиреозі, пухлинах (які мають остеобластичну активність), алкоголізмі, панкреатиті тощо. *Прояви* – судомний синдром, підвищення збудливості нейронів і міоцитів, парестезії, спазми (у тому числі ларингоспазм), згодом – тетанія, симптоми «риб'ячого рота», «кінської стопи», ламкість нігтів, гіпокальціємічна катаракта, порушення пам'яті.

- ***Гіперкальціємія*** може бути при ацидозі, резорбції кістки за наявності метастазів тощо. *Прояви* – слабкість, стомлюваність, гіпотонія м'язів, спрага, випадіння зубів, лужна реакція сечі, порушення пам'яті, у важких варіантах – зміна особистості, ступор, кома. На ЕКГ – скорочення сегмента ST, інтервалу QT, шлуночкові аритмії. Можливі специфічні форми:

а) ниркова – із формуванням нефрокальцинозу та гідронефрозу, що може призводити до уремії.

б) вісцеропатична – із формуванням пептичних виразок дванадцятипалої кишки, шлунка.

Відкладення фосфату кальцію в органах (нирки, рогівка, судини, жовчний міхур) спостерігається у разі, якщо гіперкальціємія супроводжується нормальним чи підвищеним рівнем фосфату у сироватці крові.

Фосфор – формує мінеральний компонент кістки, входить до складу нуклеїнових кислот, фосфопротеїнів та фосфоліпідів, бере участь у метаболізмі білків, ліпідів та вуглеводів, утворенні макроергічних сполук, підтримці кислотно-основної рівноваги, необхідний для активації ряду ферментів та нормального функціонування нервів.

- ***Гіпофосфатемія*** може бути результатом неадекватного парентерального харчування або зниженої абсорбції фосфату із шлунково-кишкового тракту, його підвищених втрат через шлунково-кишковий тракт або нирки при блюванні, діареї, мальабсорбції, дефіциті вітаміну D, гіперпаратиреозі, використанні тіазидних діуретиків, гіпомагніємії. *Прояви* переважно пов'язані з дефіцитом макроергів – погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, дискоординація рухів, летаргія, гіпоксемія і гіпоксія через зниження вмісту 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах. Хронічна гіпофосфатемія призводить до *рахіту* та остеомаляції.

- ***Гіперфосфатемія*** найчастіше розвивається при гострій та хронічній нирковій недостатності, а також при підвищеному споживанні фосфату (при годуванні грудних дітей нерозбавленим коров'ячим молоком) або вітаміну D, гіпопаратиреозі та псевдогіпопаратиреозі. *Прояви* – пригнічення гідроксилювання в нирках 25-гідроксихолекальциферолу, порушення утворення кальцитріолу, розвиток метастатичних відкладень гідроксиапатиту – це викликає гіпокальціємію з відкладенням фосфату кальцію в тканинах.

Магній є кофактором або активатором більш ніж 300 ферментів, бере участь у трансмембранному транспорті іонів, впливає на енергетичний потенціал клітини. Взаємодіючи з кальцієм, магній впливає на проникність

мембран клітин та його електричні властивості, будучи регулятором механізму провідності нейронів і волокон міокарда.

- ***Гіпомагніємія*** має наступні прояви – оніміння та кругова парестезія, спазм м'язів, ларингоспазм, артеріальна гіпотензія, зниження міокардіальної скоротливості, дезорієнтація, епілептичні напади.

- ***Гіпермагніємія*** має наступні прояви – депресія ЦНС (гіпорефлексія), порушення функції міокарду, слабкість скелетної мускулатури.

Залізо виконує безліч функцій, переважно у складі білків. ***Залізодефіцит*** пов'язаний із порушенням функцій відповідних білків і призводить до залізодефіцитної анемії, ламкості нігтів, випадіння волосся, ангулярного стоматиту, м'язової слабкості, парестезії, спотворення смаку. ***Надлишок заліза*** може призводити до гемосидерозу (доброякісна форма перевантаження залізом, при якій воно накопичується в макрофагальних клітинах) та гемохроматозу, який може бути первинним і вторинним.

ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО БАЛАНСУ

Кислотно-лужна рівновага є суворим компонентом біохімічної сталості рідких середовищ організму. Основні параметри, що характеризують цю рівновагу:

- pH – негативний десятковий логарифм концентрації іонів водню в моль/л: pH = -Ig $[H^+]$ (конц.$^+$) = 7,0; відповідно: pH <7,0 – кисле середовище, pH = 7,0 – нейтральне середовище, pH >7,0 – лужне середовище. При зсуві pH на 0,1 одиниці спостерігаються порушення з боку дихальної, серцево-судинної системи; зсув на 0,3 одиниці призводить до коми; на 0,4 одиниці – до смерті (при значній тривалості).

Нормальні показники:

- pH крові 7,35-7,45.

- pH цереброспинальной рідини 7,4-7,5.

- pH соку підшлункової залози 7,8-8,4.
- pH печінкової жовчі 7,3-8,0.
- pH слини 5,8-7,8.
- pH шлункового соку 1,4-1,8.
- pH соку тонкої кишки 7,5-8,6, товстої – 8,0-9,0.

- pCO_2 (мм рт. ст.) – напруга вуглекислоти в крові; відображає функціональний стан системи дихання, змінюється при її патології та внаслідок компенсаторних реакцій при метаболічних зрушеннях (у нормі – 35-45 мм рт.ст. у артеріальній крові).
- AB (ммоль/л) - справжні бікарбонати крові;
- SB (ммоль/л) – стандартний бікарбонат;
- BP (ммоль/л) – буферні основи крові;
- BE (ммоль/л) – надлишок або нестача буферних основ (base excess).
- AP – аніонна різниця (співвідношення між концентрацією катіона натрію і сумою концентрацій аніонів хлориду та бікарбонату в плазмі).

Буферні системи складаються з двох або більше компонентів, один із яких є кислотою, інший – лугом. Буферні системи здатні зв'язати і нейтралізувати надлишок кислот і лугів:

- *Карбонатна* буферна система – головна буферна система організму, визначається постійністю співвідношення вугільної кислоти гідрокарбонату натрію (H_2CO_3 – $NaHCO_3$).

- *Фосфатна* буферна система діє за рахунок підтримання сталості співвідношень NaH_2PO_4 – Na_2HPO_4.

- *Білкова* буферна система – головний внутрішньоклітинний буфер, здатний проявляти свої властивості за рахунок амфотерності білків.

- *Гемоглобінова* буферна система забезпечує буферну ємність крові в зв'язку з тим, що оксигемоглобін є набагато сильнішою кислотою, ніж відновлений гемоглобін.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ

Ацидоз – зрушення КЛР у кислу сторону, обумовлене аномальним накопиченням кислот в організмі або втратою основ.

Ацидемія – зниження pH артеріальної крові нижче 7,40.

Алкалоз – зрушення КЛР у лужну сторону, обумовлене аномальним накопиченням бікарбонат-аніону в організмі або втратою кислот.

Алкалемія – підвищення pH артеріальної крові вище 7,40.

Ацидоз і алкалоз бувають:

- За етіологією:

- ***екзогенні*** (викликані отруєннями кислотою або лугом);
- ***ендогенні*** (пов'язані з порушеннями механізмів КЛР).

- За інтенсивністю зрушень КЛР:

Вид	*Ацидоз*	*Алкалоз*
Компенсований	7,40-7,35	7,40-7,45
Субкомпенсований	7,34-7,20	7,46-7,55
Декомпенсований	7,19-6,80	7,56-7,80

- За патогенезом:

- ***Газовий (дихальний)*** ацидоз/алкалоз – порушення КЛР через первинну зміну рівня парціального тиску CO_2 в артеріальній крові.
- ***Метаболічний (негазовий)*** ацидоз/алкалоз – порушення КЛР внаслідок первинних змін рівня нелетких кислот і основ.

Розлад КЛР	*pH*	*[H+]*	*Первинне порушення*	*Компенсаторна реакція*
Метаболічний ацидоз	зниження	підвищення	зниження $[HCO_3^-]$	зниження pCO_2
Метаболічний алкалоз	підвищення	зниження	підвищення $[HCO_3^-]$	підвищення pCO_2
Респіраторний ацидоз	зниження	підвищення	підвищення pCO_2	підвищення $[HCO_3^-]$
Респіраторний алкалоз	підвищення	зниження	зниження pCO_2	зниження $[HCO_3^-]$

АЦИДОЗ

Газовий (респіраторний) ацидоз – первинне збільшення вмісту в організмі вуглекислого газу. Виникає внаслідок гіповентиляції, що призводить до гіперкапнії, а, отже, і до збільшення концентрації іонів водню і зниження pH.

Причини – стани, що призводять до недостатнього виведення вуглекислого газу з організму:

- *захворювання органів дихальної системи* (пневмонія, бронхіт, емфізема, ларингоспазм, бронхоспазм, пневмоторакс, гідроторакс і гемоторакс, аспірація, асфіксія);

- *захворювання, пов'язані з пригніченням дихального центру ЦНС або з периферійними нервово-м'язовими розладами* (травми, набряки та пухлини головного мозку; отрути, що порушують центральну стимуляцію вентиляції; ліки – анестетики, седативні препарати, наркотики, алкоголь, міорелаксанти).

- *гемодинамічна недостатність*, що перешкоджає доставці CO_2 в легені.

Метаболічний (негазовий) ацидоз – порушення метаболізму, що призводять до накопичення нелетких кислот і речовин з кислими властивостями; розвивається внаслідок первинної гіпобікарбонатемії. Супроводжується гіперкаліємією, артеріальною гіпотензією, аритміями, олігурією, диханням Куссмауля. Можливі ***причини***:

- неадекватна тканинна оксигенація;
- ниркова недостатність;
- діабетичний кетоацидоз;
- хвороби печінки;
- збільшення фізичного навантаження;
- отруєння ціанідами;
- отруєння чадним газом.

Окремим різновидом розглядають ***лактат-ацидоз***, який поділяють на:

- *тип А* – обумовлений тканинною гіпоксією (шок, астматичний статус, емболія легеневої артерії, загострення хронічного обструктивного захворювання легень);
- *тип В* – не пов'язаний із тканинною гіпоксією (деякі метаболічні хвороби, ферментопатії, токсична дія деяких ліків).

АЛКАЛОЗ

Газовий (респіраторний) алкалоз характеризується збільшенням pH і гіпокапнією, що пов'язана зі збільшенням ефективної альвеолярної вентиляції, яка призводить до збільшеного виділення вуглекислого газу. Можливі ***причини***:

- ятрогенія (неправильно вибрані параметри штучної вентиляції легень);
- зниження атмосферного тиску;
- артеріальна гіпоксемія;
- пошкодження центральної нервової системи;
- хвороби печінки;
- вагітність;

- передозування саліцилатів.

Метаболічний (негазовий) алкалоз – підвищення pH крові зі збільшенням концентрації бікарбонату. Можливі ***причини*** можна розділити на дві групи:

- пов'язані з втратою іонів водню:

- втрата шлункового вмісту при блюванні, відсмоктуванні через зонд;
- втрата протонів нирками при дії деяких діуретиків;
- первинний і вторинний гіперальдостеронізм;

- пов'язані з надлишком надходження бікарбонату:

- надходження з їжею великої кількості лугу;
- призначення великих доз бікарбонату;
- масивні гемотрансфузії.

ЗМІШАНІ ФОРМИ ПОРУШЕНЬ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО БАЛАНСУ

Змішані форми порушень КЛР виникають при поєднанні двох і більше форм простих порушень КЛР. Комбінація двох видів однойменних порушень КЛР призводять до поглиблення наявних змін, а якщо одночасно розвиваються два протилежних порушення (ацидоз і алкалоз) – величину pH визначають переважні порушення.

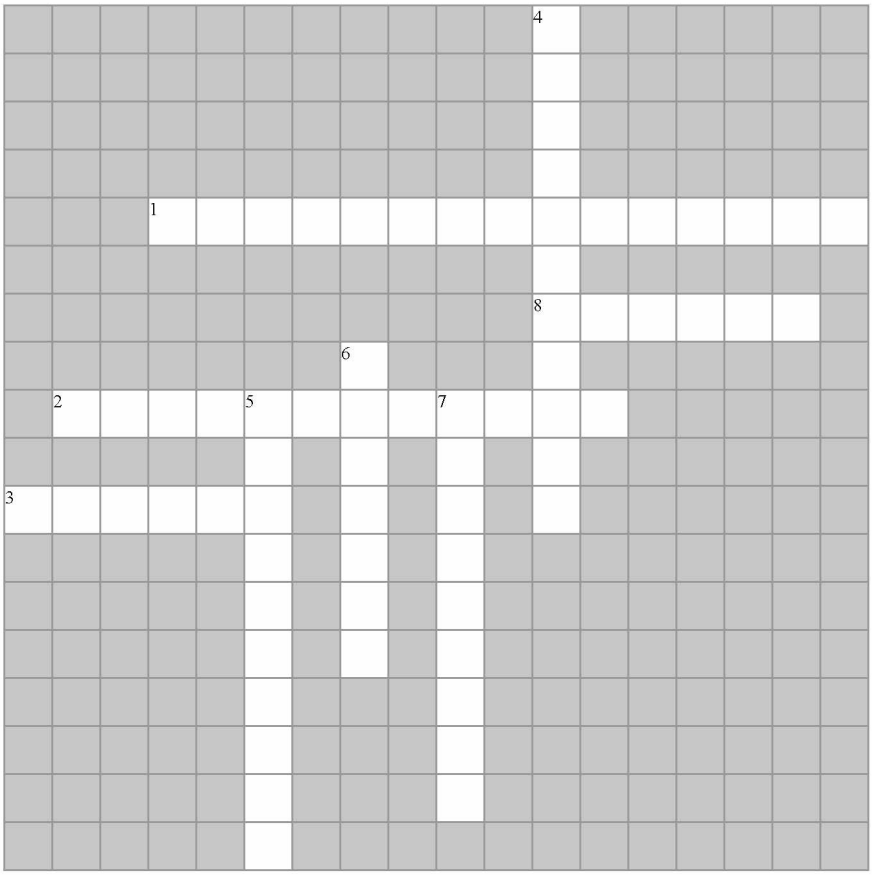
14.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Види гіпогідратацій та гіпергідратацій, механізми їх виникнення.
2. Визначення поняття «набряк» та патогенез набряків.
3. Причини та наслідки порушень мінерального обміну.
4. Буферні системи, їх значення та механізми функціонування.
5. Взаємозв`язок між порушеннями електролітного обміну і КЛР.
6. Класифікація порушень КЛР за патогенезом і ступенем компенсації.
7. Етіологія та патогенез різних форм порушення КЛР.

8. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Особливості порушень водно-електролітного обміну при інфекційних захворюваннях. Корекція та підтримання порушень кислотно-лужного балансу.

14.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

1. Порушення водного балансу, що виявляється у вигляді збільшення вмісту рідини в організмі.

2. За добовою потребою та вмістом в організмі, калій – це…

3. Типова форма порушення водного обміну, що проявляється накопиченням надлишку рідини в позасудинному просторі.

8. Зрушення КЛР у кислу сторону, обумовлене аномальним накопиченням кислот в організмі або втратою основ.

За вертикаллю:

4. Підвищення концентрації в крові вуглекислого газу.

5. Частина осмотичного тиску, що утворюється в біологічних рідинах білками – це … тиск.

6. Зрушення КЛР у лужну сторону, обумовлене аномальним накопиченням бікарбонат-аніону в організмі або втратою кислот.

7. Слизовий набряк.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Хворому з цирозом печінки разом з лікарськими препаратами довенно ввели 500,0 мл 5% розчину глюкози. Яке порушення водно-електролітного балансу може виникнути у хворого?

A. Ізоосмолярна гіпергідратація

B. Гіпоосмолярна гіпергідратація

C. Гіперосмолярна гіпергідратація

D. Гіпоосмолярна дегідратація

E. Гіперосмолярна дегідратація

2. При повному (з водою) аліментарному голодуванні розвинулись генералізовані набряки. Який із патогенетичних факторів у цьому випадку є провідним?

A. Зниження онкотичного тиску плазми крові

B. Зниження гідростатичного тиску міжклітинної рідини

C. Зниження осмотичного тиску плазми крові

D. Підвищення онкотичного тиску тканинної рідини

3. Чоловік 32 років, чотири роки страждає на хронічний гломерулонефрит, який супроводжується нефротичним синдромом. Відмічаються явні набряки на обличчі, ногах і руках. Який із перелічених механізмів найбільш характерний для розвитку набряку у чоловіка?

A. Зниження онкотичного тиску крові

B. Підвищення гідростатичного тиску крові у капілярах

C. Підвищення онкотичного тиску тканинної рідини

D. Утруднення лімфовідтоку

E. Підвищення проникливості капілярів

4. У хворого з діареєю спостерігається зменшення кількості води в позаклітинному просторі, збільшення її всередині клітин та зниження осмолярності крові. Як називають таке порушення?

A. Гіпоосмолярна гіпогідратація

B. Гіперосмолярна гіпогідратація

C. Осмолярна гіпогідратація

D. Гіпоосмолярна гіпергідратація

E. Гіперосмолярна гіпергідратація

5. У хворого, що страждає на важку форму порушення водно-сольового обміну, настала зупинка серця в діастолу. Який найбільш імовірний механізм зупинка серця у діастолі?

A. Гіперкаліємія

B. Гіпокаіємія

C. Гіпонатріємія

D. Гіпернатріємія

E. Дегідратація організма

6. Який механізм розвитку серцевого набряку?

A. Підвищення гідростатичного тиску в артеріолах

B. Підвищення онкотичного тиску плзми крові

C. Зниження осмотичного тиску плазми крові

D. Порушення лімфовідтоку

E. Підвищення гідростатичного тиску у венулах.

7. У хворої на ентерит, що супроводжувався значною діарією, спостерігається зменшення кількості води в позаклітинному просторі, збільшення її всередині клітин та зниження осмолярності крові. Як називається таке порушення водно-електролітного обміну?

A. Гіпоосмолярна гіпогідратація

B. Гіперосмолярна гіпогідратація

C. Осмолярна гіпогідратація

D. Гіпоосмолярна гіпергідратація

E. Гіперосмолярна гіпергідратація

8. У хворої на гіпофізарну форму нецукрового діабету розвинулось порушення водно-мінерального обміну (ВМО). Яка форма порушення ВМО має місце у даному випадку?

A. Гіпоосмолярна дегідратація

B. Гіперосмолярна дегідратація

C. Ізоосмолярна дегідратація

D. Гіпоосмолярна гіпергідратація

E. Гіперосмолярна гіпергідратація

9. При підйомі в гори у альпініста розвинулась ейфорія, яка замінилася головним болем, запамороченням, серцебиттям, задишкою, що перейшла в апное. Яке це порушення КЛР?

A. Негазовий алкалоз

B. Газовий ацидоз

C. Газовий алкалоз

D. Негазовий ацидоз

E. Видільний алкалоз

10. При цукровому діабеті внаслідок активації процесів окислення жирних кислот виникає кетоз. До яких порушень кислотно-лужної рівноваги може призвести надмірне накопичення кетонових тіл в крові?

A. Газовий алкалоз

B. Метаболічний ацидоз

C. Метаболічний алкалоз

D. Газовий ацидоз

11. У хворого виявлено порушення прохідності дихальних шляхів на рівні дрібних і середніх бронхів. Які зміни кислотно-основної рівноваги можуть розвинутись у пацієнта?

A. Респіраторний ацидоз

B. Респіраторний алкалоз

C. Метаболічний ацидоз

D. Метаболічний алкалоз

E. КОР не зміниться

12. У хворого струс головного мозку, що супроводжується повторним блюванням і задишкою. При обстеженні відзначено: pH – 7,62; p CO_2 – 40 мм.рт.ст. Яке порушення кислотно – основного стану є у хворого?

A. Газовий алкалоз

B. Негазовий ацидоз

C. Негазовий алкалоз

D. Газовий ацидоз

III. Підготовка до складання Модульної контрольної роботи №2 – повторення теоретичного матеріалу по темам практичних занять №12–14.

14.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

I. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

II. Проведення усного опитування по темам практичних занять №12–14 (модульна контрольна робота №2).

14.8. СТРУКТУРА МОДУЛЬНОЇ КОНТРОЛЬНОЇ РОБОТИ.

1. Дати відповідь на запитання з теми практичного заняття №12 ***(максимум – 3 бали)***.

2. Дати відповідь на запитання з теми практичного заняття №13 ***(максимум – 3 бали)***.

3. Дати відповідь на запитання з теми практичного заняття №14 ***(максимум – 3 бали)***.

4. Дати оцінку результатам перорального глюкозотолерантного тесту ***(максимум –***
1,5 балів).

5. Відповісти на бліц-опитування з визначення ком при цукровому діабеті ***(максимум – 1,5 балів).***

6. Відповісти на бліц-опитування зі спадкових форм порушення обміну амінокислот: хвороба – компрометований фермент – прояви ***(максимум – 1,5 балів).***

7. Відповісти на бліц-опитування з форм порушення КЛР: причини та прояви метаболічного/респіраторного ацидозу/алкалозу ***(максимум – 1,5 балів).***

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Дата складання МКР №2	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА МКР №2**	Підпис викладача

Практичне заняття	15	Узагальнення матеріалу та підсумкова модульна контрольна робота «Загальна нозологія. Типові патологічні процеси та порушення обміну речовин»

15.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Узагальнення вивченого матеріалу покликано посилити його запам'ятовування, що в подальшому допоможе використовувати ці знання в практиці.

15.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: основні поняття патологічної фізіології, патофізіологію типових патологічних процесів, патології метаболізму.

15.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Розуміти значення понять, що використовуються в патологічній фізіології.
- Визначати сутність вивчених патологічних процесів.
- Володіти практичними навичками використання вивченого матеріалу.

15.4. СТРУКТУРА МОДУЛЬНОЇ КОНТРОЛЬНОЇ РОБОТИ.

Складання 60 тестів протягом 40 хвилин відповідно до заздлегідь оприлюдненої загальної бази тестових завдань.

15.5. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА)

Повторення вивченого матеріалу практичних занять №1 – №14, опрацювання оприлюдненої бази тестових завдань.

15.6. АУДИТОРНА РОБОТА.

Проведення підсумкового модульного контролю – 60 тестових запитань (по 0,5 б. за кожну правильну відповідь).

Дата складання ПМКР	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ПМКР**	Підпис викладача

Практичне заняття	16	Порушення загального об'єму крові. Анемії: принципи класифікації, патогенез, клінічна та гематологічна характеристика

16.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Різноманітні відхилення у стані організму зазвичай призводять до змін у системі крові та навпаки. Саме тому аналіз гематологічних показників є обов'язковою умовою будь-якого обстеження. У той же час вивчення патофізіології червоної крові є вкрай актуальним, оскільки типові форми її патології дуже часто зустрічаються в клінічній практиці різних галузей медицини. Наприклад, на анемії страждає майже чверть усього населення планети. Зміни загального об'єму та фізико-хімічних властивостей плазми крові, як і патології еритроцитів, можуть становити серйозну загрозу здоров'ю та життю пацієнтів.

16.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію порушень загального об'єму крові, змін фізико-хімічних властивостей крові, а також патологій будови, функції та кількості еритроцитів.

16.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Наводити фактори ризику та умови виникнення типових порушень у системі крові.
- Характеризувати порушення загального об'єму крові, види крововтрат і кровотеч.
- Визначати види порушень фізико-хімічних властивостей крові.
- Визначати сутність анемій і еритроцитозів.
- Володіти класифікаціями анемій.
- Знати картину крові та основні прояви всіх форм анемій, їхній патогенез.
- Характеризувати відомі види еритроцитозів.

16.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Кров – це рідка тканина внутрішнього середовища організму мезенхімального походження, що циркулює кровоносними судинами та складається з плазми та формених елементів. Має захисну, дихальну, трофічну, екскреторну, регуляторну та гомеостатичну *функції*. **Система крові** також включає в себе органи кровотворення та кроворуйнування.

Види ***порушень системи крові***:

- зміни загального об'єму крові;
- зміни співвідношення плазми та формених елементів крові;
- порушення фізико-хімічних властивостей плазми крові;
- порушення в системі еритроцитів;
- порушення в системі лейкоцитів;
- порушення в системі гемостазу й антигемостазу.

ЗМІНИ ЗАГАЛЬНОГО ОБ'ЄМУ КРОВІ

Нормальний об'єм крові становить від 6% до 8% від маси тіла – це **нормоволемія**. Зміни загального об'єму крові представлені наступними станами:

- Гіперволемія – збільшення об'єму крові. Можливі ***прояви*** – збільшення серцевого викиду (результат компенсаторної гіперфункції серця) або його зменшення (внаслідок подальшої декомпенсації), збільшення артеріального тиску, збільшення в'язкості крові, розлади мікроциркуляції. ***Види***:

а) *олігоцитемічна гіперволемія* – зростання об'єму плазми крові при нормальній кількості формених елементів (переливання плазми крові, затримка води в організмі);

б) *нормоцитемічна гіперволемія* – пропорційне збільшення кількості формених елементів і рідкої частини плазми крові (відразу після гемотрансфузії, внаслідок виходу крові з депо при інтенсивному фізичному навантаженні);

в) *поліцитемічна гіперволемія* – збільшення об'єму крові зі зростанням питомої ваги формених елементів (хронічні гіпоксії).

- Гіповолемія – зменшення об'єму крові. Можливі ***прояви*** – порушення мікроциркуляції, підвищення в'язкості крові, агрегація формених елементів, дисемінований мікротромбоз і симптоми хвороби, що викликала гіповолемію. ***Види***:

а) *олігоцитемічна гіповолемія* – переважно за рахунок втрати формених елементів крові (апластична анемія);

б) *нормоцитемічна гіповолемія* – пропорційне зменшення кількості формених елементів та рідкої частини плазми крові (відразу після гострої крововтрати);

в) *поліцитемічна гіповолемія* – зменшення маси крові при відносному збільшенні питомої ваги формених елементів (великі опіки, блювання, проноси).

Крововтрата – стан, що розвивається при втраті організмом частини крові з формуванням патологічних і адаптивних реакцій. Можливі *причини*:

- порушення цілісності судин або серця при механічній дії, гнійному розплавленні, руйнування інвазуючою пухлиною, розривів при аневризмі судини чи інфаркті міокарду;

- підвищення проникності стінок судин (променева хвороба, лейкоз, деякі інфекції та гіповітамінози – передусім, цинга);

- зниження згортання крові.

Крововтрата може призводити до розвитку ***геморагічного шоку***, у основі якого лежить зниження венозного повернення до серця, яке веде до зменшення наповнення кров'ю шлуночків і падіння ударного об'єму. Це, у свою чергу, призводить до погіршення перфузії органів і тканин із розвитком гіпоксичного пошкодження клітин і прогресуючої декомпенсації систем органів.

Компенсація крововтрати відбувається за рахунок активізації різних механізмів за стадіями:

- *серцево-судинна компенсація* – вихід крові з депо, підвищення ударного об'єму, збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення тонусу артеріол, викид крові артеріовенозними шунтами;
- *гідремічна компенсація* – стимуляція секреції вазопресину через аферентацію з каротидних барорецепторів;
- *білкова компенсація* – активація протеосинтезу в печінці, у тому числі прокоагулянтів;
- *клітинна (кістково-мозкова) компенсація* – стимуляція проліферації гемопоетичних клітин через збільшення синтезу еритропоетину й інших регуляторів.

Кровотеча – крововтрата внаслідок виливу крові з судини. Вона буває:

I. За видом:

- ***зовнішня*** – вилив крові в зовнішнє середовище (безпосередньо або через природні отвори тіла);
- ***внутрішня*** (***крововилив)***, коли кров із судин потрапляє в порожнини тіла та тканини:

- *гематома* – кров замикається в тканині;

- *суфузія* – кров просочує тканини;

- *петехія* – точковий крововилив із капіляру;

- *екхімоз* – крововилив у шкіру або слизову оболонку діаметром більше 3 мм;

- *пурпура* – множинні петехії та екхімози;

- *гемоперикардіум, гемоперітонеум, гемоторакс, епістаксис, гемартроз, гематорахіс* тощо – крововиливи у відповідні порожнини.

II. За типом ураженої судини:

- ***артеріальна***;
- ***венозна***;
- ***капілярна***;

- ***паренхіматозна***;
- ***змішана***.

III. За обсягом крововтрати:

- ***доклінічна*** – до 500 мл (або *5-10% об'єму циркулюючої крові – ОЦК*), не загрожує життю, компенсується за рахунок транскапілярного переміщення позаклітинної рідини в судини (феномен гемодилюції);
- ***помірна*** – 500-1000 мл (або *10-20% ОЦК*), супроводжується розвитком компенсованого зворотного геморагічного шоку, призводить до централізації кровообігу зі спазмом прекапілярних сфінктерів і посткапілярних венул (як наслідок, із периферичного кровобігу «вимикається» мікроциркуляторне русло – розвивається гіпоксія);
- ***середньої тяжкості*** – 1000-1500 мл (або *20-30% ОЦК*), супроводжується вираженою гіпоксією з розвитком метаболічного ацидозу та декомпенсованого зворотного геморагічного шоку;
- ***тяжка*** – більше 1500 мл (або *більше 30% ОЦК*), є критичною та призводить до незворотного геморагічного шоку та смерті.

IV. За часом виникнення:

- ***первинна*** – внаслідок пошкодження судини в момент травми або відразу після ней;
- ***рання вторинна*** – виникає через декілька годин або діб після травми;
- ***пізня вторинна*** – виникає через 5 і більше діб після травми.

V. За механізмом порушення цілісності судини:

- ***внаслідок розриву судинної стінки;***
- ***внаслідок просочування компонентів крові*** через судинну стінку (підвищення судинної проникності);
- ***внаслідок роз'їдання стінки судини.***

ЗМІНИ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ

В'язкість крові являє собою силу взаємного тяжіння молекул, що визначається відносно води. У нормі в'язкість крові у 5 разів перевищує в'язкість води.

- Причини *збільшення* в'язкості крові – втрата плазми, збільшення кількості формених елементів крові і білків

- Причини *зменшення* в'язкості крові – різні причини гіпергідратації.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – це лабораторний маркер, що відображає співвідношення фракцій білків плазми крові. Референсні значення у чоловіків – 2-10 мм/год, у жінок – 2-15 мм/год.

- Причини *прискорення* ШОЕ:

а) фізіологічні – похилий вік, вагітність і післяпологовий період, менструація;

б) патологічні – запалення, парапротеїнемії, злоякісні пухлини, хвороби сполучної тканини й аутоімунні хвороби, амілоїдоз нирок, уремія, важкі інфекції, внутрішні кровотечі, гіперфібриногенемія, гіперхолестеринемія, інфаркт міокарду, переломи кісток, побічні дії деяких ліків (препарати естрогену, глюкокортикоїди).

- Причини *уповільнення* ШОЕ – еритремія та симптоматичний еритроцитоз, сфероцитоз, серпоподібно-клітинна анемія, гіпофібриногенемія.

Зміни **осмотичної резистентності** еритроцитів бувають при зрушеннях осмотичного тиску плазми, який визначається концентрацією іонів і молекул невеликої молекулярної маси, провідне значення мають катіони натрію.

- *Ізотонічний розчин* – такий, у якому концентрація іонів натрію дорівнює концентрації іонів натрію всередині еритроцитів (***0,9%***).

- *Гіпертонічний розчин* – такий, у якому концентрація іонів натрію перевищує 0,9%. Еритроцити в цьому розчині ***зморщуються*** (***плазмоліз***).

- *Гіпотонічний розчин* – такий, у якому концентрація іонів натрію менше 0,9%. Еритроцити в цьому розчині ***набухають***, згодом – ***розриваються*** (***гемоліз***).

Зміни **онкотичного тиску** крові пов'язані зі зрушенням вмісту в плазмі крові білків. У нормі онкотичний тиск крові становить 0,03-0,04 атм. Зниження онкотичного тиску (*гіпоонкія*) спостерігається при білковому дефіциті, а підвищення (*гіперонкія*) – при згущенні крові.

ЯКІСНІ ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТІВ

Регенеративні форми еритроцитів – це клітини ***фізіологічної регенерації***. До них відносяться *поліхроматофільні еритроцити* (такі, що забарвлюються як кислими, так і лужними барвниками) та *ретикулоцити* (у нормі їхня кількість становить 0,2-1%).

- ***Ретикулоцитоз*** – поява в периферичній крові у кількості вище за норму *незрілих* еритроцитів із залишками клітинного ядра, що мають дещо збільшений розмір (9-11 мкм). Є маркером інтенсифікації еритропоезу, у тому числі як компенсаторний механізм.

- ***Ретикулопенія*** – зменшення кількості ретикулоцитів нижче за норму. Спостерігається при дії іонізуючого випромінювання, гіпо- та апластичній анемії, B_{12}-дефіцитній анемії.

Ембріональні форми еритроцитів – це клітини ***патологічної регенерації.*** До них відносяться *мегалоцити* та *мегалобласти*. Утворюються при мегалобластичному типі кровотворення та в нормі не зустрічаються в периферичній крові.

Дегенеративні форми еритроцитів:

1. ***Зміна забарвлення еритроцитів*** **(анізохромія).** Нормально забарвлені еритроцити мають центральне просвітління та достатньо насичені

гемоглобіном (*нормохромні* еритроцити), відповідно, дегенеративними формами є:

- *гіпохромні* еритроцити;

- *гіперхромні* еритроцити;

- *анізохромні* еритроцити (мають різний ступінь забарвлення).

2. ***Зміна розміру еритроцитів*** **(анізоцитоз).** Нормальний діаметр – 7,2-7,5 мкм (*нормоцити*), відповідно, дегенеративними формами є:

- *мікроцити* (діаметр менше 6,7 мкм);

- *макроцити* (діаметр від 7,7 до 9,5 мкм);

- *мегалоцити* (діаметр більше 9,5 мкм).

3. ***Діагностично значуща зміна форми еритроцитів*** **(пойкілоцитоз).** Нормальна форма еритроцита – двояковогнутий диск, відповідно, дегенеративними формами є:

- *анулоцити* – кільцевидні еритроцити (при гіпохромних анеміях);

- *дрепаноцити* – серповидні еритроцити (при серпоподібно-клітинній анемії);

- *мікросфероцити* – не здатні змінювати свою форму в мікроциркуляторному руслі (при хворобі Мінковського-Шоффара);

- *шизоцити* (*шистоцити*) – фрагментовані еритроцити: каскоподібні, трикутної форми тощо (при гемолітичних анеміях);

- *ехіноцити* – мають голкоподібні вирости (при алкалозі, деяких злоякісних пухлинах, дефіциті піруваткінази);

- *кодоцити* – мішенеподібні еритроцити з центральним розташуванням гемоглобіну (при таласемії);

- *стоматоцити* – еритроцити з розташування гемоглобіну в вигляді ротової щілини та збільшеним об’ємом (при вродженому стоматоцитозі, ацидозі);

- *ксероцити* – подібні до стоматоцитів, але мають більш щільну цитоплазму (при втраті води та натрію);

- *акантоцити* – мають зубчасту форму (при дисліпідеміях, гіповітамінозі Е);

- *дакріоцити* – краплевидні клітини (при апластичних анеміях, таласемії);

- *еліпсоцити* – мають еліпсоподібну форму (при спадковому еліпсоцитозі);

- *дегмацити* – напівкруглі клітини з відсутністю одного краю, ніби «надкушені» (при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, індукованому оксилювачами чи ліками гемолізі).

Патологічні включення еритроцитів:

- ***тільця Жоллі*** та ***кільця Кебота*** – залишки клітинного ядра (при мегалобластних анеміях, деяких гемолітичних анеміях, станах після спленектомії);

- ***тільця Паппенгейма*** – гранули Fe^{3+} (при деяких гемолітичних анеміях);

- ***базофільна пунктація*** (при таласемії, мегалобластичних анеміях).

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМІЙ

Анемія – це стан, що характеризується зменшенням вмісту гемоглобіну та/або еритроцитів у одиниці об'єму крові. Критерієм для чоловіків є рівень гемоглобіну *нижче 130 г/л*, для жінок – *нижче 115 г/л.*

1. Анемії **за походженням** поділяють на:

- Анемії, пов'язані з крововтратою – ***постгеморагічні***:

- *гостра постгеморагічна* анемія;

- *хронічна постгеморагічна* анемія.

- Анемії, пов'язані з порушенням кровотворення – ***дисеритропоетичні***:

- анемії, пов'язані з порушенням синтезу гемоглобіну:

а) *залізодефіцитна* анемія;

б) *сидероахрестична* (*залізонасичена*) анемія;

- анемії, пов'язані з порушенням синтезу нуклеїнових кислот (мегалобластні);

а) *B_{12}-дефіцитна* анемія;

б) *фолієводефіцитна* анемія;

- анемії, пов'язані з пригніченням проліферації клітин кісткового мозку:

а) *гіпопластична* анемія;

б) *апластична* анемія.

- Анемії, пов'язані з підвищеним кроворуйнуванням – ***гемолітичні***:

- спадкові:

а) *еритроцитопатії (мембранопатії)*: спадковий мікросфероцитоз, овалоцитоз;

б) *ферментопатії*: при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази;

в) *гемоглобінопатії*: таласемія, серповидноклітинна анемія;

- набуті:

а) *імунні* (ізо-, транс-, гетеро-, аутоімунні анемії);

б) *токсичні* (при отруєнні гемолітичною отрутою, солями важких металів тощо);

в) при *механічному пошкодженні еритроцитів* (маршева гемоглобінурія);

г) *пароксизмальна нічна гемоглобінурія*;

д) *інші* форми гемолізу (при малярії, дефіциті α-токоферолу).

2. Анемії за **зниженням рівня гемоглобіну** поділяють на ступені тяжкості:

- *легка* – 91-110 г/л,
- *середня* – 71-90 г/л,
- *важка* – 51-70 г/л,
- *вкрай важка* – нижче за 50 г/л.

3. Анемії за **величиною кольорового показника** (КП) поділяють на:

- *нормохромні*: КП від 0,85 до 1,05;
- *гіпохромні*: КП < 0,85;

- *гіперхромні*: КП > 1,05.

4. Анемії за **регенераторною здатністю кісткового мозку**:

- *арегенераторні*: ретикулоцити від 0% до 0,1%;
- *гіпорегенераторні*: ретикулоцити від 0,1% до 0,7%;
- *норморегенераторні*: ретикулоцити від 0,8% до 2,0%;
- *гіперрегенераторні*: ретикулоцити > 2%.

5. Анемії за **розмірами еритроцитів** поділяють на:

- *мікроцитарні*: діаметр < 6,68 мкм;
- *нормоцитарні*: діаметр від 6,68 до 7,79 мкм;
- *макроцитарні*: діаметр від 7,8 до 9 мкм;
- *мегалобластні*: діаметр > 9 мкм.

Картину крові різних видів анемій характеризують комбінації останніх трьох критеріїв.

Провідні патофізіологічні зрушення при будь-якій анемії – це ***гіпоксія та метаболічні розлади***. Інші синдроми є специфічними для різних груп анемій, у той час як анемічний синдром спостерігається при анемії будь-якого походження.

Так, **прояви циркуляторно-гіпоксичного (анемічного) синдрому** включають у
себе:

- слабкість;
- мушки перед очима;
- запаморочення та непритомність;
- головний біль;
- шум у вухах;

- задишку;

- блідість шкіри та видимих слизових оболонок;

- кардіалгію;

- систолічний функціональний «анемічний» шум при аускультації серця.

ПОСТГЕМОРАГІЧНІ АНЕМІЇ

Гостра постгеморагічна анемія – анемія після гострої одноразової крововтрати від 5 мл/кг маси тіла.

Картина крові змінюється відповідно до фаз компенсації:

- у серцево-судинній стадії картина червоної крові не змінюється, проте наявний незначний тромбоцитоз і лейкоцитоз зі зсувом вліво;

- у гідремічній і білковій стадіях показники червоної крові поступово знижуються, але зберігається нормохромія;

- у кістковомозковій стадії КП послідовно знижується, спостерігається ретикулоцитоз, анізоцитоз, мікроцитоз, поодинокі нормобласти.

Хронічна постгеморагічна анемія – анемія при постійних повторних крововтратах, що перевищують здатність організму компенсувати втрачені об'єми крові. ***Етіологія*** – виразкова хвороба, злоякісні пухлини, метрорагії, менорагії.

Картина крові – гіпохромна гіпорегенераторна анемія з анізоцитозом (інколи – пойкілоцитоз). Саме зниження ретикулоцитів відрізняє гемограму хронічної постгеморагічної анемії від гострої.

ДИСЕРИТРОПОЕТИЧНІ АНЕМІЇ

Залізодефіцитна анемія – це анемія, зумовлена дефіцитом заліза в сироватці крові та кістковому мозку, що призводить до порушення утворення гемоглобіну й еритроцитів. Добова потреба організму в залізі для синтезу гемоглобіну становить 10-12 мг для чоловіків та 18-20 мг для жінок. Є

найпоширенішою з усіх анемій, найчастіше спостерігається в жінок (особливо під час вагітності). Можливі ***причини***:

- підвищення потреби в залізі (вагітність, годування груддю, зростання організму в підлітковому віці);

- порушення всмоктування заліза (хронічні ентерити, резекція тонкої кишки);

- порушення транспорту заліза;

- перерозподіл заліза в організмі (інфекції, злоякісні пухлини);

- хронічні рецидивні кровотечі – шлунково-кишкові, маткові, ниркові, легеневі, носові тощо.

Синдроми, що складають цей вид анемії:

- *циркуляторно-гіпоксичний (анемічний)*;
- *сидеропенічний*:

  - спотворення смаку та нюху, бажання їсти крейду або сире м'ясо, нюхати бензин;

  - атрофічний глосит, ангулярний стоматит («заїди»), атрофічний гастрит («сидеропенічна дисфагія»);

  - трофічні зміни нігтів (ламкість, поперечна смугастість, койлоніхія);

  - трофічні зміни волосся (вони ламкі та стають схильними до випадіння);

  - зниження пам'яті;

  - блакитний відтінок склер;

  - сухість шкіри;

  - м'язова слабкість.

- наслідки *метаболічних змін* – тахікардія, субфебрилітет, вторинна кардіоміопатія, негативні зубці Т на електрокардіограмі (ЕКГ).

Картина крові:

- гіпохромна гіпорегенераторна мікроцитарна анемія;

- анізоцитоз, пойкілоцитоз – багато *анулоцитів*;

- зниження вмісту феритину (норма – 10-120 мкг/л для жінок і 20-250 мкг/л для чоловіків);

- зниження рівня заліза сироватки крові (норма – 12-30 мкмоль/л);

- можливе підвищення загальної та латентної залізозв'язувальної здатності сироватки крові (норма: ЗЗЗС – 45-77 мкмоль/л, ЛЗЗС – 20-62 мкмоль/л).

IRIDA (залізодефіцитна залізорефрактерна анемія) – це аутосомно-рецесивна хвороба, за якої дефіцит заліза не може бути компенсований пероральними препаратами заліза (частковий ефект мають парентеральні форми препаратів). ***Причиною*** є мутація гена, що кодує трансмембранну серинову протеазу 6, що веде до гіперпродукції *гепсидину*, який пригнічує всмоктування заліза в кишечнику, рециркуляцію та вивільнення заліза із тканинних депо.

Сидероахрестичні (залізонасичені) анемії – це гіпохромні анемії за достатньої (зазвичай збільшеної) кількості заліза у сироватці крові через порушення його включення до гему (тому вони теж рефрактерні до лікування препаратами заліза):

а) ***вроджені*** – дефект генів, відповідальних за синтез ферментів порфіринового обміну (наприклад, декарбоксилази копропорфіриногену), що спадкується Х-зчеплено рецесивно;

б) ***набуті:***

- *сатурнізм – отруєння свинцем*, що призводить до блокади сульфгідрильних груп ферментів порфіринового обміну та до руйнації еритроцитів через накопичення в них свинцю (інші ознаки – чорна облямівка на яснах, поліневрити, енцефаліти, «свинцева» коліка, токсичний гепатит);

- *дефіцит* активної форми *вітаміну* B_6.

Картина крові:

- гіпохромна нормо- або гіперрегенераторна анемія;

- анізоцитоз, пойкілоцитоз, базофільна пунктація еритроцитів;

- підвищений або нормальний вміст заліза сироватки крові.

Характерні явища ***вторинного гемохроматозу*** через відкладення надлишку заліза в тканинах печінки, надниркових залоз, серця, підшлункової залози тощо.

Мегалобластичні анемії – анемії внаслідок порушення проліферації та дозрівання еритрокаріоцитів, що супроводжується появою в кістковому мозку великої кількості їхніх попередників.

У основі ***патогенезу*** лежить порушення синтезу нуклеїнових кислот через дефіцит вітаміну B_{12} або фолієвої кислоти. При такому дефіциті компрометуються, передусім, клітини з високою швидкістю оновлення – клітини кісткового мозку й епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Диференціювання клітин еритроїдного ряду відбувається мляво, але цитоплазма розвивається нормально. Як наслідок, утворюються клітини дуже великих розмірів – *мегалобласти*.

Виділяють три поширених варіанти мегалобластичних анемій:

I. **B_{12}-дефіцитна анемія** – пов'язана переважно з дефіцитом вітаміну B_{12} (кобальт-вмісний вітамін – кобаламін). Можливі ***причини***:

- недостатнє потрапляння вітаміну B_{12} до організму (вегетаріанська дієта);
- підвищення витрат вітаміну B_{12} (вагітність, *дифілоботріоз* – паразитарна інвазія стьожковцем широким);
- порушення виділення гастромукопротеїну (внутрішнього фактору Кастла):
  - гастрит типу А (*перніціозна анемія* – хвороба Аддісона-Бірмера, протікає злоякісно),
  - антитіла до внутрішнього фактору Кастла,
  - резекція шлунку,
  - синдром Золінгера-Елісона;
- порушення всмоктування вітаміну B_{12} (резекції відділів тонкої кишки, хвороба Крона, целіакія й інші ентеропатії);
- порушення транспорту та депонування вітаміну B_{12} (хронічні гепатити, цироз печінки, дефіцит транскобаламіну II).

Клінічні прояви:

- *циркуляторно-гіпоксичний (анемічний) синдром*;

- *фунікулярний мієлоз* – дисметаболічна губкоподібна дегенерація задніх та бічних канатиків спинного мозку (прояви – порушення шкірної та вібраційної чутливості, м'язово-суглобового почуття, пригнічення рефлексів, парестезії, оніміння кінцівок, неусталена хода, можливі парези та паралічі);

- *психо-неврологічні розлади* – дратливість, порушення виконання арифметичних завдань;

- *ураження ШКТ* – атрофічний глосит Хантера (***«лакований» язик***, біль і пощипування кінчика язика, спотворення смаку), атрофічний гастрит із ахілією, диспепсія, зниження апетиту, відмова від м'ясної їжі;

- можливий *геморагічний діатез.*

Картина крові:

- гіперхромна макроцитарна гіпо- або норморегенераторна анемія;

- наявні мегалоцити;

- полісегментація нейтрофілів;

- анізоцитоз, пойкілоцитоз, включення в еритроцитах (тільця Жоллі, кільця Кебота, зернистість Гейнца);

- помірна лейкопенія та тромбоцитопенія;

- «мегалобластний» кістковий мозок (синій при фарбуванні за Романовським-Гімзою).

II. **Фолієводефіцитна анемія –** пов'язана переважно з дефіцитом фолієвої кислоти. Можливі ***причини***:

- недостатнє потрапляння фолієвої кислоти до організму (голодування);
- підвищення витрат фолієвої кислоти організмом (вагітність, період лактації, гемодіаліз);
- гастрит типу В, С;
- порушення всмоктування фолієвої кислоти (резекції відділів тонкої кишки, целіакія й інші ентеропатії);
- алкоголізм (NB!);

- хронічні хвороби печінки та підшлункової залози;
- побічні дії деяких ліків (протисудомні препарати, антиметаболіти).

Клінічні прояви подібна до B_{12}-дефіцитної анемії, але не характерні атрофічний гастрит із ахілією, фунікулярний мієлоз і геморагічний діатез. Частіше зустрічається в алкоголіків і хворих на епілепсію (через використання протисудомних препаратів), а вік пацієнтів більш молодий, ніж при B_{12}-дефіцитій анемії.

Картина крові подібна до B_{12}-дефіцитої анемії.

III. **B_{12}-рефрактерна анемія** – стійка до лікування препаратами ціанокобаламіну. ***Причини*** – дія речовин, що порушують утворення азотистих основ (наприклад, при лікуванні метотрексатом).

Гіпопластичні й апластичні анемії – це хвороби системи крові, що характеризуються депресією кровотворення з розвитком панцитопенії. У основі ***патогенезу*** лежить пошкодження олігопотентних стовбурових клітин внаслідок генетичних, токсичних або імунних порушень. Відомі ***клінічні форми***:

- *ідіопатична* форма;
- *спадкові* форми (анемія Фанконі, хвороба Ерліха);
- *набуті* форми:

- аутоімунні – при вагітності, хронічних гепатитах В і С;

- мієлотоксичні – при впливі токсинів (бензол, фунгіциди, інсектициди), деяких ліків (***сульфаніламіди***, цитостатики, лемоміцетин), іонізуючої радіації, при деяких інфекційних хворобах (гепатити, туберкульоз, інфекційний мононуклеоз, ВІЛ-інфекція).

Клінічні прояви:

- анемічний синдром;

- геморагічний діатез внаслідок тромбоцитопенії – петехії, синці, кровотечі;

- наслідки нейтропенії – приєднання інфекційно-запальних та гнійно-некротичних процесів;

- відсутність ознак екстрамедулярного кровотворення;

- спустошення кісткового мозку та заміщення його жировою тканиною;

- при вроджених апластичних анеміях: дефекти репарації, аномалії розвитку променевої кістки та великих пальців кистей, вади розвитку сечостатевого апарату.

Картина крові:

- нормохромна гіпо- або арегенераторна нормо- або макроцитарна анемія, анізоцитоз;

- тромбоцитопенія, лейкопенія, збільшення ШОЕ;

- зменшення кількості клітин усіх паростків кровотворення в мієлограмі, бластів менше 1%.

ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ

У основі гемолітичних анемій лежить ***гемоліз*** – підвищене руйнування еритроцитів. Він буває:

а) *внутрішньосудинним* – при механічному пошкодженні еритроцитів, у тому числі аутоімунному;

б) *позасудинним (внутрішньоклітинним)* – викликаний дефектом будови еритроцитів.

Клінічно виявити гемоліз можна по одночасній наявності 4 або більше *ознак* із переліку:

- збільшення білірубіну за рахунок вільного (некон'югованого);

- збільшення заліза сироватки крові (виняток – хвороба Маркіафави-Мікелі);

- ретикулоцитоз більше 5%;

- збільшення активності лактатдегідрогенази;

- нормобластоз у мієлограмі;

- скорочення тривалості життя еритроцитів, виявлене радіоізотопними методами.

Гемолітичні анемії представлені гетерогенною групою хвороб:

I. Спадкові гемолітичні анемії

А) Мембранопатії

Спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінковського-Шоффара) пов'язаний із дефіцитом примембранних білків цитоскелета еритроциту (***спектрину***, анкірину, білка смуги 3). При цьому відбувається підвищення проникності мембрани еритроциту для натрію, що призводить до проникнення цих іонів і води до клітини. Еритроцити набувають *сферичної форми*, що порушує їхню здатність деформуватися у вузьких ділянках кровотоку – у тому числі при переході з міжсинусових просторів селезінки до синусів. Саме тут еритроцити пошкоджуються та *руйнуються макрофагами селезінки* (позасудинний гемоліз).

Клінічні прояви:

- анемічний синдром;
- гемолітична жовтяниця;
- гепато-, спленомегалія;
- періодичні апластичні та гемолітичні кризи (провокуються інфекціями, передусім, парвовірусом);
- деформації скелету – «*баштовий череп*», «*готичне піднебіння*», деформація щелеп, полідактилія);
- мікрофтальмія.

Картина крові:

- нормохромна мікросфероцитарна гіперрегенераторна анемія;
- можлива тромбоцитопенія (наслідок гіперспленізму);
- зниження осмотичної резистентності еритроцитів.

Б) Ферментопатії

Анемія внаслідок дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – ферменту, що впливає на глутатіон-редуктазу та глутатіон-пероксидазу, які захищають еритроцити від ушкодження при окисненні. Відповідно, при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази цей захисний механізм втрачається, що призводить до руйнування еритроцитів селезінкою. *Гемолітичні кризи* при цьому можуть спровокувати:

- лікування сульфаніламідами, нітрофуранами, вікасолом, амфотеріцином, невіграмоном, деякими протитуберкульозними препаратами;
- вживання в їжу кінських бобів з розвитком фавізму;
- ниркова недостатність;
- ускладнення цукрового діабету.

Клінічні прояви гемолітичного кризу:

- гемоглобінурія, потемніння сечі;
- гепато-, спленомегалія;
- гарячка;
- гемолітична жовтяниця;
- гіпотонія.

Картина крові:

- нормохромна гіперрегенераторна анемія;
- наявність тілець Гейнца в еритроцитах (нерозчинені ланцюги глобіну);
- лейкоцитоз зі зсувом вліво;
- метгемоглобінемія, гаптоглобінемія.

В) Гемоглобінопатії:

1. **Серпоподібно-клітинна анемія** (є *аномалією* синтезу глобіну) – визначається наявністю серпоподібних еритроцитів, у яких нормальний HbA заміщений аномальним ***HbS*** через порушення структури ланцюгів гемоглобіну: у шостому положенні β-ланцюга гемоглобіну ***глутамінова кислота замінена на валін***. HbS має нижчу розчинність, тому він утворює в еритроциті своєрідний «гель», кристали якого мають форму серпа. Такі

змінені еритроцити підвищують в'язкість крові й уповільнюють швидкість кровотоку в мікроциркуляторному руслі, що призводить до гіпоксії та формування мікротромбів.

Клінічні прояви (при гомозиготній формі проявляються невдовзі після народження, при гетерозиготній – внаслідок провокуючих факторів):

- анемічний синдром;
- гемолітична жовтяниця;
- інфантилізм, гіпогонадизм;
- гепато-, спленомегалія;
- «баштовий череп», остеопороз, схильність до переломів кісток;
- розширення медулярних порожнин внаслідок еритроїдної гіперплазії, що призводить до викривлення хребта;
- гемолітичні кризи;
- вазооклюзійні (тромботичні) кризи;
- апластичні кризи;
- секвестраційні кризи.

Картина крові:

- нормохромна гіперрегенераторна анемія;
- серпоподібні еритроцити в периферичній крові;
- лейкоцитоз, тромбоцитоз;
- гіперплазія кісткового мозку за рахунок еритроїдного паростка.

2. **Таласемії** (є *дефіцитом* синтезу глобіну) – анемії внаслідок порушення синтезу одного з ланцюгів гемоглобіну, внаслідок чого знижується синтез HbA, а згодом виникає гемоліз (підвищений лізис еритрокаріоцитів у кістковому мозку, а також ретикулоцитів і еритроцитів у селезінці).

Тип компрометованого ланцюга визначає варіант хвороби:

- при *α-таласемії* порушений синтез α-ланцюга, у результаті чого утворюється HbH (у залежності від кількості HbH у еритроцитах виділяють thalassemia major, thalassemia intermedia, thalassemia minor, thalassemia minima);

- при *β-таласемії* порушений синтез β-ланцюга (цей варіант буває найчастіше), може бути двох форм – велика та мала таласемія;

- при *γ-таласемії* порушений синтез γ-ланцюга;

- при δ-*таласемії* порушений синтез δ-ланцюга.

Тяжкість перебігу хвороби зумовлює не лише належність до цих варіантів, а й гомо- чи гетерозиготність таласемії. Гетерозиготна форма протікає легше, у той час як, для ***клінічних проявів*** гомозиготної форми (*хвороба Кулі*) характерні:

- анемічний синдром;

- гемолітична жовтяниця, жовтушність шкіри та слизових оболонок;

- гепатоспленомегалія;

- гемохроматоз;

- зміни скелету внаслідок гіперплазії кісткового мозку (чотирикутний череп, звуження очних щілин).

Картина крові:

- гіпохромна мікроцитарна гіперрегенераторна анемія;

- базофільна пунктація еритроцитів, тільця Жолі;

- ***мішеневодібні еритроцити*** – нестабільний гемоглобін преципітує в еритроциті у вигляді «тілець включення», надаючи їм форму мішеней;

- збільшення осмотичної резистентності еритроцитів.

II. Набуті гемолітичні анемії

А) І м у н н і

При них гемоліз зумовлений пошкодженням еритроцитів антитілами. Такі гемолітичні анемії бувають:

- ***ізоімунними*** (антитіла потрапляють в організм ззовні – при гемотрансфузіях);
- ***трансімунними*** (внутрішньоутробно від матері до плода, що може зумовлювати **гемолітичну хворобу новонароджених** у вигляді резус-конфлікту або АВ0-конфлікту);

- ***гетероімунними*** (вироблення антитіл проти невластивого антигену, фіксованого на поверхні еритроциту – вірус, бактерія, лікарська речовина тощо);
- ***аутоімунними*** (антитіла виробляються проти незміненого антигену еритроцита), які бувають *ідіопатичними* та симптоматичними (на фоні інших хвороб – аутоімунного тиреоїдиту, хронічного лімфолейкозу, СНІДу тощо).

Також ця група анемій поділяється на:

- імунні гемолітичні анемії з ***тепловими гемолізинами***;
- імунні гемолітичні анемії з ***двофазними холодовими гемолізинами***;
- імунні гемолітичні анемії з ***неповними тепловими аглютинінами***;
- імунні гемолітичні анемії з ***повними холодовими аглютинінами***.

Клінічні прояви:

- анемічний синдром;
- гемолітична жовтяниця;
- гепатоспленомегалія;
- позитивна проба Кумбса.

Картина крові:

- нормохромна гіперрегенераторна нормоцитарна анемія;
- іноді можливі анізоцитоз, пойкілоцитоз;
- збільшення ШОЕ.

Б) Неімунні

При них гемоліз не зумовлений дією антитіл. Можливі причини:

- **токсичні** – інфекції (малярія), дія лікарських речовин (нітрофурани);
- **механічні** – пошкодження еритроцитів при мікроангіопатіях або протезуванні клапанів серця, а також «маршева» гемолітична анемія.

Також до цієї групи відноситься **хвороба Маркіафави-Мікелі (пароксизмальна нічна гемоглобінурія)** – набута гемолітична анемія, пов'язана з дефектом мембрани еритроцитів, що зумовлює їхнє руйнування при ацидозі.

Клінічні прояви:

- анемічний синдром;

- гемоглобінурія, яка спостерігається переважно вночі через певне зниження pH крові під час сну (супроводжується болем у попереку, ознобом);

- гемолітична жовтяниця;

- тромботичні ускладнення.

Картина крові:

- нормохромна (згодом – гіпохромна) гіперрегенераторна анемія;

- зменшення рівня заліза сироватки крові;

- підвищення вільного гемоглобіну та комплементу.

ЕРИТРОЦИТОЗИ

Еритроцитоз (поліглобулія) – це збільшення кількості еритроцитів більше $6 \cdot 10^{12}$/л при концентрації гемоглобіну більше 170 г/л. Він буває:

1. ***Абсолютний:***

- *Первинний* – спричинений безпосередньо патологією кровотворних клітин. Прикладом є ***хвороба Вакеза-Ослера (еритремія, справжня поліцитемія)*** – наслідок пухлини системи крові, у основі якої лежить ураження клітини-попередниці мієлопоезу, що призводить до патологічної проліферації з накопиченням пухлинного субстрату у вигляді зрілих еритроцитів. Підвищена функція кровотворних органів веде до *збільшення ОЦК більше 36 мл/кг маси тіла*, підвищення в'язкості крові та гематокриту, перенаповнення кров'ю внутрішніх органів. Характерним симптомом є *сильний свербіж шкіри після контакту з водою*. Також характерні головний біль, гепатоспленомегалія, гіперемія шкіри та слизових оболонок, різке підвищення артеріального тиску, а також тромбози та кровотечі, оскільки ця хвороба характеризується *трьохростковою гіперплазією* – еритроцитоз, тромбоцитоз та лейкоцитоз (*полі*цитемія при функціональній неповноцінності

цих клітин). Еритремію від інших еритроцитозів відрізняє підвищення вмісту лужної фосфатази в нейтрофілах.

- *Вторинний* – спричинений збільшенням продукції еритроцитів незміненими (нормальними) кровотворними клітинами внаслідок збільшення секреції еритропоетину (гірська хвороба, гіпоксія, хронічне обструктивне захворювання легень, синдром Хаммена-Річа, вади серця, отруєння угарним газом, дія надлишку тестостерону, еритропоетин-продукуючі пухлини головного мозку, нирки, печінки тощо).

2. ***Відносний*** – підвищення концентрації еритроцитів при нормальній їх кількості через втрату плазми крові (опікова хвороба, діарея, блювання, дія діуретиків).

16.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про систему крові та групи порушень системи крові.

2. Зміни загального об'єму крові. Гіповолемії та гіперволемії, їхні види.

3. Крововтрати – етіопатогенез, патологічні та пристосувально-компенсаторні процеси. Прояви та наслідки крововтрати. Види кровотеч.

4. Види фізико-хімічних порушень системи крові. Причини змін в'язкості крові, ШОЕ, осмотичної резистентності й онкотичного тиску. Гіпо-, гіпер- і ізотонічні розчини.

5. Патологічні, дегенеративні та регенеративні форми еритроцитів.

6. Еритроцитоз: визначення поняття, види (абсолютної, відносної; первинний, вторинний), етіологія, патогенез.

7. Анемії: визначення поняття, клінічні та гематологічні прояви, усі принципи класифікацій.

8. Етіологія, патогенез, гематологічна характеристика постгеморагічних анемій.

9. Етіологічна класифікація (спадкові та набуті) гемолітичних анемій. Характеристика причин набутих гемолітичних анемій. Поняття та критерії гемолізу.

10. Загальна характеристика дисеритропоетичних анемій. Етіологія, патогенез, зміни периферичної крові при залізодефіцитних анеміях. Мегалобластичні анемії. Апластичні, гіпопластичні анемії.

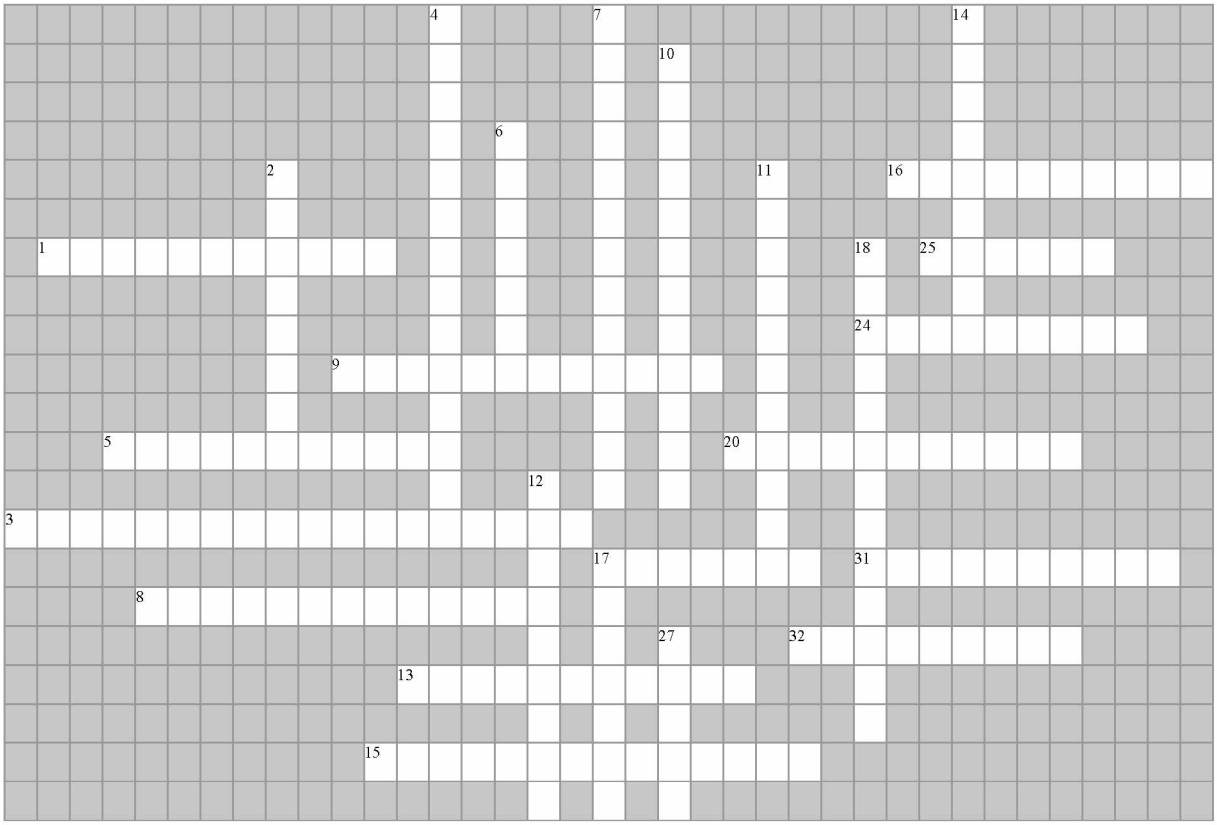
11. Картина крові різних видів анемій. Інтерпретація гемограм.

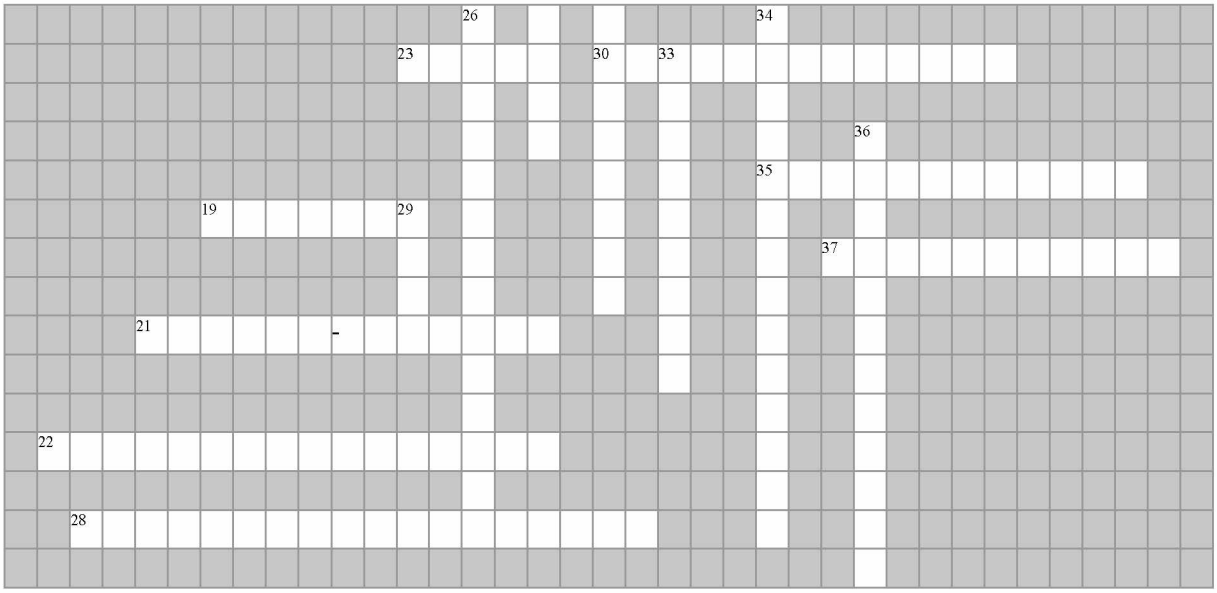
12. Підходи до патогенетичної терапії змін загального об'єму крові та патології еритроцитів. Профілактика анемій.

13. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Особливості переливання крові. Гемотрансфузійні реакції: механізми розвитку та засоби профілактики.

16.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:





За горизонталлю:

1. Зменшення об'єму крові.

3. Анемії, що пов'язані з порушенням кровотворення, відносяться до…

5. Назва серповидних еритроцитів.

8. Еритроцити, що зустрічаються при таласемії (синонім кодоцитів).

9. Шок, що виникає в результаті масивної крововтрати і що виражається різкою невідповідністю між ОЦК і об'ємом циркуляторного русла зі зниженням серцевого викиду, тканинної перфузії та розвитком поліорганної недостатності.

13. Стан, що розвивається при втраті організмом частини крові з формуванням патологічних і адаптивних реакцій.

15. Складовою якого синдрому є блакитний відтінок склер, трофічні зміни нігтів, випадіння волосся, спотворення смаку та нюху, що об'єднані спільним патогенезом (зниження заліза сироватки крові)?

16. Стан, за якого кров із судин потрапляє в порожнини тіла та тканини.

17. Точковий крововилив із капіляру.

19. Що відбудеться з еритроцитами в гіпотонічному розчині?

20. Яким є функціональний анемічний шум відповідно до фази серцевого циклу?

21. Яка хвороба є первинним абсолютним еритроцитозом *(за авторами)*?

22. Анемія, що спричинена порушенням включення заліза до гему при нормальній або підвищеній його концентрації в крові.

23. Округлі залишки ядра, що збереглися в еритроцитах – це тільця…

24. Крововилив у порожнину суглоба.

25. Залишки оболонки ядра еритрокаріоциту у вигляді вісімки або кільця – це кільця…

28. Анемія, за якої рівень ретикулоцитів крові перевищує 2%.

30. Поява в периферичній крові у кількості вище норми незрілих еритроцитів із залишками клітинного ядра, що мають дещо збільшений розмір.

31. Зміна розміру еритроцитів.

32. Отруєння свинцем.

35. Дисметаболічна губкоподібна дегенерація задніх та бічних канатиків спинного мозку при B_{12}-дефіцитній анемії – це … мієлоз.

37. Хвороба Аддісона-Бірмера – це … анемія.

За вертикаллю:

2. Примембранний білок цитоскелета еритроциту, дефіцит якого лежить у основі хвороби Мінковського-Шоффара.

4. Які еритроцити характерні для хвороби Мінковського-Шоффара?

6. Атрофічний глосит, що є характерним для B_{12}-дефіцитної анемії (*за автором*).

7. Розчин з концентрацією іонів натрію вище 0,9%, у якому еритроцити зморщуються.

10. Діагностично значуща зміна форми еритроцитів.

11. Анемії, які пов’язані з підвищеним кроворуйнуванням.

12. Гельмінтоз, що спричиняє B_{12}-дефіцитну анемію.

14. Крововтрата внаслідок виливу крові з судини.

17. Анемії, які пов’язані з крововтратою.

18. Анемії з діаметром еритроцитів більше 9 мкм, які пов’язані з порушенням синтезу нуклеїнових кислот.

26. Гіповолемія переважно за рахунок втрати формених елементів крові.

27. На яку амінокислоту змінюється глутамінова кислота в шостому положенні β-ланцюга гемоглобіну при серпоподібно-клітинній анемії?

29. Показник, що відображає кількість заліза, яку може переносити кров (*абревіатура*).

33. Анемія внаслідок порушення синтезу одного з ланцюгів гемоглобіну.

34. Похідні аміду сульфанілової кислоти, які є антибіотиками широкого спектру дії та мають мієлотоксичні властивості.

36. Збільшення об'єму крові.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Жінка 28 років, зниженого харчування, вегетаріанка, звернулася в поліклініку зі скаргами на спотворення нюху, смаку, "заїди" у кутах роту. Об'єктивно: виражена голубизна склер. Був встановлений діагноз: залізодефіцитна анемія. Який клінічний синдром має перевагу?

A. Шкірно-смаковий

B. Анемічний

C. Сидеропенічний

D. Гемолітичний

E. Мієлодиспластичний

2. При анемії в периферичній крові визначаються дегенеративні і регенеративні форми еритроцитів. Які з наведених форм еритроцитів є регенеративними?

A. Гіперхромні еритроцити

B. Сфероцити

C. Мікроцити

D. Пойкілоцити

E. Ретикулоцити

3. У вагітної жінки 24-х років після тривалого блювання було зареєстровано зниження об'єму циркулюючої крові. Про яку зміну загальної кількості крові може йти мова?

A. Поліцитемічна гіповолемія

B. Проста гіповолемія

C. Олігоцитемічна гіповолемія

D. Поліцитемічна гіперволемія

E. Олігоцитемічна гіперволемія

4. У хворого 30-ти років в аналізі крові: кількість еритроцитів – $6x10^{12}$/л, гемоглобіну - 10,55 ммоль/л. Діагностовано хворобу Вакеза. Назвіть провідну ланку патогенезу:

A. Гіперплазія еритроїдного ростка пухлинної природи

B. Дефіцит заліза

C. Дефіцит вітаміну B_{12}

D. Гіпоксія

E. Ацидоз

5. У ході загального огляду хворого виявлена гіперемія всіх шкірних покривів з ціанотичним відтінком. Реакції пацієнта загальмовані, рухи сповільнені. У крові: ер.-$9x10^{12}$/л, Ht- 60%. При якому патологічному стані має місце абсолютний еритроцитоз?

A. Хвороба Вакеза

B. Мегалобластична анемія

C. Лімфома

D. Гемодилюція

E. Гемоконцентрація

6. До приймального відділення доставлено жінку 38-ми років з матковою кровотечею, що триває другу добу. Що з наведеного буде виявлено при аналізі крові хворої?

A. Зменшення гематокритного показника

B. Еозинофілія

C. Уповільнення ШОЕ

D. Лейкоцитоз

E. Збільшення колірного показника

7. Жінка звернулася зі скаргами на тривалі циклічні маткові кровотечі протягом року, слабкість, запаморочення. Об'єктивно: блідість шкіри. У крові: Hb- 70г/л, ер. - 3,2x10^{12}/л, КП-0,6, лейк.-6,0x10^{9}/л, ретикулоцити - 1%; гіпохромія еритроцитів. Яка анемія у хворої?

A. Хронічна постгеморагічна

B. Гемолітична

C. Апластична

D. B_{12}-фолієводефіцитна

E. Жоден варіант не є вірним

8. На 29 добу після кровотечі у хворого з пораненням підключичної артерії зроблений аналіз крові. Що в мазку крові свідчить про посилення еритропоезу?

A. Пойкілоцитоз

B. Анізоцитоз

C. Ретикулоцитоз

D. Анізохромія

E. Гіпохромія

9. У молодої вагітної жінки підвищена ШОЕ. Що призводить до підвищення ШОЕ:

A. Значне зменшення кількості еритроцитів

B. Підвищення концентрації фібриногену

C. Збільшення концентрації ліпопротеїдів

D. Підвищення концентрації імуноглобулінів

E. Підвищення концентрації альбумінів

10. У дитини, що отримала термічні опіки до 40% поверхні тіла, показник гематокриту виявив порушення співвідношення плазми і формених елементів. Яка форма порушення загального об'єму крові спостерігається при цьому?

A. Поліцитемічна гіповолемія

B. Поліцитемічна гіперволемія

C. Олігоцитемічна гіповолемія

D. Нормоцитемічна гіповолемія

E. Олігоцитемічна гіперволемія

11. Хвора поступила до клініки зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, задишку. Незадовго до звертання у клініку вона приймала левоміцетин для профілактики кишкових інфекцій. У крові: еритроцити - 1,9 Т/л, гемоглобін - 58 г/л, колірний показник - 0,9, лейкоцити - 2,2 Г/л, ретикулоцити - 0,3%. Про яку анемію це свідчить?

A. Гіпопластична

B. Метапластична

C. Апластична

D. Гемолітична

E. Залізодефіцитна

12. У чоловіка 42 років було встановлено діагноз: серпоподібноклітинна анемія. Який механізм приводить до зменшення кількості еритроцитів у крові у цього хворого?

A. Позасудинний гемоліз

B. Внутрішньосудинний гемоліз

C. Нестача заліза в організмі

D. Нестача вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти

E. Нестача білка

13. У жінки 52-х років при обстеженні було виявлено зниження кількості еритроцитів у крові та підвищення рівня вільного гемоглобіну в плазмі крові (гемоглобінемія). КП- 0,85. Який вид анемії спостерігається у хворої?

A. Набута гемолітична

B. Спадкова гемолітична

C. Гостра постгеморагічна

D. Хронічна постгеморагічна

E. Анемія внаслідок порушення еритропоезу

14. Хвора 37-ми років звернулася до клініки зі скаргами на головний біль, запаморочення, поганий сон, затерпання кінцівок. Останні 6 років працює на заводі газорозрядних ламп у свинцевому цеху. У крові: знижена кількість еритроцитів та гемоглобіну, вміст сироваткового заліза підвищено в декілька разів. Назвіть вид анемії:

A. Залізорефрактерна

B. Залізодефіцитна

C. Анемія Мінковського-Шоффара

D. Гіпопластична

E. Метапластична

15. На п'яту добу після гострої крововтрати у хворого діагностована гіпохромна анемія. Який головний механізм у розвитку гіпохромії?

A. Надходження з кісткового мозку незрілих еритроцитів

B. Порушення всмоктування заліза у кишечнику

C. Посилене руйнування еритроцитів у селезінці

D. Порушення синтезу глобіну

E. Підвищення виділення заліза з організму

16. У хворого в анамнезі: з дитинства відмічався знижений рівень гемоглобіну. Лікування препаратами заліза не дає ефекту. У крові: ер.- 3, 1х 10^{12}/л, ретикулоцити – 16%, Hb – 85 г/л, КП – 0,75; в мазку крові анізоцити, пойкілоцити, мішеноподібні еритроцити, еритроцити з базофільною зернистістю, рівень заліза у сироватці 30 мкмоль/л. Для якої патології системи крові характерні такі дані?

A. Таласемія

B. Залізодефіцитна анемія

C. B_{12}-дефіцитна анемія

D. Фолієводефіцитна анемія

E. Гіпопластична анемія

17. Лікар при дослідженні мазку крові у пацієнта з анемією встановив діагноз - спадкова гемолітична анемія Мінковського-Шофара. Виявлення у крові яких характерних клітин надало можливість лікарю встановити діагноз?

A. Мікросфероцити

B. Поліхроматофіли

C. Мегалоцити

D. Пойкілоцити

E. Анізоцити

18. У хворого в крові: ер.- 3,0х10^{12}/л; Hb- 90г/л; ретикул.- 0,5%. В мазку: пойкілоцити, гіпохромні еритроцити. Залізо сироватки крові - 80 мкмоль/л. Для якої патології це характерно?

A. Залізорефрактерна анемія

B. Хвороба Мінковського-Шоффара

C. Залізодефіцитна анемія

D. B_{12}-дефіцитна анемія

E. Серпоподібноклітинна анемія

19. У трирічної дитини з підвищеною температурою тіла після прийому аспірину спостерігається посилений гемоліз еритроцитів. Вроджена недостатність якого ферменту могла викликати у дитини гемолітичну анемію?

A. Фруктозо-6-фосфарилаза

B. Глюкозо-6-фосфатаза

C. Глікогенфосфорилаза

D. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

E. γ-глутамілтрансфераза

20. Хворий 20-ти років скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, швидку втомлюваність. У крові: Hb- 80 г/л. Мікроскопічно: еритроцити зміненої форми. Причиною цього стану може бути:

A. Серпоподібноклітинна анемія

B. Паренхіматозна жовтяниця

C. Гостра переміжна порфірія

D. Обтураційна жовтяниця

E. Хвороба Аддісона

21. У пацієнта спостерігається слабкість, періодична поява темних кіл під очима, задишка. У крові: Hb- 70 г/л, ер.- 3, $0{\cdot}10^{12}$, КП- 0,7. Які зміни еритроцитів у мазках крові найбільш характерні для данного стану?

A. Мікроцити та анулоцити

B. Мегалоцити

C. Шизоцити

D. Овалоцити

E. Макроцити

22. Чоловік 56-ти років потрапив до клініки зі скаргами на загальну слабкість, біль і печіння в язиці, відчуття оніміння в кінцівках. У минулому переніс резекцію кардіального відділу шлунка. У крові: Hb- 80 г/л; ер.- 2,0х10^{12}/л; КП-1,2, лейк.- 3,5х10^{9}/л. Який вид анемії у цього хворого?

A. B_{12}-фолієводефіцитна

B. Гемолітична

C. Постгеморагічна

D. Апластична

E. Залізодефіцитна

23. Після оперативного видалення частини шлунка у хворого порушилося всмоктування вітаміну B_{12}, він виводиться з калом. Розвинулася анемія. Який фактор необхідний для всмоктування цього вітаміну?

A. Гастромукопротеїн

B. Гастрин

C. Соляна кислота

D. Пепсин

E. Фолієва кислота

24. У хворого встановлено діагноз залізорефрактерної анемії. Що призводить до розвитку цього захворювання?

A. Дефіцит фолієвої кислоти

B. Зниження синтезу протопорфірину IX

C. Зниження активності в еритроцитах глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

D. Порушення синтезу β-ланцюгів гемоглобіну

E. Зменшення вмісту в крові трансферрину

25. У хворого з гіпохромною анемією січеться та випадає волосся, відзначається підвищена ламкість нігтів, порушений смак. Якою є причина розвитку зазначених симптомів?

A. Дефіцит води

B. Дефіцит вітаміну B_{12}

C. Зниження залізовмісних ферментів

D. Дефіцит вітаміну А

E. Зниження продукції тиреоїдних гормонів

26. У клініку поступив чоловік 40 років, якого вкусила змія. Де переважно буде відбуватися гемоліз еритроцитів в цьому випадку?

A. В кровоносному руслі

B. В клітинах печінки

C. В клітинах селезінки

D. В кістковому мозку

E. В паренхімі нирок

27. У пацієнта, носія спадкової серпоподібної аномалії еритроцитів, захворювання пневмонією супроводжувалося гемолітичним кризом і розвитком анемії. Що є безпосередньою причиною гемолітичного кризу в цьому випадку?

A. Гіпоксія, викликана пневмонією

B. Зміна осмолярності крові

C. Гетерозиготність за HbS

D. Мутація структурного гена

E. Гіпероксія

28. У хворого, що прибув із Тунісу, виявлена альфа-таласемія з гемолізом еритроцитів і жовтяницею. Хвороба була діагностована на основі наявності в крові

A. Мішенеподібних еритроцитів

B. Зернистих еритроцитів

C. Поліхроматофільних еритроцитів

D. Нормоцитів

E. Ретикулоцитів

29. У хворого 20 років періодично з'являється жовтушність склер та шкіри, слабкість. Діагностована хвороба Мінковського-Шоффара. Що найбільш характено для картини крові при цьому захворюванні?

A. Мікросфероцитоз

B. Анулоцитоз

C. Агранулоцитоз

D. Макроцитоз

E. Тромбоцитоз

30. При дослідженні первинної структури молекули глобіну виявлено заміну в β-ланцюгу глутамінової кислоти на валін. Укажіть, для якої спадкової патології з наведеного переліку це є характерним?

A. Хвороби Мінковського-Шоффара

B. Таласемії

C. Серпоподібноклітинної анемії

D. Фавізму

E. Гемоглобінозу

III. Намалюйте деякі патологічні форми та включення еритроцитів і наведіть приклади хвороб, при яких вони спостерігаються.

Змінені еритроцити	*Малюнок*	*Приклади хвороб*
Анулоцити		

Дакріоцити

Кодоцити
(мішенеподібні)

Шизоцити
(шистоцити)

Акантоцити

Ехіноцити

Стоматоцити

Мікросфероцити

Дрепаноцити

Тільця Жоллі

Кільця Кебота

16.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

II. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

III. Установіть відповідність між картиною крові та видом анемії, для якої вона є характерною:

1. Нормохромна гіперрегенераторна нормоцитарна анемія	А. Гіпо-, апластичні анемії
2. Гіпохромна гіпорегенераторна мікроцитарна анемія	Б. Вроджені гемолітичні анемії
3. Гіперхромна гіпорегенераторна макроцитарна/ мегалоцитарна анемія	В. Аутоімунна гемолітична анемія
4. Нормохромна гіперрегенераторна нормоцитарна анемія	Г. Мегалобластні анемії
5. Нормохромна гіперрегенераторна мікросфероцитарна/ мікроцитарна/серповидноклітинна анемія	Д. Залізодефіцитна анемія
6. Нормохромна гіпо-/арегенераторна нормоцитарна анемія	Е. Гостра постгеморагічна анемія

1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**		Підпис викладача	

_____

Практичне заняття	17	Лейкоцитози. Лейкопенії. Лейкози

17.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Лейкоцити – це велика група клітин, що виконують безліч важливих функцій. На відміну від еритроцитів, для лейкоцитів кров – це здебільшого транспортна система, оскільки вони можуть виконувати свої функції не лише в кровоносному руслі, а й залишаючи його межі. Різноманітність функцій лейкоцитів зумовлює безліч варіантів наслідків патології лейкоцитів і, таким чином, високу актуальність вивчення патофізіології білої крові. Крім того, важливою проблемою залишаються лейкози й інші гемобластози, частота яких прогресивно збільшується щороку.

17.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію білої крові – патології кількості та якості лейкоцитів, пухлинні хвороби білої крові.

17.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати критерії, види та наслідки лейкоцитозів і лейкопеній.
- Описувати порушення структури та функції лейкоцитів.
- Характеризувати патології окремих видів лейкоцитів.
- Інтерпретувати типові зміни лейкограми.
- Знаходити ядерні зсуви лейкоцитарної групи, визначати їхні види та пояснювати їхнє походження.
- Давати характеристику найбільш розповсюдженим гемобластозам.
- Відрізняти лейкемоїдні реакції від лейкозів.

17.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Лейкоцити (білі кров'яні тільця) – це гетерогенна група формених елементів крові, які мають ядро, утворюються в червоному кістковому мозку та забезпечують захист організму від патогенів і видалення продуктів руйнування тканин. Вони мають здатність до активних рухів і переходу через стінку судин до сполучної тканини органів, де можуть виконувати захисні функції.

Лейкоцити за наявністю специфічних гранул поділяються на *гранулоцити* (зернисті лейкоцити – нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) й *агранулоцити* (незернисті лейкоцити – лімфоцити, моноцити). Також лейкоцити за гемопоетичним походженням поділяють на клітини *лімфоїдного* (лімфоцити) та *мієлоїдного* ряду (усі інші лейкоцити).

Відсоткове співвідношення основних видів лейкоцитів – це ***лейкограма (лейкоцитарна формула).***

КІЛЬКІСНІ ЗМІНИ ЛЕЙКОЦИТІВ

Лейкоцитоз – це збільшення кількості лейкоцитів у крові вище $9 \cdot 10^9$/л. При патології лейкоцитози зазвичай відіграють позитивну роль, оскільки вони не лише є клінічними маркерами цих процесів, а й зумовлюють адекватну реактивність організму за рахунок активізації клітинної та гуморальної ланок імунітету. Лейкоцитоз буває:

- За причинами розвитку:

- *фізіологічний* – при дії холоду, емоційному виснаженні, фізичному навантаженні («міогенний» лейкоцитоз), через 2-3 години після прийому їжі («аліментарний лейкоцитоз»), при переході з горизонтального у вертикальне положення тіла («статичний лейкоцитоз»), під час менструації та напередодні, наприкінці вагітності та під час пологів, у новонароджених;

- *патологічний* – при запальних процесах, бактеріальних і деяких вірусних інфекціях, інтоксикаціях, опіках, травмах, деяких шоках, гострих

крововтратах, інфарктах внутрішніх органів, злоякісних пухлинах, у післяопераційному періоді.

- За механізмами розвитку:

- *реактивний* – підвищення кількості лейкоцитів у крові внаслідок збільшеного їх надходження з кістковомозкового депо або через посилення лейкопоезу;

- *перерозподільний* – збільшення кількості лейкоцитів у результаті перерозподілу лейкоцитів або через їхнє скупчення в осередку запалення;

- *ангідремічний (гемоконцентраційний)* – відносне збільшення лейкоцитів у крові внаслідок зменшення об'єму плазми при дегідратаціях організму різного генезу;

- *пухлинного походження* – за якого лейкоцити є пухлинним субстратом.

Лейкопенія – це зменшення кількості лейкоцитів у крові нижче $4 \cdot 10^9$/л. Це призводить до зниження імунної реактивності внаслідок зменшення утворення антитіл та зниження фагоцитарної активності. Можливі групи причин лейкопенії:

- *перерозподіл крові в судинному руслі* (при анафілактичному та гемотрансфузійному шоках);
- *посилене руйнування лейкоцитів* (при спленомегалії, дії деяких ліків, аутоалергічному лейкоцитолізі, тиреотоксикозі);
- *пригнічення лейкопоезу* (при дефіциті харчування, мегалобластній та апластичній анеміях, деяких вірусних інфекціях, черевному тифі, бруцельозі, малярії, отруєннях бензолом, дії сульфаніламідів, саліцилатів, цитостатиків, свинця, іонізуючої радіації, вживанні в їжу зерна, що перезимувало під снігом – як наслідок дії термостабільних токсинів грибів роду Fusarium).

Лейкоцитози та лейкопенії можуть бути *рівномірними* (за рахунок усіх видів лейкоцитів) та *нерівномірними* (за рахунок певного виду або декількох

видів лейкоцитів). У останньому випадку велике патогенетичне та клінічне значення має оцінка змін лейкоцитарного профілю, що за відносними показниками дозволяє встановити, за рахунок якої саме фракції (або фракцій) відбулася зміна рівня білих клітин крові. Відповідно до цього, виділяють наступні стани:

Компрометовані лейкоцити	*Лейкоцитози*	*Лейкопенії*
Нейтрофіли	Нейтрофілія (>72%)	Нейтропенія (<47%)
Еозинофіли	Еозинофілія (>5%)	Еозинопенія (<0,5%), анеозинопенія (0%)
Базофіли	Базофілія (>1%)	Базофілопенія (0%)
Лімфоцити	Лімфоцитоз (>37%)	Лімфопенія (<19%)
Моноцити	Моноцитоз (>11%)	Моноцитопенія (<3%)

При цьому на підставі лейкограми можна говорити лише про *відносні* «-цитози» або «-пенії» за певними видами лейкоцитів, оскільки йдеться про відсоткові співвідношення (відповідно, при рівномірному лейкоцитозі або лейкопенії відсоткові співвідношення в лейкограмі будуть незмінені). Для знаходження *абсолютного* вмісту в крові певних видів лейкоцитів, слід провести обчислення з урахуванням загальної кількості лейкоцитів крові.

Нейтрофільоз (нейтрофілія) може бути фізіологічною (після фізичних навантажень і прийому їжі, під час вагітності, емоційному напруженні) та патологічною (при гострих запальних та інфекційних захворюваннях, мієлолейкозі).

Нейтропенія спостерігається тимчасово при черевному тифі та медикаментозному агранулоцитозі, а постійно – при променевій хворобі, гельмінтозах, гіпопластичній і апластичній анемії.

Еозинофілія – ознака сенсибілізації організму. Визначається при гельмінтозах, алергічних захворюваннях, колагенозах, деяких вірусних захворюваннях, хронічному мієлолейкозі, злоякісних новоутвореннях, після введення антибіотиків, при опіках та відмороженнях, мікседемі, ексудативному плевриті. Приріст еозинофілів після їхнього зникнення є сприятливим прогностичним фактором при деяких інфекційних хворобах.

Еозинопенія спостерігається при акромегалії, синдромі Іценка-Кушинга, у перші три дні інфаркту міокарда, при гострому апендициті.

Анеозинопенія спостерігається при черевному тифі, вірусному гепатиті та на висоті деяких інших інфекційних та вірусних захворювань.

Базофілія спостерігається при цукровому діабеті, гострому гепатиті, гіпотиреозі, нефриті, гемофілії, лімфогранулематозі, хронічному мієлолейкозі, після лікування залізодефіцитних анемій, у рентгенологів, що зазнають тривалого опромінення малими дозами.

Базофілопенія спостерігається після введення кортикотропіну та гідрокортизону, при туберкульозі, гіпертиреозі, після рентгенотерапії, при гострому лейкозі.

Лімфоцитоз може бути фізіологічним (після фізичного навантаження, під час менструації, у населення високогірних регіонів) і патологічним (абсолютним при акромегалії, базедовій хворобі, мікседемі, малярії, бронхіальній астмі, лімфолейкозі, мононуклеозі, кашлюку; відносним на фоні лейкопенії – при грипі, паратифі, бруцельозі, кору). Лімфоцитоз є маркером сприятливого перебігу більшості інфекційних хвороб.

Лімфопенія спостерігається при імунодефіцитах (первинних і вторинних), застосуванні імунодепресантів, злоякісних хворобах, нирковій і печінковій недостатності.

Моноцитоз спостерігається при висипному тифі, дифтерії, краснусі, скарлатині, одночасно зі нейтрофілів – при хронічних гнійних процесах, туберкульозі, хронічному сепсисі, підгострому септичному ендокардиті, лімфогранулематозі. Моноцитоз є відповіддю ретикуло-гістіоцитарної системи на інфекцію.

Моноцитопенія спостерігається на початку інфекційних захворювань, при хронічному лімфолейкозі, мегалобластних анеміях, важкому сепсисі.

Слід звернути увагу, що у новонароджених співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами таке саме, як у дорослих. Однак згодом після народження відсоток нейтрофілів швидко зменшується, а лімфоцитів – зростає, і до 6-7 доби життя ці показники зрівнюються – це ***перший фізіологічний перехрест лейкограми***. Після першого року життя число лімфоцитів починає повільно зменшуватися, а нейтрофілів – збільшуватися, і до 4-5 року ці показники знов зрівнюються – це ***другий фізіологічний перехрест лейкограми***. Надалі відсоток нейтрофілів продовжує зростати, і до 12-14 років лейкограма майже відповідає показникам дорослих.

ЯКІСНІ ЗМІНИ ЛЕЙКОЦИТІВ

Відомі наступні групи **дегенеративних змін** лейкоцитів:

- зміна розмірів і форми лейкоцитів;
- пельгерівська аномалія лейкоцитів – спадкове порушення дозрівання лейкоцитів (характеризується зменшенням сегментації ядер гранулоцитів за нормальної зрілої цитоплазми);
- атипові мононуклеари (лімфомоноцити – поєднують у собі деякі морфологічні ознаки лімфоцитів і моноцитів: вони більші, ніж звичайні лімфоцити, містять моноцитарне ядро, але за розмірами не досягають моноцитів, є характерними для *інфекційного мононуклеозу*);
- тіні Боткіна-Гумпрехта (залишки пошкоджених лімфоцитів у вигляді скупчень світлих хроматинових тяжів на мазку крові);

- порушення структури та фарбування ядра і цитоплазми лейкоцитів:
  - зміна сегментації ядра (гіпер- і гіпосегментація),
  - пікноз – зморщування ядра,
  - набухання ядра,
  - каріорексис – розрив ядра,
  - каріофрагментоз – утворення непритаманних фрагментів у ядрі,
  - вакуолізація ядра та/або цитоплазми (ознака жирового переродження клітини),
  - розвиток токсичної зернистості цитоплазми,
  - зменшення та зникнення специфічної зернистості лейкоцитів,
  - поява аномальних гранул (великих включень цитоплазми),
  - тільця Деле-Князькова – світло-блакитні або сірі грудочки в цитоплазмі.

Порушення функцій лейкоцитів можна поділити на порушення хемотаксису та порушення фагоцитарної активності. Прикладами є синдром Чедіака-Хігасі, хронічний гранулематоз (*практичне заняття №5*), синдром лінивих лейкоцитів, спадковий дефіцит мієлопероксидази тощо.

ТИПОВІ ФОРМИ ЗМІН ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ФОРМУЛИ

При багатьох патологіях значне значення має ядерний зсув нейтрофілів. Він визначається на підставі розрахунку ядерного індексу зсуву нейтрофілів: відношення вмісту мієлоцитів, метамієлоцитів і паличкоядерних нейтрофілів до сегментоядерних нейтрофілів (у нормі дорівнює 0,05-0,1).

Незрілі нейтрофільні гранулоцити (мієлоцити, метамієлоцити, паличкоядерні нейтрофіли) розташовані в *лівій* частині лейкограми, а зрілі (сегментоядерні) – у *правій*. Відповідно, виділяють наступні варіанти ядерних зсувів:

1. Ядерний зсув вліво – збільшення у крові *молодих* форм нейтрофілів (мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних нейтрофілів). Можливі варіанти:

- ***гіпорегенеративний*** – незначне збільшення в крові вмісту паличкоядерних нейтрофілів (5-10%) без появи мієлоцитів і метамієлоцитів при помірному лейкоцитозі (при неважких інфекціях і запаленнях зі сприятливим прогнозом, вказує на незначне зниження резистентності організму);

- ***регенеративний*** – поява в помірній кількості метамієлоцитів (іноді – ще й одиничних мієлоцитів) і помірне збільшення відсоткового вмісту паличкоядерних нейтрофілів при вираженому лейкоцитозі (при гнійно-септичних процесах зі сприятливим прогнозом, вказує на реактивну активацію гранулоцитопоезу та високий рівень резистентності організму);

- ***гіперрегенеративний*** – високий відсотковий вміст мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних нейтрофілів при значно вираженому лейкоцитоз (іноді – лейкопенія у зв'язку з виснаженням мієлоїдного ростка) і наявністю патологічних форм нейтрофілів (при важких інфекціях і запаленнях із несприятливим прогнозом, свідчить про можливі тяжкі ускладнення процесу);

- ***дегенеративний*** – збільшення у крові паличкоядерних форм нейтрофілів (>10%) без появи мієлоцитів та метамієлоцитів на фоні лейкопенії з наявністю в крові дегенеративних форм сегментоядерних нейтрофілів (при важких інфекціях та інтоксикаціях із несприятливим прогнозом, свідчить про порушення гранулопоезу при зниженні рівня мієлопоезу);

- ***регенеративно-дегенеративний*** – значне збільшення паличкоядерних нейтрофілів з можливою появою метамієлоцитів (іноді – й одиничних мієлоцитів), при помірному або вираженому лейкоцитозі з наявністю патологічних форм нейтрофілів (при генералізації інфекцій, інтоксикаціях із несприятливим прогнозом, свідчить про зниження резистентності організму до збудників інфекції).

2. Ядерний зсув вправо – поява в лейкограмі *гіперсегментованих* нейтрофілів фоні зникнення або значного зниження більш молодих форм нейтрофілів. Свідчить про первинне пригнічення мієлопоезу, спостерігається

при променевій хворобі, злоякісній анемії Аддісона-Бірмера та є несприятливою прогностичною ознакою.

Агранулоцитоз – стан, що характеризується глибокою лейкопенією (менше $1 \cdot 10^9$/л) за рахунок вираженої гранулоцитопенії та веде до підвищеної сприйнятливості до бактеріальних і грибкових інфекцій. При цьому в периферичній крові зменшено кількість гранулоцитів (менше $0{,}75 \cdot 10^9$/л до повного їх зникнення).

Характерні *прояви* – виразково-некротичні зміни слизових верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту (найчастіше – виразково-некротична ангіна) на фоні гарячки, лімфоаденопатії та тяжких інфекційних ускладнень.

Агранулоцитози бувають:

- ***спадкові*** – хвороба Костмана, доброякісні сімейні нейтропенії;
- ***набуті***:

  - *мієлотоксичні* – внаслідок ураження уніпотентних клітин-попередниць (при прийомі цитостатиків, ***сульфаніламідів***, хлорпромазину, дії іонізуючої радіації, пухлинах кісткового мозку, авітамнозі B_1);

  - *імунні* – внаслідок руйнування гранулоцитів антитілами (*гаптеновий* агранулоцитоз – при гіперсенсибілізації ліками, *аутоімунний* агранулоцитоз – при аутоімунізації при системних хворобах).

Алейкія – апластичне ураження кісткового мозку з різким пригніченням мієлоїдного кровотворення та лімфоцитопоезу. Розвиток можливий при вживанні в їжу зерна, що перезимувало у полі під снігом та заражене пліснявими грибами роду Fusarium (аліментарно-токсична алейкія).

Лейкемоїдні реакції – зміни в крові й органах кровотворення, що нагадують лейкози та інші неопластичні захворювання системи кровотворення, але мають реактивний характер і ніколи не трансформуються

в ту пухлину, яку нагадують. Вони характеризуються появою в периферичній крові незрілих лейкоцитів без лейкемічного провалу. Лейкемоїдні реакції зазвичай є минущими та швидко зникають при усуненні їх причини.

Вони розвиваються в результаті тимчасової оборотної гіперплазії білого ростка кровотворної тканини у відповідь на деякі ***фактори***, серед яких:

- ендогенні – інтоксикації, рак шлунку, азотемія, гемоліз, важкі форми алергії;

- екзогенні – інфекції, опіки.

Таким чином, у основі ***патогенезу*** лейкемоїдних реакцій лежить підвищена продукція клітин крові та вихід у кров незрілих лейкоцитів, що відбувається у три фази:

- виражена лейкемоїдна реакція;
- спад лейкемоїдної реакції;
- нормалізація кількості лейкоцитів.

Лейкемоїдні реакції ***класифікують*** на три групи:

1. Лейкемоїдні реакції *мієлоїдного* типу – реакції внаслідок активації мієлоїдного кровотворного ростка, при цьому картина крові нагадує хронічній мієлолейкоз (вони бувають промієлоцитарні, нейтрофільні зі зсувом вліво, реакції двох або трьох паростків мієлопоезу, моноцитарні та реактивні цитопенії);

2. Лейкемоїдні реакції *лімфоїдного* типу – реакції внаслідок активізації лімфоїдного кровотворного паростка, при цьому значно збільшується кількість зрілих і молодих лімфоцитів у крові (при малосимптомному інфекційному лімфоцитозі);

3. Лейкемоїдні реакції *моноцитарно-лімфоїдного* типу – реакції внаслідок активізації моноцитарного та лімфоїдного кровотворних ростків (при інфекційному мононуклеозі).

Лейкемоїдні реакції ***відрізняються*** від лейкозів:

-транзиторним (минущим) характером за умови усунення причини;

- відсутністю відповідних антигенних маркерів лейкозу;

- біохімічними властивостями клітин (наприклад, нормальна або підвищена активність лужної фосфатази при лейкемоїдних реакціях, а знижена – при лейкозах);
- відсутністю симптомів з боку інших внутрішніх органів, що характерні для лейкозів (водночас, стан хворого при лейкемоїдній реакції інколи може бути навіть більш важким, аніж при лейкозі).

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОБЛАСТОЗІВ

Гемобластози – гетерогенна група злоякісних пухлин, що походять із клітин кровотворних органів. Їх поділяють на:

- *лейкози* – розвиваються в кістковому мозку;
- *гематосаркоми* – розвиваються поза кістковим мозком (лімфоми, множинна мієлома, лімфобластні/еритробластні/плазмобластні/мегакаріобластні саркоми тощо).

Синдроми, що характерні для гемобластозів:

- *геморагічний* – наслідок зниження продукції тромбоцитів;
- *анемічний* – наслідок пригнічення еритроїдного ростка;
- *інтоксикаційний* – наслідок генералізованої дії токсичних продуктів розпаду пухлинних клітин;
- *паранеопластичні* – спотворення процесів життєдіяльності організму внаслідок системної дії пухлини;
- *інфекційний* – наслідок функціональної неповноцінності пухлинних клітин крові;
- *метастатичний* – вторинне ураження органів і тканин метастатичними інфільтратами.

ЛЕЙКОЗИ

Лейкози – це пухлинні захворювання системи крові кістковомозкового походження.

Чоловіки страждають на різні види лейкозів в 1,5 рази частіше, ніж жінки. Гострі лімфолейкози частіше розвиваються у дітей віком до 10 років, хронічні лімфолейкози – у дорослих старше 40 років, особливо у літніх осіб, у той час як мієлолейкози розвиваються частіше у дорослих, аніж у дітей.

Етіологію лейкозів складають канцерогени фізичного, хімічного та біологічного походження, що викликають мутації кровотворних клітин, серед яких:

- *віруси* (HTLV-II, C-HTLV та інші);

- *іонізуюча радіація*;

- *хімічні мутагени* (бензол, бутадіон, деякі хіміотерапевтичні препарати тощо);

- *спадкові фактори* (нестабільність хромосомного апарату при анемії Фанконі, синдромі Віскотта-Олдрича, синдромі Дауна, синдромі Клайнфельтера, хворобі Реклінгхаузена тощо).

Внаслідок мутагенної дії певного канцерогена на кровотворні клітини, утворюється клон лейкозних клітин, що несе в собі ознаки первинно спотвореної клітини. Такий пул клітин суттєво відрізняється асинхронізмом процесів проліферації та диференціації, більшою тривалістю життя, збільшенням часу мітотичного циклу без подовження S-фази, а також наявністю як проліферуючої, так і непроліферуючої популяції. Отже, загальну схему ***патогенезу*** лейкозів можна представити наступним чином:

1. Підвищення чутливості та зниження резистентності нормальної кровотворної клітини до дії канцерогенів.

2. Мутація нормальної кровотворної клітини.

3. Трансформація нормальної кровотворної клітини в пухлинну.

4. Пухлинна прогресія (спочатку – моноклональна проліферація).

5. Повторна мутація пухлинних клітин, що призводить до виникнення субклонів-поліклонів, результатом чого стає злоякісна пухлинна прогресія, яка призводить до:

- зменшення кровотворення аж до повної бластної метаплазії кісткового мозку;

- виходу в периферичну кров лейкозних клітин;

- поширення лейкозних клітин у інші кровотворні та некровотворні органи;

- розвитку лейкозної інтоксикації.

Класифікації лейкозів:

- За патогенетичним принципом, морфологічною характеристикою та клінічним перебігом:

- *гострі* – їхню основу складають бластні клітини, які не здатні до подальшого диференціювання та дозрівання;
- *хронічні* – їхню основу складають клітини, які зберегли здатність до дозрівання, але з певною затримкою на кожному рівні зрілості. Це різні нозології – **гострий лейкоз не може перейти в хронічний і навпаки.**

- За числом недиференційованих або дозріваючих клітин:

- лейкемічні – кількість лейкоцитів більше $50 \cdot 10^9$/л, патологічних клітин більше 50%;
- сублейкемічні – кількість лейкоцитів менше $50 \cdot 10^9$/л, патологічних клітин менше 50%;
- алейкемічні – кількість лейкоцитів у нормі, патлогічні клітини у крові відсутні;
- лейкопенічні – кількість лейкоцитів менше норми.

- За типом бластних клітин:

- мієлобластний лейкоз;
- промієлобластний лейкоз;

- монобластний лейкоз;
- мегакаріобластний лейкоз;
- еритромієлобластний лейкоз;
- лімфобластний лейкоз;
- моноцитарний лейкоз.

- FAB-класифікації, які засновані на цитологічній характеристиці.

- Імунофенотипічні класифікації.

Гострі лейкози зазвичай характеризуються такою ***картиною крові***:

- *Високий лейкоцитоз* до 100-200·10^9/л (за винятком лейкопенічної форми).

- *Бластоз* – велика кількість бластних клітин у периферичній крові (при гострому **лімфолейкозі** – за рахунок клітин лімфоїдного ряду, при гострому **мієлолейкозі** – за рахунок клітин мієлоїдного ряду).

- *Лейкемічний провал* (hiatus leucaemicus) – відсутність перехідних форм між бластами та зрілими лейкоцитами.

- *Еозинофільно-базофільна дисоціація* – відсутність у крові еозинофілів та базофілів – еозинофільно-базофільна дисоціація.

- *Нормохромна анемія, тромбоцитопенія, прискорена ШОЕ.*

- *Лейкозна інфільтрація кісткового мозку.*

Характерні ***клінічні прояви***:

- анемічний синдром;
- виразково-некротичний синдром (найчастіше – ураження слизових оболонок порожнини рота, ясен, мигдаликів);
- інтоксикаційний синдром (гарячка, нудота, астенізація, пітливість);
- проліферативний синдром – збільшення печінки, селезінки, лімфовузлів, лейкеміди шкіри та внутрішніх органів внаслідок лейкозної інфільтрації;
- геморагічні діатези;
- імунна недостатність;

- болі кісток, суглобів;
- ураження нервової системи.

Стадії гострих лейкозів:

- від початкових клінічних ознак до розгорнутих проявів;

- неповна або повна ремісія (ослаблення або повне зникнення клініко-гематологічних проявів хвороби під впливом протилейкозної терапії).

Хронічний мієлолейкоз – пухлина кровотворної тканини, що розвивається з мутованої клітини-попередниці мієлопоезу. Характеризується патологічною проліферацією із збереженою морфологічною диференціацією клітин, морфологічним субстратом є зрілі та дозріваючі клітини гранулоцитарного ростка кровотворення.

Пошкодження клітини-попередниці пов'язано з транслокацією ділянки генетичного матеріалу з 9 на 22 пару хромосом із утворенням ***філадельфійської хромосоми*** з химерним BCR-ABL-геном, який кодує синтез білка p210, що порушує контроль над процесами проліферації й апоптозу.

Картина крові:

- *Лейкоцитоз* до $40\text{-}60\cdot10^9$/л.

- *Значний нейтрофільоз* з ядерним зсувом вліво, *бластоз є дуже незначним* (сегменто- та паличкоядерні нейтрофіли, метамієлоцити, мієлоцити, промієлоцити, одиничні мієлобласти).

- *Базофільно-еозинофільна асоціація* (збільшення кількості базофілів, згодом – й еозинофілів).

- *Анемія, тромбоцитоз.*

Характерні ***клінічні прояви***:

- анемічний синдром;
- диспепсичний синдром;
- астенічний синдром;
- екстрамедулярна метаплазія (гепатоспленомегалія, лейкеміди);

- інтоксикаційний синдром (схуднення, тахікардія, субфебрилітет);
- геморагічний синдром;
- імунна недостатність;
- виразково-некротичний синдром;
- паранеопластичні синдроми;
- болі в кістках і суглобах.

Стадії хронічного мієлолейкозу:

- початкова стадія;

- стадія розгорнутих клінічних проявів;

- стадія акселерації;

- термінальна стадія – характерним є *бластний криз*, може розвиватися вторинна резистентність до цитостатиків.

Хронічний лімфолейкоз – пухлина кровотворної тканини, що розвивається з мутованої клітини-попередниці лімфопоезу.

У основі лежить ураження клітин-попередниць лімфопоезу та утворення функціонально неповноцінних В- або Т-лімфоцитів. Некомпетентність лімфоцитів веде до порушення антитілоутворення, імунних конфліктів та зниженої резистентності до інфекцій. Спочатку лімфоцити накопичуються в органах кровотворення, згодом – інфільтрують усі органи.

Картина крові:

- *Лейкоцитоз* за лейкемічним типом.

- *Тіні Боткіна-Гумпрехта.*

- *Лімфоцити досягають 80% і більше*, можуть з'являтися пролімфоцити та *лише одиничні лімфобласти.*

- Відносне *зменшення кількості гранулоцитів.*

- *Анемія та тромбоцитопенія* (не відразу).

Характерні ***клінічні прояви*** за ***стадіями***:

- стадія 0 – абсолютний лімфоцитоз крові та кісткового мозку;

- стадія I – додається збільшення лімфовузлів;
- стадія II – додається гепатоспленомегалія;
- стадія III – додається анемія (зазвичай – гемолітична), нейтропенія, рецидивні інфекції;
- стадія IV – додається тромбоцитопенія з геморагічним синдромом, ексудативні плеврити, тяжкі гнійні ускладнення, паранеопластичні синдроми.

Раніше як різновид хронічного лімфолейкозу розглядався **волосатоклітинний лейкоз**, але тепер він вважається окремою патологією. Це хронічне В-клітинне захворювання з появою в крові та кістковому мозку *ворсинчастих* лімфоїдних клітин.

ДЕЯКІ ІНШІ ГЕМОБЛАСТОЗИ

Лімфогранулематоз (хвороба Ходжкіна) – захворювання лімфоцитарно-гістіоцитарної системи з утворенням гранулеми. У основі хвороби може лежати інфікування вірусом Епштейна-Барр. Характеризується проліферацією моноцитоїдних ретикулогістіоцитарних клітин та накопиченням гігантських ретикулярних ***клітин Березовського-Рід-Штернберга.*** У крові – нейтрофільоз із помірним зсувом вліво, токсична зернистість цитоплазми нейтрофілів, лімфопенія, еозинопенія або анеозинопенія та моноцитоз, що згодом змінюється моноцитопенією.

Неходжкінські лімфоми – гетерогенна група неоплазій, що характеризуються проліферацією лімфоїдних клітин різного ступеня незрілості за межами кісткового мозку.

Справжня поліцитемія (хвороба Вакеза-Ослера) – *практичне заняття №16.*

Парапротеїнемічні гемобластози – це група пухлинних захворювань лімфоїдного ростка, що характеризується дозріванням В-лімфоцитів до плазматичних клітин, які синтезують парапротеїни (моноклональні імуноглобуліни або лише їх легкі та важкі ланцюги). ***Парапротеїн (М-градієнт)*** – це білок-фрагмент імуноглобуліну, що продукується одним клоном клітин у аномальній кількості, його структура зазвичай нагадує один із класів імуноглобулінів – найчастіше або IgG, або IgA, або IgM. Приналежність парапротеїну до одного з цих класів визначає імунохімічний варіант пухлини. Цей білок визначають при електрофоретичному дослідженні у вигляді інтенсивної плями або смуги. Парапротеїн, що визначається в сечі, називається ***білком Бенс-Джонса*** (уропарапротеїн). До найрозповсюдженіших парапротеїнемічних гемобластозів відносяться:

- ***Множинна мієлома*** (плазмоцитома, хвороба Рустицького-Калера) – злоякісне новоутворення з кінцевих продуктів диференціювання В-лімфоцитів – плазматичних клітин (у нормі вони продукують антитіла, а при цій патології – парапротеїни). До множинної мієломи призводить злоякісна проліферація плазматичних клітин, що відбувається зазвичай у кістковому мозку, інколи – у екстрамедулярних осередках. При цьому спостерігаються:

  - цитопенії (одно-, дво- або трироскові);
  - деструкція кісток (біль, остеопороз, схильність до патологічних переломів, рентгенологічно – ***«пробоїни» у плоских кістках***);
  - мієломна нефропатія;
  - схильність до інфекцій;
  - підвищення ШОЕ;
  - наявність М-градієнту як у крові, так і в сечі.

- ***Макроглобулінемія Вальденстрема*** – парапротеїнемічний гемобластоз із секрецією злоякісними плазматичними клітинами високомолекулярного в'язкого білка – макроглобуліна Вальденстрема (клас – IgM). Характерні зміни реологічних властивостей крові, остеопороз, нефропатія, зниження імунітету.

- ***Хвороба важких ланцюгів*** – клональний В-клітинний парапротеїнемічний гемобластоз із присутністю в крові та/або сечі структурно дефектних Н-ланцюгів імуноглобулінів, позбавлених більшої частини Fd-фрагменту (це частина Н-ланцюга, що входить до складу Fab-фрагмента).

17.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Лейкоцитози та лейкопенії – визначення, види, етіопатогенез, наслідки.

2. Нейтрофільні, еозинофільні, базофільні, лімфоцитарні та моноцитарні лейкоцитози та лейкопенії. Агранулоцитоз. Фізіологічний перехрест лейкограми.

3. Види ядерних зсувів нейтрофілів – визначення, етіопатогенез, критерії.

4. Порушення структури та функції лейкоцитів.

5. Лейкемоїдні реакції.

6. Поняття про гемобластози, загальна характеристика груп.

7. Лейкози як пухлини. Принципи класифікації лейкозів.

8. Етіопатогенез лейкозів. Прогресія лейкозів. Бластний криз.

9. Картина крові та прояви різних видів лейкозів.

10. Загальна характеристика ходжкінських і неходжкінських лімфом.

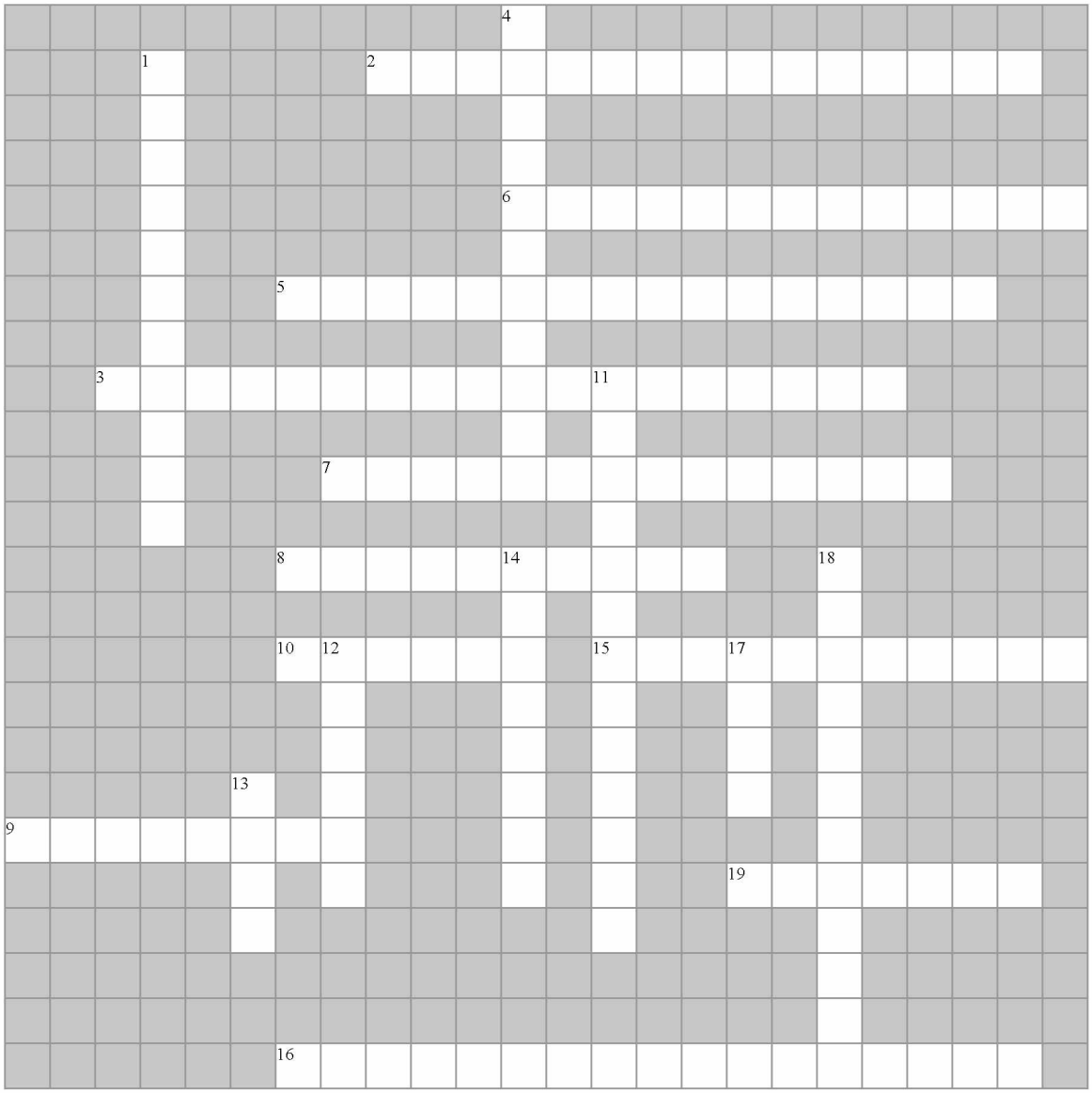
11. Характеристика парапротеїнемічних гемобластозів, приклади. Парапротеїни.

12. Патогенез і головні прояви множинної мієломи.

13. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Лейкемоїдні реакції мієлоїдного та лімфоїдного типів. Відмінність від лейкозів. Аналіз мазків крові хворих на лейкоз. Перебіг лейкозів у дітей та людей похилого віку.

17.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

2. Хромосома з химерним BCR-ABL-геном, яка розглядається як причина хронічного мієлолейкозу.

3. Незначне збільшення в крові вмісту паличкоядерних нейтрофілів (5-10%) без появи мієлоцитів і метамієлоцитів – це … зсув вліво.

5. Лейкоцитоз внаслідок перерозподілу лейкоцитів або через їхнє скупчення в осередку запалення.

6. Зменшення сегментації ядер гранулоцитів за нормальної зрілої цитоплазми – це … аномалія лейкоцитів.

7. Збільшення у крові паличкоядерних форм нейтрофілів (>10%) без появи мієлоцитів та метамієлоцитів на фоні лейкопенії з наявністю в крові дегенеративних форм сегментоядерних нейтрофілів – це … зсув вліво.

8. Зменшення кількості лімфоцитів у крові.

9. Захворювання лімфоцитарно-гістіоцитарної системи з утворенням гранульоми *(лімфома за автором)*.

10. Поява в лейкограмі гіперсегментованих нейтрофілів фоні зникнення або значного зниження більш молодих форм нейтрофілів – це ядерний зсув…

15. Зміни в крові й органах кровотворення, що нагадують лейкози та інші неопластичні захворювання системи кровотворення, але мають реактивний характер – це … реакції.

16. Лейкоз, морфологічним субстратом якого є клітини з фестончатим краєм цитоплазми у вигляді відростків.

19. Лейкоз із великою кількістю бластних клітин в крові.

За вертикаллю:

1. Збільшення кількості еозинофілів у крові.

4. Моноклональний аномальний імуноглобулін – синонім терміну «М-градієнт».

11. Глибока гранулоцитопенія.

12. Відсутність перехідних форм між бластами та зрілими лейкоцитами – лейкемічний ...

13. При хронічному лімфолейкозі визначаються … Боткіна-Гумпрехта.

14. Характерний рентгенологічний симптом, що визначається в плоских кістках при множинній мієломі.

17. Фінальна стадія хронічного мієлолейкозу, що протікає подібно до гострого лейкозу – це бластний …

18. Злоякісні пухлини, що походять із клітин кровотворних органів.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Після прийому сульфаніламідів у хворого виникли лихоманка, блювання і стул з кров'ю. У крові: лейк.-0,9х10^9/л (гранул.- 0,7х10^9/л), лейкоаглютиніни. Який з термінів найбільш точно характеризує виявлені зміни у крові?

A. Лейкоз

B. Лейкопенія

C. Агранулоцитоз

D. Гемодилюція

2. Дитина 6-ти років знаходиться на стаціонарному лікуванні з діагнозом алергічного риніту. В крові: зміни в лейкоцитарній формулі. Кількість яких клітин лейкоцитарного ряду може бути збільшена?

A. Нейтрофіли

B. Т-лімфоцити

C. В-лімфоцити

D. Базофіли

E. Еозинофіли

3. У хворого, що надійшов до хірургічного відділення з ознаками гострого апендициту, виявлені наступні зміни білої крові: загальна кількість лейкоцитів - 16 · 10^9/л. Лейкоцитарна формула: б.- 0, е.- 2%, ю.- 2%, п.- 8%, с.- 59%, л.- 25%, м.- 4%. Як класифікуються зазначені зміни?

A. Нейтрофілія з регенеративним зсувом вліво

B. Нейтрофілія з зсувом вправо

C. Нейтрофілія з дегенеративним зсувом вліво

D. Лейкемоїдна реакція за нейтрофільним типом

E. Нейтрофілія з гіперрегенеративним зсувом вліво

4. У студента через 2 години після іспиту в аналізі крові виявлено лейкоцитоз без істотних змін у лейкоцитарній формулі. Який найбільш вірогідний механізм розвитку лейкоцитозу?

A. Перерозподіл лейкоцитів в організмі

B. Посилення лейкопоезу

C. Уповільнення руйнування лейкоцитів

D. Уповільнення міграції лейкоцитів у тканини

E. Посилення лейкопоезу та зменшення руйнування лейкоцитів

5. У чоловіка, 65 років, у якого був діагностований інфаркт міокарда, в крові спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво. Які фактори могли обумовити це явище?

A. Збільшення маси м'язевих волокон

B. Порушення альвеолярної вентиляції

C. Продукти розпаду тканин

D. Зниження глікогену в серцевому м'язі

E. Підвищення артеріального тиску в судинах

6. Хворий Р., 12 років, був прооперований з приводу гострого флегмонозного апендициту. При дослідженні крові кількість лейкоцитів - $3x10^9$/л. В мазку крові: б-0%, е-2%, мц-0%, ю-0%, п/я-30%, с/я-43%, л-23%, м-2%. Паличкоядерні нейтрофіли з пікнозом ядер. Як називаються такі зміни в лейкоцитарній формулі?

A. Нейтрофілія з регенеративним зсувом вліво

B. Нейтрофілія з дегенеративним зсувом вліво

C. Нейтрофілія з гіперрегенеративним зсувом вліво

D. Лейкемоїдна реакція нейтрофільного типу

E. Нейтрофілія з зсувом формули вправо

7. Причиною порушення фагоцитозу можуть бути якісні зміни фагоцитів.

Зміни яких субклітинних структур найбільш характерні для синдрому "лінивих лейкоцитів"?

A. Мікрофіламентів

B. Рецепторів до хемотаксинів та опсонінів

C. Специфічного мембранного глікопротеїну (GP-110)

D. Мікротрубочок

E. Бактерицидних систем

8. У хворого на хронічний мієлолейкоз в крові визначається нейтрофільний лейкоцитоз. Який варіант ядерного зсуву лейкоцитарної формули вліво є найбільш типовим при даному захворюванні?

A. Регенеративний зсув лейкоцитарної формули вліво

B. Гіперрегенеративний зсув лейкоцитарної формули вліво

C. Дегенеративний зсув формули вліво

D. Регенеративно-дегенеративний зсув формули вліво

E. Нормальна формула

9. Хворий 62-х років блідий, всі групи лімфовузлів збільшені. У крові: Hb- 60 г/л, еритроцити - 1,9 Т/л, лейкоцити – 29 Т/л, тромбоцити – 110 Т/л. Лейкоцитарна формула: сегментоядерні лейкоцити - 10%, лімфоцити - 8%, моноцити - 2%, бластних клітин - 80%. Цитохімічні дослі дження бластних клітин: позитивна реакція на глікоген, негативна - на ліпіди і пероксидазу. Дайте заключення про патологію:

A. Гострий лімфобластний лейкоз

B. Гострий мієлобластний лейкоз

C. Гострий мегакаріоцитарний лейкоз

D. Гострий промієлоцитарний лейкоз

E. Гострий монобластний лейкоз

10. Чоловік 54-х років звернувся до лікаря зі скаргами на загальну слабкість, часті застудні захворювання, постійні "синці" на тілі. У крові: еритроцити

- 2, 5x10^{12}/л; Hb- 80 г/л; КП- 0,9; ретикулоцити - не- має; тромбоцити – 50x10^{9}/л; лейкоцити - 58·10^{9}/; лейкоцитарна формула: б - 5%, е - 15%, мієлобласти - 6%, мієлоцити - 10%, юні - 18%, паличкоядерні - 26%, сегментоядерні - 10%, лімфоцити - 8%, моноцити – 2 мм/год. Яке гематологічне заключення?

A. Хронічний мієлоїдний лейкоз

B. Лейкемоїдна реакція

C. Мієлобластний лейкоз

D. Хронічний лімфолейкоз

E. Базофільно-еозинофільний лейкоцитоз

11. При обстеженні в аналізі крові пацієнта виявлено лейкоцитоз, лімфоцитоз, клітини Боткіна-Гумпрехта на тлі анемії. Про яку хворобу слід думати лікарю?

A. Хронічний лімфолейкоз

B. Гострий мієлолейкоз

C. Лімфогранулематоз

D. Інфекційний мононуклеоз

E. Мієломна хвороба

*12. У хворого при гематологічному обстеженні отримана наступна картина: Ер.-2,8*10^{12}/л, Нв.- 80 г/л, К.п.- 0,85, Ретикулоц.- 0,1%, Тромбоц.- 160*10^{9}/л, Лейкоц.- 60*10^{9}/л. Б-2, Э-8, Промієлоц.-5, Мієлоц.-5, Юн.-16, Пя-20, Ся-34, Л-5, М-5. Про яку форму патології крові свідчить дана картина?*

A. Хронічний мієлоїдний лейкоз

B. Гострий мієлоїдний лейкоз

C. Гіпопластична анемія

D. Недиференційований лейкоз

E . Гемолітична анемія

13. У хворого П. виявлені наступні зміни в периферичній крові: ер. - 3,0х10^{12}/л, Нв-80г/л, лейк. – 1,0х10^{9}/л. Лейкоцитарна формула: базофіли - 0%, еозинофіли - 0%, мієлобласти - 64%, промієлоцити - 0%; мієлоцити - 0%, метамієлоцити - 0%, паличкоядерні - 1%, сегментоядерні - 8%, лімфоцити - 24%, моноцити - 3%. Визначте патологію, яка відповідає даній картині крові.

A. Хронічний мієлолейкоз

B. Еритремія

C. Нейтрофільний лейкоцитоз

D. Гострий мієлобластний лейкоз

E. Лімфоцитоз

*14. Хворий протягом останнього року став відмічати підвищену втомлюваність, загальну слабість. Аналіз крові: Ер – 4,1*10^{12}/л, Hb- 119 г/л, КП - 0.87, лейкоцити – 52*10^{9}/л, лейкоформула: Ю–0, П–0, С–9%, Е–0, Б–0, лімфобласти - 2%, пролімфоцити - 5%, лімфоцити - 81%, М - 3%, тромбоцити – 160*10^{9}/л. В мазку: нормохромія, велика кількість тіней Боткіна-Гумпрехта. Про яку патологію системи крові свідчить дана гемограма?*

A. Хронічний лімфолейкоз

B. Хронічний мієлолейкоз

C. Гострий лімфобластний лейкоз

D. Гострий мієлобластний лейкоз

E. Хронічний монолейкоз

15. У хворого на гострий мієлоїдний лейкоз виявлено збільшення печінки, селезінки, анемію, мієлобласти в периферичній крові. Яка принципова ознака відрізняє гострий мієлоїдний лейкоз від хронічного ?

A. Анемія

B. Панцитопенія

C. Лейкемічний провал

D. Бластні клітини в периферичній крові

E. Тромбоцитопенія

17.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття **18** **Патологія системи гемостазу й антигемостазу**

18.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Розлади гемостазу посідають важливе місце в галузях фундаментальної та клінічної медицини, оскільки вони є одним із найчастіших патологічних станів, що зустрічаються у практиці. При цьому патології гемостазу представлені великим спектром різноманітних за своїм походженням і перебігом патологій. Крім того, вони характеризуються надзвичайно високою небезпекою не лише для здоров'я хворої людини, а й для її життя.

18.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію й основні прояви всіх видів порушень системи гемостазу-антигемостазу – геморагічних і тромбофільних діатезів, а також тромбогеморагічних гемостазіопатій.

18.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначити типові порушення у системі крові.
- Застосовувати сучасні принципи класифікації типових порушень у системі крові.
- Оцінювати значення причин та механізмів у розвитку геморагічних діатезів – основні види вазопатій, тромбоцитопеній і тромбоцитопатій, коагулопатій.
- Розуміти закономірності виникнення, розвитку та результату тромбофільних діатезів.
- Пояснювати патологічну сутність синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, аналізувати причини виникнення та механізми його розвитку, характеризувати типові клінічні прояви залежно від стадії хвороби.

- Давати оцінку стану системи гемостазу-антигемостазу на підставі коагулограми.

18.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Нормальний стан крові в кровоносному руслі забезпечується трьома системами:

1. Система гемостазу (згортальна система) – забезпечує згортання крові та зупинку кровотечі при порушенні цілісності судин. Має три ланки:

- судинний гемостаз;
- клітинний (тромбоцитарно-лейкоцитарний) гемостаз;
- коагуляційний гемостаз.

Первинний гемостаз (*судинна* та *клітинна* ланки) оцінюють за наступними показниками:

- кількість ***тромбоцитів*** – це без'ядерні фрагменти, що відокремилися від мегакаріоцитів і складаються з гіаломера та грануломера;

- тривалість життя тромбоцитів;

- агрегація тромбоцитів;

- резистентність капілярів (манжеточна проба);

- час кровотечі за Дуке;

- ретракція кров'яного згустку.

Вторинний гемостаз (*коагуляційна* ланка) оцінюють за наступними показниками:

- час згортання крові;

- активований частковий тромбопластиновий час;

- протромбіновий індекс;

- протромбіновий час;

- кількість фібриногену;

- кількість факторів згортання крові.

2. Система антигемостазу (протизгортальна система) – забезпечує рідкий стан крові в непошкоджених судинах, а також локальний і зворотний характер тромбозу. Має три ланки:

- тромборезистентність судинної стінки;
- антитромботичні фактори та кофактори тромбоцитів і лейкоцитів;
- плазмові фактори фібринолізу та інгібітори протеїназ.

Протизгортальну систему можна оцінювати за рівнем антитромбіну III , гепаринового кофактору II, протеїнів С і S, деяких інгібіторів протеїназ тощо.

3. Система фібринолізу – забезпечує розчинення утворених тромбів. Оцінюють за рівнем D-димеру, активаторів та інгібіторів фібринолізу тощо.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОРУШЕНЬ ГЕМОСТАЗУ Й АНТИГЕМОСТАЗУ

За зрушеннями в динамічній рівновазі між системами згортання та протизгортання крові, такі патології можна поділити на:

- **Геморагічні діатези** – наслідок недостатності гемостазу по відношенню до антигемостазу:
  - *вазопатії* – патології судинної ланки гемостазу;
  - *тромбоцитопенії та тромбоцитопатії* – патології тромбоцитарного гемостазу;
  - *коагулопатії* – порушення коагуляційної ланки гемостазу.
- **Тромбофільні діатези** – наслідок переважання гемостазу над антигемостазом.
- **Тромбогеморагічні гемостазіопатії.**

ГЕМОРАГІЧНІ ДІАТЕЗИ

Геморагічний діатез – це схильність до повторних кровотеч і крововиливів, що виникають спонтанно або після незначних впливів і клінічно проявляються певним геморагічним синдромом. Для всіх геморагічних

синдромів притаманні кровоточивості. На сьогоднішній день відомо декілька сотень різноманітних геморагічних діатезів.

Виділяють такі ***типи кровоточивості***, що пов'язані з патологією гемостазу:

- петехіально-синячковий (мікроциркуляторний);
- гематомний;
- петехіально-гематомний;
- васкулітно-пурпурний;
- ангіоматозний.

У клініці геморагічних діатезів *домінують геморагічний і анемічний синдроми* (найчастіше – за рахунок залізодефіцитної анемії внаслідок повторних кровотеч). Небезпечними ускладненнями вважаються зовнішні та внутрішні кровотечі, у тому числі крововиливи у життєво важливі органи. Крім того, необхідність частих гемотрансфузій при геморагічних діатезах є фактором ризику розвитку посттрансфузійних реакцій і зараження інфекціями.

Для діагностики цих станів досліджуються не лише клінічні аналізи крові та сечі, а й кількість тромбоцитів, коагулограма, кал на приховану кров.

Отже, відповідно до компрометації певної з трьох існуючих ланок гемостазу, геморагічні синдроми ділять на вазопатії, тромбоцитопенії/тромбоцитопатії, коагулопатії.

I. Вазопатії – патології судинної стінки, що визначають її нездатність брати участь у ефективному гемостазі, а також знижену резистентність до пошкоджень. У їхній основі можуть лежати імунопатологічні механізми, аномалії або дефіцит колагену тощо. При цьому спостерігається геморагічний синдром у вигляді васкулітно-пурпурової кровоточивості.

Вазопатії бувають:

А. Вроджені:

- спадкові телеангіектазії (хвороба Рандю-Ослера);

- аневризми дрібних судин;

- синдроми Елерса-Данло, Марфана, ангіоматози Ван-Богарта-Діврі, Гіппеля-Ліндау, Стерджа-Вебера-Краббе тощо.

Б. Набуті:

- хвороба Шенляйн-Геноха (геморагічний васкуліт, капіляротоксикоз);

- імунні васкуліти;

- системні васкуліти;

- пурпури при амілоїдозі та деяких диспротеїнеміях;

- авітаміноз С;

- інші (медикаментозні, психічні, травматичні, інфекційні).

Хвороба Шенляйн-Геноха (геморагічний васкуліт) – це системне запалення капілярів і дрібних судин, що супроводжується проліферативними явищами.

У основі синдрому лежить ураження судин дрібного калібру імунними комплексами та компонентами системи комплементу, що обумовлюють при фіксації на стінці судин лізис ендотеліальних клітин із розвитком асептичного запалення. Подальше підвищення проникності капілярів веде до транссудації плазми та виходу еритроцитів у тканини.

Існують шкірна (проста), суглобова, вісцеральна (абдомінально-ниркова) та змішана форми цієї хвороби.

Хвороба Рандю-Ослера – аутосомно-домінантно успадковані артеріо-венозні телеангіоектазії слизових оболонок внаслідок:

- неповноцінності мезенхіми;

- осередкованого стоншення стінок і розширення просвіту мікросудин;

- неповноцінного локального гемостазу через недорозвинення субендотелію та вкрай малого вмісту в ньому колагену.

Клінічно характерні шкірні телеангіоектазії та часті кровотечі (особливо носові, а також зі шлунково-кишкового тракту).

II. Патології тромбоцитарного гемостазу пов'язані або зі зміною їхньої кількості, або з порушенням їхньої функції:

А) Тромбоцитопенія – зменшення кількості тромбоцитів у крові менше $150 \cdot 10^9$/л. Можливі причини:

- *знижена продукція* тромбоцитів (вроджені патології – синдром Альпорта, анемія Фанконі; набуті патології – при деяких пухлинах як паранеопластичний синдром, апластичній анемії, деяких інфекціях, дії сульфаніламідів і тіазидів, отруєнні алкоголем, фосфором чи іншими отрутами);
- *підвищена елімінація* тромбоцитів:

  - гетероімунні патології (під дією хімічних речовин чи ліків),

  - ізоімунні патології (внаслідок переливання крові),

  - аутоімунні патології (ідіопатична тромбоцитопенічні пурпура – ***хвороба Верльгофа***, а також при системних захворюваннях сполучної тканини),

  - неімунні патології (вірусні інфекції та механічні пошкодження тромбоцитів при протезуванні клапанів серця, екстракорпоральному кровообігу, хворобі Макріафави-Мікели тощо);

- *секвестрація* тромбоцитів (при гіперспленизмі – його ***критерії***: спленомегалія, незмінений або гіперплазований кістковий мозок, різке зниження кількості тромбоцитів у крові та кістковому мозку, наявність у кістковому мозку мегакаріоцитів у достатньо великій кількості);
- *підвищене споживання* тромбоцитів;
- *внаслідок розведення* (після переливання плазми крові).

Б) Тромбоцитопатія – це спадкове або набуте порушення виконання тромбоцитами властивих їм функцій, а саме:

- дефект *адгезії* (при хворобі Віллебранда – різновид коагулопатії, ***синдромі Бернара-Сульє*** – це спадковий дефект глікопротеїну Iβ, що поєднуються зі збільшенням розміру тромбоцитів);
- дефект *агрегації* (при порушенні синтезу колагену, ***хворобі Гланцмана*** – це спадковий дефіцит глікопротеїну IIβ/IIIa);
- дефект *депонування гранул* і *вивільнення медіаторів* тромбоцитів (при дії курантилу, деяких НПЗП, ***синдромі Германського-Пудлака***, синдромі Чедіака-Хігасі, ***синдромі «сірих» тромбоцитів***, TAR-синдромі);
- дефект *ретракції*.

III. Коагулопатії – геморагічні захворювання, що виникають у результаті первинних порушень у плазмовій системі фібриноутворення. Їх поділяють на:

- Спадкові:

1. Тромбопластинопатії – патології першої фази коагуляційного гемостазу (утворення тромбопластину).

- ***Гемофілія А*** – зчеплена зі статтю схильність до кровоточивості, обумовлена дефіцитом VIII фактору згортання (антигемофільного глобуліну). Успадкування – Х-зчеплене рецесивне, тому хворіють лише чоловіки, а жінки можуть бути лише носіями дефектного гену. При будь-якому пошкодженні судини кров не згортається через затримку утворення кров'яного тромбопластину. Симптоми маніфестують у перші роки життя: внутрішньосуглобові (гемофілічна артропатія, найчастіше ушкоджуються колінні, ліктьові та гомілково-ступневі суглоби) та внутрішньом'язеві крововиливи, гематурія, шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньочерепні крововиливи, стійкі кровотечі з операційних ран і після видалення зубів чи травм. Вираженість клінічних проявів залежить від рівня активності VIII фактору згортання (менше 1% норми – тяжка форма, 1-5 % норми – форма середньої тяжкості, 5-50% норми – легка форма).

- ***Гемофілія В (хвороба Крістмаса)*** – зчеплена зі статтю схильність до кровоточивості, обумовлена дефіцитом IX фактору згортання (плазмового компонента тромбопластину). Клінічні прояви схожі на симптоми гемофілії А.

- ***Гемофілія С (хвороба Розенталя)*** – зчеплена зі статтю схильність до кровоточивості, обумовлена дефіцитом XI фактору згортання (фактору Розенталя). Клінічні прояви схожі на симптоми гемофілії А.

- ***Хвороба Віллебранда*** – геморагічний діатез, спричинений дефіцитом або порушенням структури фактора фон Віллебранда або порушенням чутливості рецепторів до нього. У нормі цей фактор циркулює в крові у поєднанні з VIII фактором згортання, забезпечуючи зв'язок між рецептором тромбоцитів і субендотеліальними фібрилами колагену судин, тобто зумовлюючи адгезію тромбоцитів. Таким чином, дефіцит фактору фон Віллебранда є порушенням як первинного, так і вторинного гемостазу, тому цю хворобу *можна одночасно розглядати і як тромбоцитопатію, і як коагулопатію*. Жінки хворіють дещо частіше. Прояви переважно представлені профузними матковими та носовими кровотечами й кровотечами при ін'єкціях і порізах.

- ***Інші*** (спадкові дефіцити факторів згортання VII, X, XII).

2. Тромбінопатії – патології другої фази коагуляційного гемостазу (перетворення протромбіну в тромбін).

- ***Спадковий дефіцит протромбіну*** – недостатність або функціональна неповноцінність V фактору згортання.

- ***Парагемофілія (хвороба Оврена)*** – недостатність або функціональна неповноцінність II фактору згортання.

3. Фібринопатії – патології третьої фази коагуляційного гемостазу (утворення фібрину).

- ***Спадкова гіпо- або афібриногенемія*** – важка коагулопатія внаслідок дефіциту чи відсутності фібриногену в крові, що призводить до значних кровотеч.

- ***Дисфібриногенемії*** – якісні аномалії фактору I (іноді геморагічні прояви не спостерігаються).

- Набуті:

- ***Гіпопротромбінемія***. Як відомо, протромбін є білком, для біосинтезу якого потрібен вітамін К. Відповідно, гіпопротромбінемія може виникати внаслідок:

а) *дефіциту вітаміну К, прийому його антагоністів* (варфарин, неодикумарин тощо) або через *порушення всмоктування вітаміну К* при відсутності в кишечнику жовчних кислот при механічних жовтяницях (крім того, вітамін К є кофактором мікросомального печінкового ферменту γ-карбоксилази, тому при дефіциті цього вітаміну ще порушується карбоксилювання білкових факторів згортання);

б) *порушення синтезу поліпептидного ланцюга печінкою* (при гепатитах, цирозі, печінковій недостатності).

- ***Підвищення антитромбінової активності*** – при введенні гепарину або гірудотерапії.

- ***Підвищення фібринолітичної активності*** – при введенні активаторів фібринолізу.

ТРОМБОФІЛЬНІ ДІАТЕЗИ

Тромбофільний діатез – це порушення гемостазу зі схильністю до утворення тромбів і розвитку тромбоемболій, що клінічно проявляється певним тромботичним синдромом. Патогенетичною основою розвитку тромбозу є тріада Вірхова (*практичне заняття №9*).

Можливі причини:

- ***Тромбоцитози*** – це збільшення кількості тромбоцитів у крові більше $400 \cdot 10^9$/л. Вони бувають:

- Первинні: *есенціальна тромбоцитемія* – хронічне мієлопроліферативне захворювання з клональною проліферацією мегакаріоцитарного ростка гемопоезу з розвитком гіпертромбоцитозу. У основі лежать драйвер-мутації (три варіанти компрометованих генів). У гемограмі – тромбоцитоз вище $1000 \cdot 10^9$/л, фрагменти мегакаріоцитів.

- Вторинні: при гемолітичний і залізодефіцитній анемії, хронічних запальних та інфекційних захворюваннях, після гострої крововтрати, після операції, після спленектомії, при хронічному алкоголізмі, бактеріальному ендокардиті, міокардіопатіях тощо.

- ***Зміни реологічних властивостей*** крові – згущення крові, підвищення її в'язкості, гематокриту, вмісту гемоглобіну та еритроцитів (при хворобі Вакеза-Ослера, поліглобулії, значній дегідратації, гіперфірбиногенемії, парапротеїнемії).
- ***Синдром в'язких тромбоцитів*** (при цукровому діабеті, атеросклерозі, прийомі глюкокортикоїдів тощо).
- ***Гіперпродукція факторів згортання*** крові – при аномалії Лейдена (фактор Va втрачає здатність інактивуватися протеїном С).
- ***Дефіцит антикоагулянтів*** – антитромбіну III, протеїну С, протеїну S, TFPI й інших.
- ***Порушення фібринолізу.***
- ***Антифосфоліпідний синдром*** – аутоімунні порушення, що характеризуються наявністю у високому титрі в крові аутоантитіл класів IgG та IgM до негативно заряджених мембранних фосфоліпідів. Зокрема, йдеться про кардіоліпін, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін і інші. Антифосфоліпідні антитіла блокують фосфоліпіди та фосфоліпідно-білкові комплекси як вільних фосфоліпідних мікровезикул плазми, так і лабілізованих мембранних фосфоліпідів ендотелію та тромбоцитів. У *результаті* цього:

  - знижується тромборезистентність ендотелію;

  - активується судинно-тромбоцитарний гемостаз;

  - відбувається дисбаланс у системі коагуляційного гемостазу: активація факторів згортання Va, Xa та протромбіну на фоні зниження інтенсивності протизгортальних механізмів.

Цей синдром *спостерігається при* системному червоному вовчаку, хронічних вірусних інфекціях, лімфопроліферативних хворобах, дії деяких ліків. Характерні *прояви*:

- схильність до тромбоутворення (інколи – навпаки: схильність до кровоточивості внаслідок екранування мембранних фосфоліпідів, на поверхні яких повинна відбуватися взаємодія факторів зсідання крові).

- невиношування вагітності (внаслідок тромбування мікросудин плаценти);

- шкірні симптоми (сітчасте ліведо, дискоїдний висип, капіляріти);

- неврологічні симптоми (мігрень, хорея, епілепсія);

- ендокардит, плеврит, перикардит;

- асептичний некроз головки стегнової кістки;

- нефропатії.

- ***Паранеопластичні тромбофілічні синдроми*** при деяких пухлинах (*практичне заняття №11*).
- ***Ятрогенні*** причини (прийом естрогенних контрацептивів, гепаринова тромбоцитопенія з рикошетними тромбозами, стан після трансплантації кісткового мозку).

ТРОМБОГЕМОРАГІЧНІ СИНДРОМИ

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром) – це патологічний стан, що характеризується надмірним внутрішньосудинним згортанням крові внаслідок підвищеного надходження до крові прокоагулянтів та активаторів згортання крові з подальшим розвитком коагулопатії споживання.

Можливі ***причини гострого ДВЗ-синдрому***:

- *Масивні пошкодження тканин* (опіки, обмороження, механічні травми тощо). У основі – надходження до крові великої кількості тканинного тромбопластину та колагену, а також тромбогенність пошкоджених судин.

- *Шок* будь-якого генезу, *синдром системної запальної відповіді* (внаслідок активації кінінів і системи комплементу).

- *Сепсис, токсинемія* (внаслідок дії ендотоксинів і безпосереднього впливу мікроорганізмів).

- *Акушерська патологія* (розрив плаценти, емболія навколоплідними водами, еклампсія, викидень, затримка мертвого плода у матці). У основі – надмірне надходження прокоагулянтів у кров із плаценти та провізорних органів плода.

- *Злоякісні новоутворення*. Бластні клітини можуть бути джерелом прокоагулянтів, а протипухлинні цитокіни активують тромбоцити й ендотелій.

- *Масивний гемоліз* (при гемотрансфузіях, гемолітичній анемії, отруєнні гемолітичними отрутами, гемолітико-уремічному синдромі).

- *Декомпенсовані хвороби печінки*.

Можливі ***причини хронічного ДВЗ-синдрому*** – серцево-судинні хвороби, аутоімунні захворювання, судинні патології нирок, гематологічні захворювання, важкі запалення.

Патогенез ДВЗ-синдрому:

Тканинний тромбопластин у надмірній кількості надходить у кров з пошкоджених тканин, а також продукується пошкодженим ендотелієм судин чи макрофагами. У комплексі з VII фактором згортання він активує X фактор як за зовнішнім, так і внутрішнім механізмом. Також активується плазмова протеолітична система, через що у кров потрапляє ще більше продуктів білкового розпаду, які викликають або посилення згортання (продукти розщеплення кініногену), або пригнічують ці процеси (кінцеві

продукти фібринолізу). Паралельно цьому послідовно знижується рівень основного фізіологічного антикоагулянту – антитромбіну ІІІ.

Усе це призводить до множинного тромбоутворення, однак у подальшому розвивається виснаження факторів згортання та коагулопатія споживання – таким чином, внутрішньосудинне згортання крові змінюється гіпокоагуляцією та важким геморагічним синдромом.

Цей процес відбувається у три ***стадії***:

- стадія *гіперкоагуляції* – тромбози у судинах мікроциркуляторного русла. Проявляється акроціанозом, знижується чутливість, може бути марення, кома, задишка, олігурія, колапс, набряк легенів.

- *перехідна* стадія – наростання тромбозів і клінічних симптомів.

- стадія *гіпокоагуляції* – геморагічні прояви внаслідок виснаження системи згортання. Будь-яка ін'єкція веде до кровотечі, а кров, взята в пробірку, не згортається. Спостерігаються петехії, екхімози, гематоми, крововиливи, шлунково-кишкові кровотечі, гепаторенальний синдром, анурія. При цьому можлива смерть хворого.

18.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про гемостаз-антигемостаз, їхні види та механізми реалізації.
2. Геморагічні порушення гемостазу. Вазопатії, тромбоцитопенії та тромбоцитопатії, коагулопатії – етіопатологічна сутність і клінічні наслідки.
3. Тромбофільні стани – визначення, етіологія, патогенез, класифікація та клінічні прояви.
4. Патофізіологія ДВЗ-синдрому.
5. Підходи до патогенетичної терапії порушень у системах гемостазу та антигемостазу.

6. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Методи визначення патологічних змін в системі гемостазу. Особливості показників коагулограми та тромбоеластограми. Патогенез геморагічного шоку.

18.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Остання стадія ДВЗ-синдрому.

4. Геморагічний васкуліт, що супроводжується проліферативними явищами з запальними ураженнями дрібних судин і капілярів (*за авторами*).

5. Порушення виконання тромбоцитами функцій за нормальної або підвищеної їхньої кількості.

6. Спадкова хвороба, пов'язана з неповноцінністю ендотелію судин, у результаті чого утворюються множинні ангіоми та телеангіектазії (*за авторами*).

7. Петехіально-синячковий тип кровоточивості (синонім).

9. Парагемофілія – це хвороба … (*за автором*).

11. Синдром, у основі якого лежать аутоімунні порушення, що характеризуються наявністю в крові аутоантитіл до негативно заряджених мембранних фосфоліпідів.

13. Ідіопатична тромбоцитопенічні пурпура (назва хвороби *за автором*).

За вертикаллю:

2. Патології коагуляційної ланки гемостазу.

3. Діатез внаслідок недостатності гемостазу по відношенню до антигемостазу.

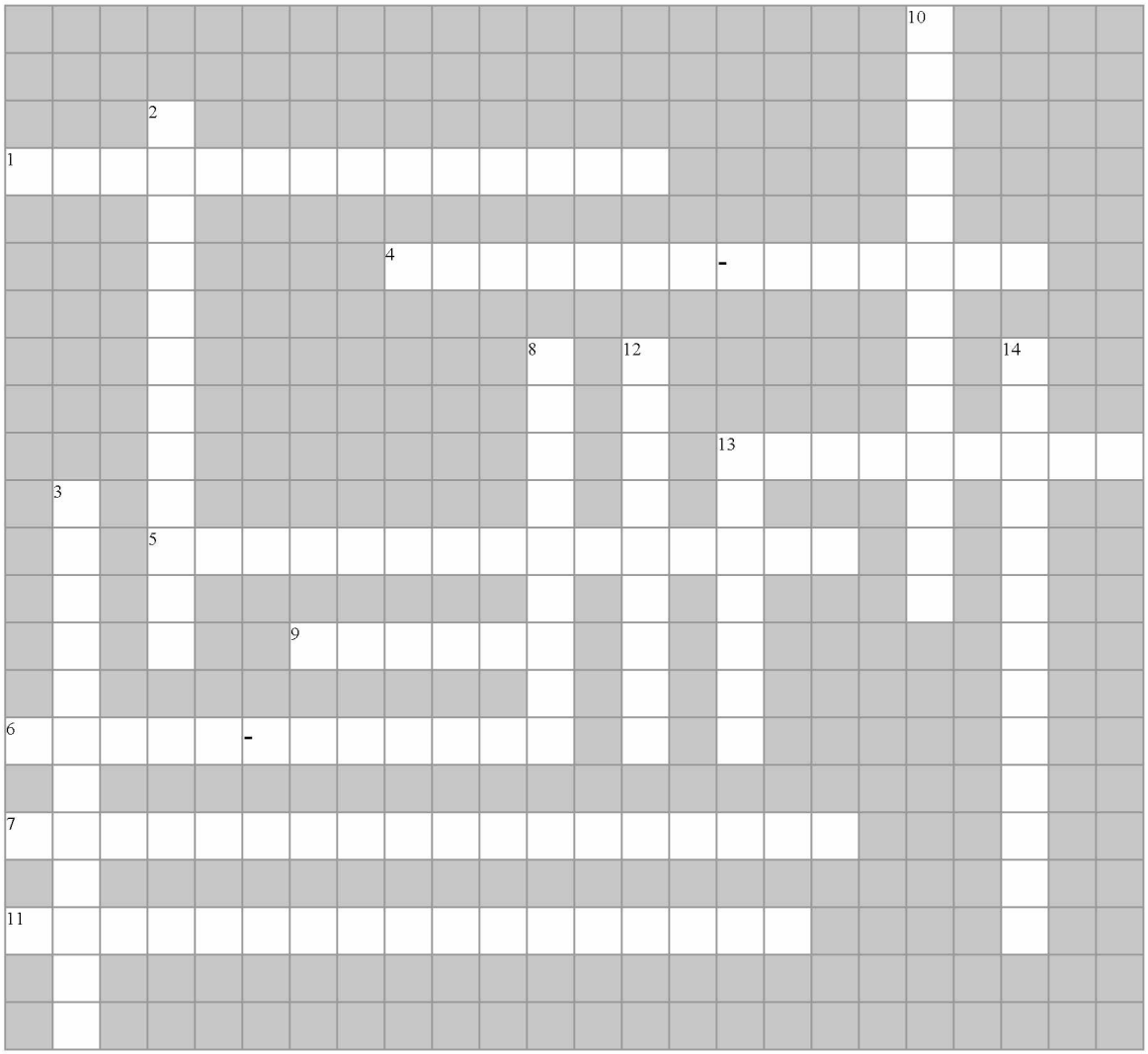
8. Дефіцит якого фактору згортання крові лежить у основі гемофілії В (*за автором*)?

10. Діатез внаслідок переважання гемостазу над антигемостазом

12. Патології судинної ланки гемостазу.

13. За біохімічними властивостями, речовина, що є кофактором мікросомального печінкового ферменту γ-карбоксилази та бере участь у синтезі протромбіну – це …

14. Первинний тромбоцитоз – це есенціальна…



II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У хворих з непрохідністю жовчовивідних шляхів пригнічується зсідання крові, виникають кровотечі, що єнаслідком недостатнього засвоєння вітаміну:

A. C

B. A

C. D

D. E

E. K

2. Хворий 12-ти років поступив в клініку з гемартрозом колінного суглоба, з раннього дитинства страждає кровоточивістю. Яка хвороба у хлопчика?

A. Мегалобластна анемія

B. Геморагічний васкуліт

C. Гемолітична анемія

D. Гемофілія

E. Тромбоцитопенічна пурпура

3. У хворого після оперативного втручання на підшлунковій залозі розвинувся геморагічний синдром із порушенням третьої фази зсідання крові. Що буде найбільш імовірним механізмом порушення гемостазу?

A. Активація фібринолізу

B. Зниження синтезу протромбіну

C. Зниження синтезу фібриногену

D. Якісні аномалії фібриногенезу

E. Дефіцит фібриностабілізуючого фактора

4. У хворого з тривалою хворобою печінки видалення зуба призвело до сильної кровотечі. При лабораторному дослідженні виявлено зниження вмісту протромбіну в крові. Це призведе, перш за все, до порушення:

A. Першої фази коагуляційного гемостазу

B. Другої фази коагуляційного гемостазу

C. Судинно-тромбоцитарного гемостазу

D. Фібринолізу

E. Антикоагулянтних властивостей крові

5. У чоловіка 60-ти років з хронічним гепатитом, часто спостерігаються кровотечі з носа і ясен, спонтанно з'являються геморагічні висипання на шкірі і слизових оболонках. Зазначені симптоми є наслідком:

A. Зменшенням синтезу протромбіну і фібріногену

B. Збільшенням вмісту в крові амінотрансфераз

C. Зменшенням утворення сироваткових альбумінів

D. Збільшенням вмісту в крові макроглобулінів і кріоглобулінів

E. Зменшенням вмісту в крові холінестерази

6. Хлопчика 2-х років з вираженим геморагічним синдромом відсутній антигемофільний глобулін А (фактор VIII) у плазмі крові. Яка фаза гемостазу первинно порушена у цього хворого?

A. Внутрішній механізм активації протромбінази

B. Зовнішній механізм активації протромбінази

C. Перетворення протромбіну в тромбін

D. Перетворення фібриногену в фібрин

E. Ретракція кров'яного згустку

7. У хворого 70-ти років атеросклероз ускладнився тромбозом судин нижніх кінцівок, виникла гангрена пальців лівої стопи. Початок тромбоутворення, найбільш вірогідно, пов'язаний з:

A. Адгезією тромбоцитів

B. Активацією протромбінази

C. Перетворенням протромбіну в тромбін

D. Перетворенням фібриногену в фібрин

E. Зниженням синтезу гепарину

8. Пацієнт страждає на геморагічний синдром, що проявляється частими носовими кровотечами, посттравматичними та спонтанними внутрішньошкірними та внутрішньосуглобовими крововиливами. Після

лабораторного обстеження було діагностовано гемофілію В. Дефіцит якого фактора згортання крові обумовлює дане захворювання?

A. IX

B. VIII

C. XI

D. V

E. VII

9. У хворої 43-х років на фоні септичного шоку відзначається тромбоцитопенія, зниження фібриногену, поява в крові продуктів дегенерації фібрину, поява петехіальних крововиливів. Вкажіть причину виникнення зазначених змін:

A. Екзогенна інтоксикація

B. Автоімунна тромбоцитопенія

C. Геморагічний діатез

D. Порушення утворення тромбоцитів

E. ДВЗ-синдром

10. У хворого виявлені множинні синяки на тілі, тривалість кровотечі за Дюке 25 хвилин, число тромбоцитів крові $25*10^9$/л. Для якого захворювання характерні такі ознаки?

A. Спадковий дефект утворення тромбоцитів

B. Гемофілія А

C. Гемофілія В

D. Хвороба Віллебранда

E. Авітаміноз С

ІІІ. Намалюйте змістовні, вичерпні та лаконічні блок-схеми:

1. Схема гемостазу-антигемостазу в нормі.

2. Зміни показників коагулограми при наступних станах:

Геморагічні діатези – вазопатії

Геморагічні діатези – пат.тромбоц.

Геморагічні діатези – коагулопатії

Тромбофільні діатези

18.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	**19**	**Патофізіологія серцевої недостатності**

19.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Гостра та хронічна серцева недостатність є одними з найпоширеніших причин інвалідизації та смерті людей – на сьогоднішній день саме хвороби серцево-судинної системи посідають перше місце серед причин смертності людей. При цьому причини та форми їхнього перебігу відрізняються широким спектром особливостей, що робить актуальним їхнє ґрунтовне вивчення з метою подальшого кваліфікованого надання медичної допомоги пацієнтам кардіологічного профіля.

19.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: етіологію та патогенез відомих форм серцевої недостатності та механізми її компенсації, вроджені та набуті вади серця та їхні гемодинамічні особливості.

19.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність недостатності кровообігу та серцевої недостатності.

- Класифікувати серцеву недостатність за найбільш поширеними критеріями, у тому числі за функціональними класами.
- Наводити приклади причин, що призводять до гострої або хронічної серцевої недостатності.
- Пояснювати патофізіологічні основи перевантажувальної, міокардіальної та позаміокардіальної серцевої недостатності.
- Обґрунтовувати гемодинамічні зміни при набутих вадах серця.
- Розуміти механізми компенсації та декомпенсації при серцевій недостатності.

19.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Недостатність кровообігу – це сукупність гемодинамічних розладів, що призводять до гіпоперфузії тканин. Вона може бути зумовлена серцевою, судинною або серцево-судинною недостатністю.

Серцева недостатність – це типова форма патології серця, за якої насосна функція серця не забезпечує адекватний метаболічним потребам організму рівень системної гемодинаміки (*некомпенсована* форма) або підтримує його завдяки посиленій реалізації компенсаторних механізмів організму (*компенсована* форма).

Гемодинамічні зміни при серцевій недостатності:

- ↓ ударного об'єму;
- ↓ серцевого викиду;
- ↓ артеріального тиску;
- ↑ час кругообігу крові;
- ↓ капілярної перфузії;

- ↑ еритропоезу;
- ↑ венозного тиску (хронічна серцева недостатність) або ↓ венозного тиску (гостра серцева недостатність);
- ↑ ОЦК (хронічна серцева недостатність) або ↓ ОЦК (гостра серцева недостатність).

Характерним маркером серцевої недостатності є збільшення концентрації у крові передсердного натрійуретичного пептиду.

Клінічні прояви при серцевій недостатності залежать від її клінічної форми, однак головними спільними ознаками є:

- *Тахікардія* (збільшення частоти серцевих скорочень більше 90 за хвилину) – внаслідок підвищення вмісту катехоламінів, реалізації рефлексу Бейнбріджа або рефлексу з дуги аорти та каротидного синусу при падінні АТ.

- *Задишка* – внаслідок компенсаторних змін при гіпоксії та ацидозі (особливо при фізичному навантаженні), але є енергетично невигідною та згодом поглиблює гіпоксію.

- *Ціаноз* – внаслідок циркуляторної та дихальної гіпоксії.

- *Серцеві набряки* – внаслідок зменшення хвилинного об'єму крові, що призводить до реалізації наступних механізмів:

- зменшення інтенсивності кровотоку в нирках → активація юкстагломерулярного апарату → підвищення секреції реніну → підвищення секреції альдостерону → посилення реабсорбції натрію в канальцях нефронів → розвиток позаклітинної гіперосмії → збудження осмотичних рецепторів → посилення секреції антидіуретичного гормону → затримка води в організмі;
- реакція волюморецепторів великих кровоносних судин → звуження судин кіркової речовини нирок → «скидання» крові в медулярні нефрони (їхні канальці довші, аніж у кортикальних) → зростання реабсорбції, у тому числі й іонів натрію → розвиток позаклітинної гіперосмії → збудження осмотичних рецепторів → посилення секреції антидіуретичного гормону → затримка води в організмі;
- розвиток циркуляторної гіпоксії → підвищення проникності капілярних стінок → вихід плазми в позасудинний простір;
- розвиток венозної гіпертензії → порушення відтоку лімфи та посилення фільтрації води з судин → застій крові, у тому числі в печінці → зниження

синтезу альбумінів печінкою → гіпоонкія плазми → вода з судин за градієнтом концентрації переходить у позасудинний простір.

У цілому, *черговість появи ознак* хронічної серцевої недостатності протягом років хвороби можна представити наступним чином: задишка → ортопное → набряки нижніх кінцівок → нічна пароксизмальна задишка → напади серцевої астми → акроціаноз → нічний непродуктивний кашель → кровохаркання → набухання шийних вен, тяжкість у правому підребер'ї → анасарка → резистентність до терапії.

ЕТІОЛОГІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Розвитку серцевої недостатності **сприяють**:

- гострий коронарний синдром;
- міокардіальний рубець, гібернація міокарда, патологія коронарних артерій, погіршена коронарна мікроциркуляція, ендотеліальна дисфункція тощо;
- токсичні ураження (зловживання алкоголем, вживання наркотиків, отруєння солями важких металів, дія радіації, отруєння бета-блокаторами чи серцевими глікозидами);
- імунологічні та запальні пошкодження міокарду;
- інфільтрації та метастазування в міокард;
- гормональні порушення (хвороби щитоподібної і паращитоподібної залоз, феохромоцитома, акромегалія, дефіцит соматотропіну, гіперкортизолемія, хвороба Конна, хвороба Аддісона, метаболічний синдром);
- аліментарні причини (ожиріння, анорексія, значний дефіцит деяких речовин – селену, заліза, кальцію, тіаміну, карнітину);
- гіпертензія;
- аритмії;
- клапанні недостатності, стенози отворів;
- розрив аневризм;
- кардіоміопатії;
- міокардити;

- патології перикарду, епікарду;

- тампонада серця;

- генетичні патології;

- фактори, що збільшують ризик розвитку серцевої недостатності – ниркова недостатність, сепсис, важкі анемії, ускладнена вагітність, інші фонові несерцеві хвороби.

КЛАСИФІКАЦІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

- За ***походженням***:

- *перевантажувальна*;
- *міокардіальна*;
- *позаміокардіальна*.

- За ***швидкістю розвитку***:

- *гостра* (хвилини, години) – загострення або декомпенсація хронічної серцевої недостатності, набряк легень, кардіогенний шок тощо;
- *хронічна* (тижні, місяці, роки).

- За ***переважно ураженим відділом*** серця:

- *лівошлуночкова* (найчастіші причини – артеріальна гіпертензія, гострий коронарний синдром, відрив папілярного м'яза з пролапсом мітрального клапана, найчастіші прояви – серцева астма, набряк легень);
- *правошлуночкова* (найчастіші причини – поширення великовогнищевого інфаркту лівого шлуночка на праві відділи серця або ізольований некроз міокарда правого шлуночка, мітральний стеноз, тромбоемболія легеневої артерії; найчастіший прояв – ***«легеневе серце» (cor pulmonale)*** – стан, що виникає внаслідок захворювань легень, уражень легеневих судин або деформацій грудної клітки й включає в себе легеневу гіпертензію, гіпертрофію правого шлуночка, його дилатацію та серцеву недостатність);
- *тотальна*.

- За ***збереженістю фракції викиду***:

- *систолічна* (зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка);
- *діастолічна* (зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка);

- *із помірним зниженням фракції викиду* лівого шлуночка.

- За ***компенсованістю***:

- *компенсована*;
- *декомпенсована*.

- За ***функціональними класами (NYHA)***:

- *I функціональний клас* хронічної серцевої недостатності – відсутні обмеження у фізичній активності, звичне фізичне навантаження не викликає вираженої втоми, слабкості, задишки чи серцебиття;
- *II функціональний* клас хронічної серцевої недостатності – помірне обмеження фізичної активності, поява скарг при значному фізичному навантажені (підйом по сходах вище другого поверху);
- *III функціональний клас* хронічної серцевої недостатності – виражене обмеження фізичної активності, поява скарг при незначному фізичному навантаженні (підйом по сходах до другого поверху);
- *IV функціональний клас* хронічної серцевої недостатності – ознаки серцевої недостатності проявляються у стані спокою, посилюючись при будь-якому фізичному навантаженні.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ВІД ПЕРЕНАВАНТАЖЕННЯ

Перевантажувальна серцева недостатність виникає внаслідок підвищеного навантаження на міокард, яке поділяється на:

- **переднавантаження** – перенавантаження ***об'ємом*** крові (*недостатність* клапанів серця, тривала компенсаторна гіперфункція серця, гіперволемія, уроджені дефекти перегородок серця тощо);
- **постнавантаження** – перенавантаження ***тиском або опором*** (*стеноз* отворів серця, коарктація аорти, артеріальна гіпертензія, генералізований атеросклероз, пневмосклероз тощо).

Якщо ліва половина серця не виконує покладене на неї навантаження, така серцева недостатність вважається **лівошлуночковою**. За цих умов підвищується тиск у лівому передсерді, малому колі кровообігу та правому шлуночку. Якщо права половина серця не виконує покладене на неї навантаження, так серцева недостатність вважається

правошлуночковою. При цьому підвищується тиск у правому передсерді та венах великого кола кровообігу

Отже, однією із найрозповсюдженіших груп причин перевантажувальної серцевої недостатності є **вади серця**, які бувають ***вродженими*** (відкритий артеріальний проток, тетрада Фалло, аномалія Ебштейна, дефекти перегородок, атрезії, транспозиції та інші) та ***набутими*** (спостерігаються частіше). Набуті вади поділяються наступним чином:

- за *етіологією* – ревматичні та неревматичні;
- за *клінічною картиною* – ціанотичні та неціанотичні;
- за *видом* (локалізація вади) – мітральний, аортальний, тристулковий, легеневої артерії; ревматична; неревматична (з уточненням);
- за *формою* (характер вади) – стеноз, недостатність, комбінована вада.

Комбінованими називають вади при наявності стенозу та недостатності одного клапана, а ***поєднаними*** – при ураженні кількох клапанів.

Недостатність мітрального клапана (мітральна недостатність) – вада серця, що характеризується неповним змиканням його стулок під час систоли лівого шлуночка.

Етіопатогенез: гостра ревматична лихоманка з розвитком ревматичного ендокардиту або вальвуліту (що веде до фіброзу та деформації клапана), інфекційний ендокардит, атеросклероз, дифузні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, системна склеродермія, дерматоміозит); це веде до зворотного току крові (***регургітації***) із лівого шлуночка в ліве передсердя.

Гемодинамічні зміни: неповне змикання стулок у систолу → регургітація з лівого шлуночка у ліве передсердя (регургітація до 5 мл крові при кожному скороченні практично не впливає на гемодинаміку, до 10 мл – незначний, більше 10 мл – помірний, більше 25 мл – важкий ступінь мітральної недостатності) → у лівому передсерді виявляється більше крові → надмірна кількість крові надходить у лівий шлуночок → його дилатація та гіпертрофія, застійні явища у великому колі кровообігу.

Пролапс мітрального клапана – стан, у основі якого лежить надмірна довжина стулок мітрального клапана. Внаслідок цього у систолу стулки зміщуються в ліве передсердя і замикаються вище площини мітрального кільця, може визначатися потік мітральної регургітації.

Мітральний стеноз – звуження лівого передсердно-шлуночкового отвору, що веде до порушення діастолічного надходження крові з лівого передсердя до лівого шлуночка. Можливо по типу «риб'ячого рота» (внаслідок зрощення й укорочення сухожильних ниток) або «піджачної петлі» (внаслідок фіброзного потовщення з утворенням отвору у вигляді щілини).

Етіопатогенез: найчастіші причини – ревматичний або інфекційний ендокардит; зменшення площі мітрального отвору ускладнює відтік крові з лівого передсердя до лівого шлуночка.

Гемодинамічні зміни: підвищений тиск у лівому передсерді → ретроградне підвищення тиску в легеневих венах і капілярах, активація рефлексу Китаєва → розвиток легеневої гіпертензії → у подальшому – проліферація гладеньких м'язів і звуження просвіту легеневої артерії → збільшення навантаження на правий шлуночок → його дилатація та гіпертрофія.

Недостатність аортального клапану (аортальна недостатність) – відсутність повного змикання стулок напівмісячних клапанів аорти у діастолу.

Етіопатогенез: наслідки гострої ревматичної лихоманки, синдром Марфана, інфекційний ендокардит, сифіліс, атеросклероз, дифузні захворювання сполучної тканини; у основі – регургітація крові з аорти в лівий шлуночок у діастолу.

Гемодинамічні зміни: надлишок об'єму крові, що надходить до лівого шлуночка під час діастоли → його розтягнення → посилення його скорочення (за законом Франка-Старлінга) → гіпертрофія лівого шлуночка, збільшення ударного викиду → низький діастолічний тиск у аорті → зменшення кровопостачання міокарду лівого шлуночка на фоні його різкої гіпертрофії → зрив механізмів компенсації → міогенна дилятація лівого шлуночка → розтягування фіброзного кільця лівого передсердно-шлуночкового отвору → формування відносної недостатності мітрального клапана → «мітралізація» аортальної вади.

Стеноз гирла аорти (аортальний стеноз) – звуження отвору лівого шлуночка в області аортального клапана.

Етіопатогенез: вроджене або набуте (атеросклероз, гостра ревматична лихоманка, інфекційний ендокардит) походження; у основі – утруднення відтоку крові з лівого шлуночка в аорту та різкого зростання градієнта тиску між ними.

Гемодинамічні зміни: постійне навантаження тиском лівого шлуночка → його гіпертрофія та діастолічна дисфункція → зменшення ударного об'єму через перешкоду → порушення місцевої та загальної перфузії → декомпенсація.

Вади тристулкового клапана – не часті патологічні стани, зазвичай трикуспідальна недостатність або стеноз приєднуються до вже існуючих вад серця при тривалому перебігу ревматизму або при народженні.

Для мітральних вад характерною є ***мітральна конфігурація*** серця при рентгенологічному дослідженні (вибухання назовні *верхньої* частини лівого контуру серця, обумовлене дилятацією лівого передсердя та конуса легеневої артерії; *талія серця згладжена*), для аортальних вад – ***аортальна конфігурація*** (вибухання назовні *нижньої* частини лівого контуру, обумовлене дилятацією лівого шлуночка; *талія серця підкреслена*, серце нагадує за формою качку, що сидить на воді).

МІОКАРДІАЛЬНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Міокардіальна серцева недостатність виникає внаслідок безпосереднього пошкодження серця. Можливі причини:

- **Коронарна недостатність** *(практичне заняття №20).*
- **Порушення серцевого ритму** *(практичне заняття №20).*
- **Некоронарогенні некрози міокарда**:
  - електролітно-стероїдні некрози;
  - катехоламінові некрози;
  - запальні некрози;
  - токсичні некрози.
- **Пошкодження міокарда на молекулярному та клітинному рівнях**:
  - порушення енергетичного забезпечення;
  - іонний дисбаланс;
  - пошкодження мембранного апарату та ферментних систем кардіоміоцитів;
  - розлад нейрогуморальної регуляції.
- **Інфекційний ендокардит** – запальне ураження клапанних структур і пристінкового ендокарду внаслідок розвитку бактеріємії або прямого вторгнення збудників у тканину серця з подальшою схильністю до генералізації септичного процесу (дисеміновані інфекції, септичні емболи). Можливі форми:

- *підгострий інфекційний ендокардит* (викликається переважно стрептококами) – триває більше 2 місяців, часто розвивається на аномальних клапанах після асимптомної бактеріємії з інфікованих ясен або інших спалахів хронічної інфекції;
- *гострий інфекційний ендокардит* (викликається переважно стафілококами, пневмококами, гемолітичними стрептококами тощо) – триває менше 2 місяців, розвивається зазвичай на інтактних клапанах;
- *інфекційний ендокардит протезованих клапанів* – інфікування резистентною флорою при оперативному кардіохірургічному втручанні;
- *інфекційний ендокардит правих відділів серця* – інфікування трикуспідального клапану або клапанів легеневої артерії (зазвичай – резидентною мікрофлорою шкіри) внаслідок порушення правил проведення внутрішньовенних ін'єкцій або катетеризації центральних вен.

- **Міокардит** – запальне ураження кардіоміоцитів, інтерстиціальної тканини, судин (іноді – ще й перикарду) внаслідок пошкоджуючої дії певного агента.
- **Міокардіодистрофії** – це метаболічні захворювання, які виникають при інтоксикаціях, анеміях, ендокринних розладах системних захворюваннях.
- **Кардіоміопатії** – первинні прогресуючі форми ураження серця, які як не відповідають критеріям міокардиту чи міокардіодистрофії, так і не спричинені артеріальною гіпертензією чи патологією клапанів, судин, перикарду. Види:
  - дилятаційні (застійні);
  - гіпертрофічні (асиметрична обструктивна або симетрична дифузна);
  - облітеруючі;
  - констриктивні (рестриктивні).

ПОЗАМІОКАРДІАЛЬНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Позаміокардіальна форма серцевої недостатності (некардіогенна) спричинена зменшенням кількості крові, що надходить до серця, або неспроможністю серця прийняти її через некардіальні причини. Прикладами є:

- ***Тампонада серця*** – накопичення великої кількості випоту чи крові в перикардіальній порожнині, що різко обмежує можливість серця виконувати свої функції (причини – поранення серця, новоутворення, туберкульоз, ятрогенії, окремі випадки трансмурального інфаркту міокарда, уремія, розшарування аорти).
- ***Перикардит*** (ексудативний або констриктивний, інфекційний або асептичний) – запальне ураження серозних оболонок, що обмежують перикардіальну порожнину; при наявності великої кількості випоту – ***трапецієподібна конфігурація*** серця при рентгенологічному дослідженні.
- ***Атеросклероз*** *(практичне заняття №20).*
- ***Артеріальна гіпертензія*** *(практичне заняття №20).*

КОМПЕНСАТОРНІ МЕХАНІЗМИ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Компенсаторні механізми при серцевій недостатності можна поділити на екстрені (негайні) та довгострокові.

Екстрена (негайна) адаптація серця представлена наступними механізмами:

- ***гетерометричний*** (при підвищенні *переднавантаження* через перенавантаження *об'ємом*) – посилення систоли через збільшення довжини міофібрил під час діастоли (за законом Франка-Старлінга, який стверджує, що сила скорочень міокарда прямо пропорційна довжині міофібрил при діастолі – це тоногенна дилятація; міогенна дилятація відбувається у випадку дуже значного перерозтягнення міокарду, яке перешкоджає збільшенню ударного об'єму);
- ***гомеометричний*** (при підвищенні *постнавантаження* через перенавантаження *тиском*) – посилення систоли без збільшення довжини міофібрил за рахунок нейрогуморальних змін (збільшення надходження кальцію до кардіоміоцитів завдяки взаємодії катехоламінів із β_1-адренорецепторами, що збільшує частоту та силу серцевих

скорочень), причина – усунення гальмуючого впливу на симпатичну нервову систему через інгібування подразнення рецепторів каротидного синуса та дуги аорти;

- ***хроноінотропний*** – посилення систоли через зростання ЧСС із одночасним зменшенням розслаблення міокарда (за феноменом Боудича).
- ***активація симпатичної ланки*** регуляції, що забезпечує позитивний інотропний ефект.

Довгострокова адаптація серця представлена наступними механізмами:

- гіпертрофія серця у спортсменів («*адаптоване*» серце);
- компенсаторна гіпертрофія серця («*переадаптоване* серце);
- атрофія міокарда («*деадаптоване*» серце).

У основі гіпертрофії міокарда лежить перерозтягнення кардіоміоцитів, активація механорецепторів, дія біологічно активних речовин. Кардіоміоцити починають продукувати фактори росту та рецептори до них, через що інтенсифікується синтез нуклеїнових кислот і білків – клітини збільшуються в розмірах, відбувається ***ремоделювання серця*** (ексцентричне або концентричне). Розвиток гіпертрофії повинен припинятися, коли навантаження на одиницю об'єму сягає норми.

Зрив механізмів адаптації при подальшій прогресії серцевої недостатності відбувається через:

- активацію апоптозу окремих кардіоміоцитів внаслідок хронічної гіпоксії, кальцієвого й оксидативного стресу;

- невідповідність між кількістю судин та масою міокарда, яку вони повинні кровопостачати (відносна коронарна недостатність), що значно погіршує енергозабезпечення кардіоміоцитів;

- невідповідність між інервацією серця та його масою (оскільки нервові волокна не здатні до гіпертрофії);

- порушення транспорту субстратів і виділення дериватів обміну речовин із клітин.

19.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про недостатність кровообігу та серцеву недостатність.

2. Класифікації серцевої недостатності.

3. Гемодинамічні зміни при серцевій недостатності.

4. Перенавантажувальна серцева недостатність – причини, види, механізм, гемодинамічні зміни. Вроджені та набуті вади серця.

5. Міокардіальна серцева недостатність – причини, види, механізм, гемодинамічні зміни.

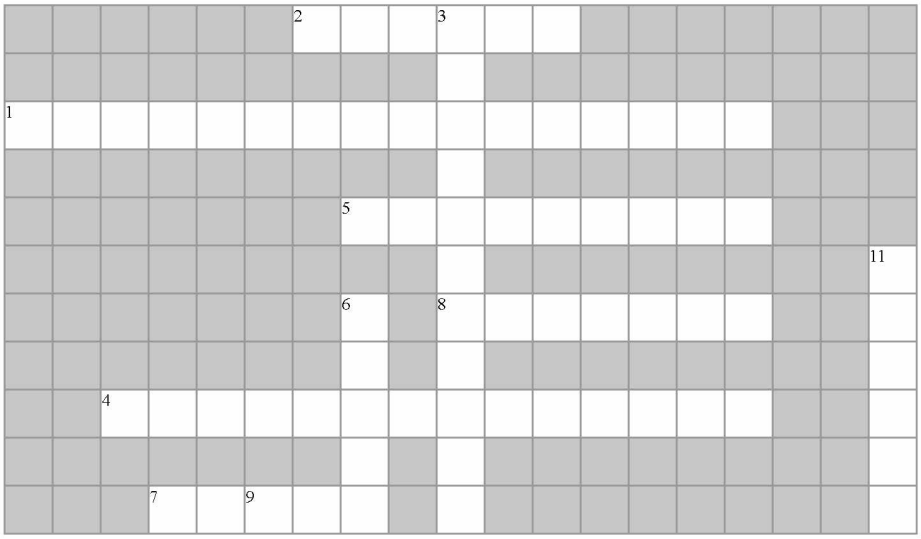
6. Позаміокардіальна серцева недостатність – причини, види, механізм, гемодинамічні зміни.

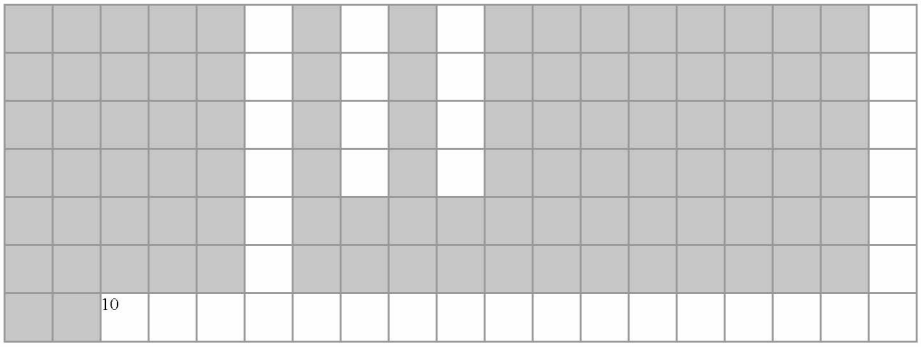
7. Механізми компенсації (екстреної та довгострокової) та декомпенсації при серцевій недостатності.

8. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Етіологія та патогенез міокардитів, кардіоміопатій та міокардіодистрофійю

19.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:





За горизонталлю:

1. Перенавантаження серця тиском або опором.

2. Функціональний клас серцевої недостатності за NYHA, за якого йдеться про появу скарг при значному фізичному навантажені.

4. Механізм негайної адаптації серця при підвищенні постнавантаження через перенавантаження тиском.

5. Конфігурація серця при рентгенівському дослідження у вигляді качки, що сидить на воді.

7. Вроджена вада серця, що включає вентрикулосептальний дефект, обструкцію вивідного тракту правого шлуночка, декстрапозицію аорти, гіпертрофію правого шлуночка.

8. Успадковане захворювання сполучної тканини, що часто призводить до аортальної недостатності (*назва синдрому за автором*).

10. Перенавантаження серця об’ємом крові.

За вертикаллю:

3. Механізм негайної адаптації серця при підвищенні переднавантаження через перенавантаження об’ємом.

6. Накопичення великої кількості випоту чи крові в перикардіальній порожнині, що різко обмежує можливість серця виконувати свої функції – це … серця.

9. Стан, що виникає внаслідок захворювань легень, уражень легеневих судин або деформацій грудної клітки й включає в себе легеневу гіпертензію,

гіпертрофію правого шлуночка, його дилатацію та серцеву недостатність – це … серце.

11. Структурні зміни серця, що призводять до зміни його геометрії та порушень систолічної та діастолічної функції.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У хворого на есенціальну артеріальну гіпертензію розвинувся гіпертонічний криз, що призвело до нападу серцевої астми. Який механізм серцевої недостатності є провідним у цьому випадку?

A. Перевантаження серця підвищеним опором

B. Перевантаження серця збільшеним об'ємом крові

C. Абсолютна коронарна недостатність

D. Пошкодження міокарда

E. Порушення надходження крові до серця

2. У спортсмена легкоатлета (бігуна на довгі дистанції) під час змагань розвинулась гостра серцева недостатність. У результаті чого виникла ця патологія?

A. Перевантаження серця об'ємом

B. Порушення вінцевого кровообігу

C. Прямого пошкодження міокарда

D. Патологія перикарда

E. Перевантаження серця опором

3. Дистрофічні зміни серцевого м'яза супроводжуються розширенням порожнин серця, зниженням сили серцевих скорочень, збільшенням об'єму крові, що залишається під час систоли в порожнині серця, переповненням вен. Для якого стану серця це характерно?

A. Тоногенна дилатація

B. Міогенна дилатація

C. Аварійна стадія гіперфункції та гіпертрофії

D. Кардіосклероз

E. Тампонада серця

4. Через 1 годину після накладання кільця, що звужує аорту, в собаки різко зросла сила та частота серцевих скорочень, а об'єм циркулюючої крові та товщина стінки лівого шлуночка не відрізнялися від вихідних показників. Яка стадія гіпертрофії міокарда спостерігається у тварини?

A. Вторинна

B. Декомпенсації

C. Прогресуючого кардіосклерозу

D. Аварійна

E. Завершеної гіпертрофії

5. У хворого з недостатністю мітрального клапану виникла гіпертрофія лівого шлуночка серця. Який механізм є пусковим у розвитку гіпертрофії?

A. Активація генетичного апарату

B. Збільшення споживання жирних кислот

C. Збільшення інтенсивності клітинного дихання

D. Активація гліколізу

E. Збільшення надходження Ca^{2+} в клітину

6. З метою відтворення серцевої недостатності серце жаби перфузували розчином бромистого кадмію - блокатором сульфгідрильних груп. Який варіант серцевої недостатності при цьому виникає?

A. Від токсичного пошкодження міокарду

B. Змішана форма

C. Від перевантаження об'ємом

D. Спричинене порушенням вінцевого кровообігу

E. Від перевантаження опором

7. У хворого з гіпертонічною хворобою виявлено значне збільшення маси міокарда лівого шлуночка. Це сталося внаслідок:

A. Збільшення об'єму кардіоміоцитів

B. Збільшення кількості кардіоміоцитів

C. Розростання сполучної тканини

D. Затримки води в міокарді

E. Жирової інфільтрації міокарда

8. Хвора 45 років скаржиться на задишку при невеликому фізичному навантажені, набряки на ногах, в анамнезі часті ангіни, хворіє на протязі двох років. Діагностовано недостатність кровообігу. Який гемодинамічний показник декомпенсації серця спостерігається у зазначеному випадку?

A. Зменшення хвилинного об'єму серця

B. Зменшення об'єму циркулюючої крові

C. Зменшення венозного тиску

D. Підвищення артеріального тиску

E. Тахікардія

9. У чоловіка 25 років виявлена недостатність мітрального клапану без порушення кровообігу. Який негайний механізм забезпечує серцеву компенсацію?

A. Дія БАР

B. Гомеометричний

C. Міогенна дилятація

D. Зменшення маси серця

E. Гетерометричний

10. У дівчини 15 років виявлено стеноз аорти, проте розладів кровообігу у неї не спостерігалось. Який негайний механізм забезпечує серцеву компенсацію?

A. Гомеометричний

B. Підвищення АТ

C. Гетерометричний

D. Зменшення маси серця

E. Міогенна дилатація

III. Згадайте рефлекси серцево-судинної системи, опишіть їхню сутність:

- Рефлекс Китаєва –

- Рефлекс Бейнбріджа –

- Рефлекс Ларіна –

- Рефлекс Бецольда-Яриша –

- Механізм Франка-Старлінга –

- Рефлекс Гольца –

- Рефлекс Даніні-Ашнера –

- Рефлекс Генрі-Гауера –

- Синокаротидний рефлекс –

19.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача
			_____

Практичне заняття	**20**	**Патофізіологія серця та судин. Коронарна недостатність. Порушення артеріального тиску**

20.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Кардіологічні патології мають надзвичайно велике значення в епідеміологічному аспекті. Зокрема, щороку від хвороб серцево-судинної системи у Європі вмирають 4 млн людей. При цьому відомо, що до 60% випадків серцево-судинної смертності залежить від поширеності в популяції факторів ризику. Окрему важливість становить вивчення судинної патології, оскільки перебіг цих хвороб може призводити як до інвалідизації пацієнтів, так і до смерті людей від ускладнень зазначених процесів.

20.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію порушень коронарного кровообігу, порушень серцевого ритму, артеріальної гіпертензії та найбільш розповсюдженіших форм патології судин.

20.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність гострого та хронічного коронарного синдрому.
- Пояснювати класифікацію ішемічної хвороби серця, наводити приклади відповідних станів.
- Аналізувати причинно-наслідкові зв'язки у механізмах розвитку коронарної недостатності.
- Класифікувати види порушень ритму серця, наводити приклади.
- Давати характеристику артеріальній гіпер- і гіпотензії.
- Оцінювати артеріальну гіпертензію за відомими класифікаціями.
- Визначати патогенетичні засади відомих видів артеріосклерозу, у тому числі атеросклерозу.
- Давати патофізіологічну характеристику найбільш розповсюдженим хвороб артерій і вен.

20.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ПОРУШЕННЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБІГУ

Коронарна недостатність – це типова форма патології серця, обумовлена невідповідністю надходження кисню до міокарда його метаболічним потребам. Існують дві форми:

- *абсолютна* – у разі первинного порушення коронарного кровотоку під дією коронарогенних факторів (зниження перфузійного тиску та збільшення опору коронарних судин у разі їхнього спазму або ураження атеросклеротичним процесом);

- *відносна* – у разі дії некоронарогенних факторів, що значно підвищують енергетичні потреби міокарда.

Відомо три **механізми** обмеження перфузії серця – ***обтураційний*** (атеросклероз, тромбоз, емболія, артеріолосклероз), ***ангіоспастичний***

(збудження α_1-адренорецепторів на фоні блокади β_2-адренорецепторів, збільшення синтезу вазоконстрикторів – ендотеліну-I, ангіотензину-II, тромбоксану A_2, серотоніну, зниження кількості вазодилятаторів – оксиду азоту, простацикліну, ендотелій-гіперполяризуючого фактору, брадикініну) і ***компресійний*** (стискання коронарних судин рубцями, пухлиною тощо).

Ці процеси запускають каскад *гіпоксичного пошкодження кардіоміоцитів*, що включає:

- розлад процесів енергетичного забезпечення кардіоміоцитів;
- ушкодження мембран і ферментів кардіоміоцитів;
- дисбаланс іонів і рідини в кардіоміоцитах – збільшення концентрації іонів калію за межами кардіоміоцитів, збільшення концентрації іонів кальцію та натрію в кардіоміоцитах, накопичення рідини в клітинах серця;
- порушення в генетичній програмі діяльності кардіоміоцитів;
- патологічний феномен гормоно-нейромедіаторної дисоціації катехоламінів – значне збільшення в ішемізованому міокарді концентрації адреналіну та реалізація кардіотоксичної дії його надлишку;
- розлад механізмів регуляції серцевої діяльності.

Такі механізми реалізуються переважно в безпосередній зоні ішемії, але певною мірою – і за її межами.

Коронарна недостатність представлена **хронічними та гострими коронарними синдромами:**

- Хронічний коронарний синдром – це **стабільна ішемічна хвороба серця** (захворювання серця, зумовлене невідповідністю між потребою міокарда в кисні та його доставкою). Найчастішою причиною є атеросклероз коронарних артерій.

- Гострий коронарний синдром – це гостре порушення коронарного кровотоку, що є характерним для **інфаркту міокарда** або **нестабільної стенокардії**, тобто це є попередній діагноз при першому контакті лікаря з пацієнтом, зумовлений необхідністю вибору лікувальної тактики протягом найближчого часу. Поділяють на гострий коронарний синдром:

а) із елевацією ST (гострий інфаркт міокарду);

б) без елевації ST (нестабільна стенокардія й окремі випадки інфаркту міокарду, які відрізняються від нестабільної стенокардії підвищенням рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда).

Усі обмеження коронарної перфузії умовно можна об'єднати як **ішемічну хворобу серця (ІХС)**, яка можлива в наступних формах:

- ***Раптова коронарна смерть*** – клінічна або біологічна смерть у присутності свідків, що настала миттєво або протягом однієї години від початку гострих симптомів у здорової людини або у хворого, що знаходився перед цим у задовільному стані (поділяється на варіанти з успішною реанімацією та з летальним наслідком).
- ***Стенокардія*** – типова форма коронарної недостатності, що характеризується сильним стискаючим болем у ділянці грудини внаслідок ішемії міокарда, що часто іррадіює в ділянку лівої лопатки та лівого плеча. Такі напади тривають у середньому не більше 5 хвилин і купуються прийомом препаратів нітратів. Види стенокардії:

  - *стабільна стенокардія напруги* – стенокардія, за якої напади виникають при фізичному навантаженні;

  - *стабільна стенокардія напруги при ангіографічно інтактних судинах*;

  - *стенокардія Принцметала (вазоспастична, варіантна)* – напад загрудинного болю, який викликаний спонтанним спазмом коронарної артерії;

- *мікроваскулярна стенокардія (ішемічний синдром Х)* – кардіальна мікроваскулярна дисфункція або спазм, що ведуть до стенокардії у пацієнтів із незміненими епікардіальними коронарними артеріями при ангіографії.

- ***Нестабільна стенокардія*** – стенокардія, що виникла вперше, або прогресуюче погіршується, або є стенокардією спокою; при цьому серцеві біомаркери не відповідають критеріям інфаркту міокарда. Поділяється на такі види:
  - така, що вперше виникла;
  - прогресуюча;
  - рання постінфарктна.
- ***Гострий інфаркт міокарду*** – клінічний синдром, який зазвичай виникає внаслідок значного обмеження або припинення кровопостачання тканини серця коронарною артерією внаслідок її оклюзії, що призводить до некрозу міокарда. Він буває:
  - із зубцем Q;
  - без зубця Q;
  - рецидивуючий;
  - повторний;
  - неуточнений.
- ***Кардіосклероз*** – розростання сполучної рубцевої тканини в міокарді на місці некрозу із заміщенням м'язових волокон та (інколи) деформацією клапанів.
- ***Безбольова форма ІХС*** – встановлюється на підставі виявлення ішемії міокарда при проведенні функціональних тестів (*тредміл-тест*, фармакологічні проби тощо) або при холтерівському моніторуванні.

Окремого розгляду заслуговує інфаркт міокарду. За *стадіями* перебігу він розглядається наступним чином:

- інфаркт міокарда, що розвивається – перші 6 годин;

- гострий інфаркт міокарда – від 6 годин до 7 діб;
- загоювальний (що рубцюється) інфаркт міокарда – від 7 до 28 діб;
- загоєний інфаркт міокарда – починаючи з 29 доби.

По *глибині* пошкодження серцевого м'яза інфаркт міокарда буває трансмуральний (на всю товщу), інтрамуральний (некроз у товщі стінки), субендокардіальний (ушкодження внутрішнього шару), субепікардіальний (ушкодження зовнішнього шару).

Для гострого інфаркту міокарду характерна тріада *ознак*:

- класична ***клінічна картина*** (несподіваний, важкий, інтенсивний, затяжний (>20 хвилин) біль за грудиною, що не купується нітратними препаратами та часто супроводжується падінням АТ);
- типові ***зміни ЕКГ*** з урахуванням локалізації та часу з моменту інфарцування;
- ***біохімічні маркери*** некрозу міокарда:

а) тропоніни I, T – висока специфічність та чутливість;
б) МВ-креатинкіназа – висока чутливість у перші години;
в) загальна креатинкіназа;
г) міоглобін (перші години);
г) лактатдегідрогеназа (ізофермент 3);
д) аспартатамінотрансфераза.

Можливі такі *клінічні форми* гострого інфаркту міокарда:

- ангінозна (класична);
- гастралгічна;
- астматична;
- аритмічна;
- церебральна;
- безболісна.

Ускладнення інфаркту міокарда:

- кардіогенний шок – синдром, який розвивається при раптовому порушенні насосної функції серця і характеризується недостатнім кровопостачанням життєво важливих органів;

- синдром Дреслера (NB!) – поєднання перикардиту з плевритом (іноді – із пневмонією й еозинофілією), що розвивається через 3-4 тижні після виникнення інфаркту міокарду внаслідок сенсибілізації організму деструктивно зміненими білками міокарда;

- аритмії;

- множинні тромби;

- набряк легень;

- гострий перикардит;

- аневризма серця, розрив стінок і перегородок серця;

- серцева недостатність.

Останнім часом виділяють окремі форми порушення перфузії серця, а саме:

- *Гібернований («сплячий») міокард* – це зворотнє локальне зниження скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка, спричинене його тривалою гіпоперфузією.
- «*Оглушений» міокард* – це стан, який зберігається після реперфузії міокарда, незважаючи на відновлення коронарного кровотоку та відсутність незворотних змін у міокарді. Полягає в зменшенні сили скорочень міокарда та його неповного діастолічного розслаблення, внаслідок чого зменшується серцевий викид. У основі цього стану лежать кальцієвий парадокс (навантаження кардіоміоцитів іонами кальцію, які в надлишку накопичуються в мітохондріях і саркоплазматичному ретикулумі) і кисневий парадокс (токсична дія кисню після реваскуляризації). Також до реперфузійних змін міокарду відносять

шлуночкові аритмії після реваскуляризації, а також *феномен невідновленного кровотоку (no-reflow)* – це збереження дефіциту коронарної перфузії після відновлення магістрального кровотоку в гілках вінцевих артерій, що живлять ішемізовані ділянки міокарда. Водночас, у більшості випадків короткочасні епізоди ішемії навпаки призводять до реалізації феномену ***ішемічного прекондиціонування*** (*практичне заняття №9*).

ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Аритмії – це порушення ритму серця як результат зміни ЧСС, нерегулярності ритму серця, зміни локалізації джерела збудження або порушення провідності імпульсу. Відповідно, аритмії поділяють на три групи:

I. Порушення утворення імпульсу:

- Порушення *автоматизму* СА-вузла (номотопні аритмії):

  - ***синусова тахікардія*** – збільшення ЧСС більше 90 уд/хв при збережені правильного синусового ритму внаслідок підвищення автоматизму СА-вузла (при фізичному чи емоційному навантаженні, ішемії або дистрофічних змінах у СА-вузлі, інфекціях і інтоксикаціях, дії медіаторів симпатичної автономної нервової системи (АНС), зниженні впливу парасиматичної АНС, прямої стимулюючої дії на СА-вузол тощо;

  - ***синусова брадикардія*** – зменшення ЧСС до рівня 40-59 уд/хв при збереженні правильного синусового ритму внаслідок зменшення автоматизму СА-вузла (у спортсменів, при підвищенні тонуса n. vagus, грипі, черевному тифі, запальних і дегенеративних змінах СА-вузла, підвищенні внутрішньочерепного тиску, передозуванні бета-адреноблокаторів чи серцевих глікозидів тощо);

  - ***синусова аритмія*** – неправильний синусовий ритм із періодами поступового збільшення та зменшення ЧСС, буває *дихальна* (у молодих людей у вигляді збільшення ЧСС під час вдоху та зменшення під час видоху) та *недихальна* (інфаркт міокарда, дигіталісна інтоксикація);

  - ***синдром слабкості СА-вузла*** – нездатність СА-вузла належним чином виконувати функцію водія ритму серця та забезпечувати регулярне проведення імпульсів до передсердь (синусова брадикардія + синус-арест + повторювані СА-блокади з паузами більше 2 секунд); може бути первинним, вегетативним і медикаментозним.

- Ектопічні (гетеротопні) ритми, зумовлені формуванням *аномального автоматизму ектопічних центрів*:

  - ***повільні ритми та комплекси*** (передсердні, із АВ-вузла, шлуночкові);

- ***прискоренні ектопічні ритми*** – непароксизмальні тахікардії (передсердні, із АВ-вузла, шлуночкові).

- Ектопічні (гетеротопні) ритми і комплекси, зумовлені *патологічним автоматизмом центрів другого та третього порядку, тригерною активністю та механізмом re-entry*:

  - ***екстрасистолія*** – передчасне позачергове скорочення серця, обумовлене виникненням додаткових вогнищ збудження в передсердях або АВ-вузлі (*надшлуночкові екстрасистолії*), або ж у різних ділянках провідної системи шлуночків (*шлуночкові екстрасистоли*); характеризуються позачерговою та передчасною появою серцевого комплексу та наявністю компенсаторної паузи (повної або неповної);

  - ***пароксизмальна тахікардія*** (передсердня, із АВ-вузла, шлуночкова) – це напад почастішання серцевих скорочень до 140-250 ударів на хвилину, що раптово починається та раптово закінчується та є зумовлений частими ектопічними імпульсами при збереженні правильного регулярного ритму;

  - ***фібриляція (мерехтіння) передсердь*** – це миготлива аритмія; характеризується хаотичним збудженням і скороченням м'язових волокон передсердь із частотою 350-600 імпульсів за хвилину; у залежності від частоти шлуночкових скорочень розрізняють тахісистолічну, нормосистолічну та брадисистолічну форми;

  - ***тріпотіння передсердь*** – значне почастішання скорочень передсердь до 200-400 за хвилину при збереженні правильного ритму передсердь;

  - ***тріпотіння шлуночків*** характеризується частим (до 200-300 за хвилину) ритмічним збудженням шлуночків, що обумовлене стійким круговим рухом імпульсу (re-entry) та може переходити у ***фібриляцію (мерехтіння) шлуночків***, що характеризується частим (до 200-500 за хвилину) хаотичним нерегулярним збудженням і скороченням окремих м'язових волокон шлуночків.

II. Порушення провідності – представлені **блокадами** (це уповільнення (*неповна* блокада) або повне припинення (*повна* блокада) проведення електричного імпульсу по будь-якому відділу провідної системи) або **прискореннями** (чи додатковими шляхами) проведення імпульсу. Приклади:

- ***Синоатріальна блокада*** – порушення провідності з СА-вузла до передсердь.
- ***Внутрішньопередсердня блокада*** – це порушення проведення електричного імпульсу по провідній системі передсердь.
- ***Атріовентрикулярна блокада*** – це порушення проведення електричного імпульсу від передсердь до шлуночків:

  - *І ступінь* – уповільнення передсердно-шлуночкової провідності;

  - *ІІ ступінь* – припинення проведення окремих електричних імпульсів від передсердь до шлуночків, що періодично виникає (різновиди за типами – Мобітц І, Мобітц ІІ, Мобітц ІІІ);

  - *ІІІ ступінь* (повна АВ-блокада) – повне припиненням проведення імпульсу від передсердь до шлуночків, внаслідок чого передсердя та шлуночки збуджуються та скорочуються незалежно один від одного.
- ***Внутрішньошлуночкові блокади*** (моно-, бі-, трифасцикулярні) – уповільнення або повна відсутність проведення збудження за однією, двома або трьома гілками пучка Гіса.
- ***Синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW-синдром)*** – наявність додаткових аномальних шляхів проведення збудження від передсердь до шлуночків (*пучки Кента*), що можуть розташовуватися у будь-якому місці біля правого чи лівого АВ-кільця; існує два різновиди (*тип А, тип В*).
- ***Синдром скороченого PQ*** – прискорення передачі біоелектричного імпульсу від СА-вузла до шлуночків.

III. Комбіновані порушення ритму та окремі форми патологій:

- ***Парасистолія*** – функціонування вторинного пейсмейкера в серці, який працює паралельно з водієм ритму серця.

- ***Ектопічні ритми з блокадою виходу***.
- ***АВ-дисоціація*** – стан, за якого передсердя та шлуночки скорочуються незалежно одне від одного.
- ***Синдром Фредеріка*** – це поєднання повної АВ-блокади з мерехтінням або тріпотіння передсердь.
- ***Синдром Морганьї-Адамса-Стокса*** – тривалі асистолії шлуночків різного генезу, що призводять до гіпоксії мозку, судомного синдрому, ціанозу та інших симптомів, що загрожують життю.

У **патогенезі** більшості аритмій провідне значення має збільшення позаклітинного K^+, що призводить до деполяризації мембрани кардіоміоцитів. Водночас підвищується утворення лактату та накопичення цАМФ у кардіоміоцитах зі зміщенням pH.

ПОРУШЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

I. Артеріальна гіпертензія – це синдром, що характеризується постійно підвищеним систолічним (≥140 мм рт. ст.) та/або діастолічним (≥90 мм рт. ст.) артеріальним тиском. *Органи-мішені* при артеріальній гіпертензії (АГ) – головний мозок, серце, нирки, очі, периферичні судини.

Оптимальним вважається систолічний артеріальний тиск (сАТ) <120 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (дАТ) <80 мм рт. ст.; ***нормальним*** вважають сАТ<130 мм рт. мт., дАТ<85 мм рт. ст.; ***високим нормальним*** вважають сАТ від 130 до 139 мм рт. ст., дАТ від 85 до 89 мм рт. ст.

Класифікують артеріальну гіпертензію за критеріями:

- За *етіологією*:

- первинна (есенціальна) – це гіпертонічна хвороба (90-95% випадків АГ);

- вторинна (симптоматична) – є проявом інших хвороб (5-10% випадків АГ).

- За *хвилинним об'ємом крові*:

- гіперкінетичні – зі збільшеним серцевим викидом;

- еукінетичні – із нормальним серцевим видиком та збільшеним загальним периферичним супротивом судин;

- гіпокінетичні – зі зниженим серцевим викидом і значно збільшеним загальним периферичним супротивом судин.

- За *об'ємом циркулюючої крові*:

- гіперволемічні;

- нормоволемічні.

- За *фазою серцевого циклу*:

- систолічні;

- діастолічні;

- змішані.

- За *клінічним перебігом*:

- доброякісні;

- злоякісні – стани з надвисоким АТ (більше 220/120 мм рт. ст.), крововиливами й ексудатами на сітківці, набряком зорового нерву та іншими важкими ускладненнями.

- За *ступенем* (систолічний / діастолічний артеріальний тиск):

- I ступінь (м'яка АГ): 140-159 / 90-99 мм рт. ст.;

- II ступінь (помірна АГ): 160-179 / 100-109 мм рт. ст.;

- III ступінь (тяжка АГ): >180 / >110 мм рт. ст.;

- ізольована систолічна гіпертензія: >140 / ≤90 мм рт. ст.

- За *стадією*:

- I стадія – відсутність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней;

- II стадія – наявність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней при відсутності симптомів з їхнього боку (гіпертрофія лівого шлуночка, генералізоване або фокальне звуження артерій сітківки, ***мікроальбумінурія*** – екскреція альбуміну з сечею від 30 до 300 мг/добу, потовщення інтими-медії сонної артерії);

- III стадія – наявність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней і клінічно значущих симптомів з їхнього боку (інфаркт міокарду, виражена серцева недостатність, інсульт, транзиторні ішемічні атаки, гострі гіпертензивні).

- За *ризиком* 10-річних фатальних серцево-судинних подій (європейська шкала SCORE – враховує значення АТ, вік, стать, статус паління, рівень холестерину крові):

- низький (менше 1%);

- середній (1-5%);

- високий (5-10%);

- дуже високий (більше 10%).

- Деякі поширені феномени, пов'язані з підвищенням АТ:

- офісна артеріальна гіпертензія («гіпертензія білого халату») – ситуаційне підвищення АТ лише при його вимірюванні в межах медичної установи при нормальних показниках АТ за інших умов;

- реактивна артеріальна гіпертензія – підвищення АТ у відповідь на певні стимули;

- рикошетна артеріальна гіпертензія – підвищення артеріального тиску внаслідок відміни деяких гіпотензивних препаратів;

- псевдогіпертензія у людей похилого віку – стан, за якого показники АТ при аускультативному вимірюванні не відповідають істинному рівню АТ при

внутрішньоартеріальній реєстрації через «нездавлюваність» периферичних судин манжетою внаслідок їхньої кальцифікації (перевіряють маневром Ослера).

Підвищення артеріального тиску пов'язано з підвищенням одного або декількох із ***показників***:

- загальний периферичний опір судин;
- серцевий викид;
- об'єм циркулюючої крові.

Есенціальна (первинна) АГ – це **гіпертонічна хвороба**. Вона характеризується підвищенням АТ без очевидної причини таких змін.

Враховуючи невизначеність етіології гіпертонічної хвороби, слід зазначити *фактори ризику* її розвитку:

- спадкова схильність;
- збільшення віку;
- надлишкова маса тіла, у тому числі ожиріння;
- зловживання алкоголем, кофеїн-вмісними напоями, куріння;
- надмірне споживання харчової солі (більше 5 грамів натрію хлориду на день);
- гіподинамія.

У *патогенезі* провідну роль відіграють активація симпатоадреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушення мембранного транспорту катіонів калію, натрію та кальцію, збільшення реабсорбції натрію у нирках, дисфункція ендотелію з продукцією вазоконстрикторів, структурні зміни судинної стінки артерій м'язового й еластичного типу, порушення мікроциркуляції.

Симптоматична (вторинна) АГ – це гіпертензія, **причина якої може бути виявлена**, а саме:

- *Ниркові* АГ:

- паренхіматозні – підвищення АТ через зменшення паренхіми нирок, яка виробляє гіпотензивні БАР (гломерулонефрит, пієлонефрит, полікістоз нирок, гідронефроз, нефрити, гломерулосклероз);

- реноваскулярні – підвищення АТ через зменшення перфузійного тиску в нирках, що призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зі збільшенням загального периферичного опору судин і серцевого викиду (гіповолемія, стиснення ниркових артерій ззовні або зсередини – пухлиною, рубцем, тромбом, емболом, атеросклеротичною бляшкою).

- *Кардіоваскулярні (гемодинамічні)* АГ – підвищення АТ внаслідок механічних причин зміни гемодинаміки (атеросклероз аорти, недостатність клапанів аорти, артеріовенозні фістули, коарктація аорти, окремі форми серцевої недостатності).
- *Ендокринні* АГ – підвищення АТ через збільшення продукції гормонів із гіпертензивним ефектом (феохромоцитома, гіпертиреоз, синдром Кона, хвороба та синдром Іценка-Кушинга, акромегалія).
- *Нейрогенні* АГ – підвищення АТ внаслідок хвороб головного чи спинного мозку (енцефаліт, діенцефальний синдром, пухлини ЦНС, збудження судинного центру довгастого мозку).
- *Інші* причини – гіперволемія, повна АВ-блокада, токсикоз вагітних (прееклампсія, еклампсія), поліцитемія, ятрогенні чинники, сатурнізм, отруєння талієм, прийом комбінованих оральних контрацептивів.

Гіпертензивний криз – це **спонтанне значне збільшення АТ**, що проявляється появою або посиленням порушень з боку органів-мішеней та/або АНС. Це призводить до раптового збільшення постнавантаження, збільшення тиску наповнення лівого шлуночка, систолічного напруження стінки та потреби міокарду в кисні, а також до зменшення коронарної перфузії та патології інших органів і систем.

Кризи поділяють на *неускладнені* й *ускладнені* (наприклад, нестабільна стенокардія, інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, еклампсія, аритмії, кровотечі, розшарування аневризми, гостра ниркова недостатність тощо).

II. Артеріальна гіпотензія – стан, що характеризується зниженням артеріального тиску нижче 100/60 мм рт. ст. Вона буває:

- Фізіологічна:
  - як індивідуальний варіант норми;
  - у спортсменів;
  - у жителів високогір'я, тропіків і субтропіків;
- Патологічна:
  - первинна (есенціальна) – нестійка або стійка (гіпотонічна хвороба);
  - вторинна (симптоматична) – при хворобі Аддісона, гіповолемії, гіпотиреозі, окремих формах серцевої недостатності, прийомі деяких ліків;
  - ортостатична (постуральна) – надмірне зниження АТ при прийнятті тілом вертикального положення зі зменшенням притоку крові до головного мозгу.

Артеріальна гіпотензія також спостерігається при багатьох ***екстремальних станах*** (*практичне заняття №29*).

Провідними *патогенетичними механізмами* артеріальної гіпотензії є зниження постнавантаження при розширенні артеріол або під час розширення вен, а також зниження симпатичної або підвищення парасимпатичної еферентації на серце.

АРТЕРІОСКЛЕРОЗ

Артеріосклероз – це група станів, які супроводжуються потовщенням або втратою еластичності артеріальної стінки. Можливі варіанти:

1. Атеросклероз – хронічне захворювання, яке характеризується системною ліпоїдною інфільтрацією внутрішньої оболонки артерій еластичного та м'язово-еластичного типів із подальшим відкладанням солей кальцію та розвитком у їхній стінці сполучної тканини, що призводить до звуження просвіту судин і порушення перфузії органів і тканин. У подальшому в окремих ділянках утворюються інфільтрації реактивних фіброзно-ліпідних бляшок.

Фактори ризику атеросклерозу (***фремінгемське дослідження***) поділяються на:

- модифіковані – гіподинамія, похибки в дієті, зловживання алкоголем, куріння, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, ожиріння;

- немодифіковані – вік (<50 років), стать (частіше – чоловіки), спадкова схильність.

На сьогоднішній день відомі наступні теорії *механізмів розвитку* атеросклерозу:

- Ліпідно-інфільтративна теорія – роль дисліпідемії (*практичне заняття №13*), яка призводить до ендотеліальної дисфункції (підвищення проникності судинної стінки, формування сполучнотканинної матриці з колагену, еластину та протеогліканів, а також накопичення окислених ліпопротеїдів, вільного холестерину та його ефірів). Найбільш атерогенними вважаються ***ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)***.
- «Відповідь на ушкодження» – атеросклероз як реакція на пошкодження ендотелію судини (при дії токсичних сполук, ендокринних змінах, артеріальній гіпертензії, гіперхолестеринемії, інфекціях).
- «Відповідь на утримання часточок» – вплив ЛПНЩ призводить до синтезу ендотелієм судин БАР, а подальше окислення ЛПНЩ – до вираженої модифікації частинок, захоплення їх макрофагами з подальшою їх міграцією в інтиму і перетворенням на пінисті клітини.

- Запальна теорія – вплив окислених ЛПНЩ розглядається як альтерація, клітинна інфільтрація та фагоцитоз – як ексудація, а формування сполучної тканини – як проліферація.
- Моноклональна теорія – розглядає атеросклероз як клональний неопластичний процес.
- Інфекційна теорія – передбачає атерогенність деяких мікробів.

Морфогенез атеросклерозу представлений стадіями:

- доліпідна – виявляється лише мікроскопічно у вигляді спалахового ураження ендотелію та підвищення проникності мембрани інтими, руйнуванням еластичних і колагенових волокон і накопичення кислих глікозаміногліканів;

- ліпоїдоз – макрофаги, що фагоцитували ЛПНЩ, перетворюються в пінисті клітини з утворенням ліпідних смужок;

- ліпосклероз – внаслідок дії БАР, що виділяють піністи клітини, відбувається проліферація фібробластів;

- атероматоз – ліпідні маси та прилеглі колагенові й еластичні волокна розпадаються. В утвореній дрібнозернистій аморфній масі виявляється атероматозний детрит, ксантомні клітин, лімфоцити та плазмоцити. Атероматозні маси відмежовані від просвіту судини шаром зрілої гіалінізованої сполучної тканини (покришка бляшки);

- виразка – утворення атероматозної виразки. Краї такої виразки підриті, нерівні, дно утворене м'язовим, інколи – адвентиційним шаром стінки судини;

- атерокальциноз – відкладення у фіброзних бляшках солей кальцію.

Ускладненнями атеросклерозу є тромбоз, емболія, аневризми, розрив стінки судин, некроз тканин.

2. Артеріосклероз Менкеберга – це ушкодження артерій еластичного та м'язово-еластичного типів із ураженням лише *tunica media* (медіанекроз, медіасклероз або медіакальциноз).

3. Артеріолосклероз – ураження артеріол і дрібних артерій, що характеризується потовщенням їх стінок та звуженням просвітів внаслідок гіпоксії судинних стінок, їх метаболічних змін або фіксації на них імунних комплексів. Різновидами є *гіаліновий* і *гіперпластичний* артеріолосклероз.

ДЕЯКІ ІНШІ ПАТОЛОГІЇ СУДИН

Коарктація аорти – це вроджене звуження верхньої частини низхідної грудної аорти. Патогномонічними ознаками є відсутність пульсації на артеріях ніг при постійному підвищеному тиску в артеріях верхніх кінцівок, а також рентгенологічний симптом узурації нижніх країв задніх відрізків ребер (розвивається внаслідок деформації нижнього краю ребер різко розширеними та звивистими міжреберними артеріями).

Аневризми судин – це вибухання та розтягнення стінок судин, викликане витонченими її стінками. Найчастіше зустрічаються аневризми периферичних артерій травматичного походження, рідше – атеросклеротичні, сифілітичні, мікотичні та вроджені аневризми.

За структурою їх поділяють на справжні, хибні й аневризми, що *розшаровуються*.

Хвороба Рейно – переважне ураження кінцевих артерій і артеріол верхніх і нижніх кінцівок з вираженим порушенням мікроциркуляції. Розрізняють *три стадії* – ангіоспастичну, ангіопаралітичну та трофопаралітичну.

Облітеруючий ендоартеріїт – запалення внутрішніх оболонок артерій (переважно – ніг), що проявляється звуженням просвіту артерій зі значним порушенням перфузії. Характерними є болі в литках при тривалих прогулянках або з дещо прискореною ходою.

Синдром хронічної абдомінальної ішемії – це захворювання, для якого характерні ішемічні розлади кровообігу органів черевної порожнини, викликані порушеннями просвіту вісцеральних артерій екстра- або інтравазального походження.

Неспецифічний аортоартеріїт – деструктивно-продуктивний сегментарний аортит та субаортальний панартеріїт еластичних і м'язово-еластичних артерій із можливим ураженням коронарних та легеневих гілок.

Синдроми ураження гілок дуги аорти:

- *Синдром ураження сонної артерії* – ослаблення або відсутність її пульсації на шиї, відсутність пульсу на скроневій артерії, неврологічна симптоматика.

- *Синдром хребетної артерії* – ішемія мозкового стовбура та довгастого мозку з відповідною симптоматикою (шум, головні болі, двоїння тощо).

- *Підключичний синдро*м – ураження третьої порції підключичної артерії (оніміння та слабкість верхньої кінцівки, відсутність пульсу на плечовій і променевій артеріях, може не визначатися АТ).

- *Підключично-вертебральний синдром* – ураження першої або другої порції підключичної артерії в місці відходження хребетної артерії (поєднання ознак синдрому хребетної артерії та підключичного синдрому).

- *Синдром плече-головного стовбура* – ішемія головного мозку за каротидним і вертебробазилярним типом, артеріальна недостатність правої верхньої кінцівки та розлади зору на праве око.

Синдром верхньої порожнистої вени – стан, що виникає внаслідок утруднення відтоку крові від верхньої порожнистої вени до правого передсердя. Характерним є ціаноз і набряк обличчя та шиї.

Синдром портальної гіпертензії – симптомокомплекс внаслідок підвищення тиску в системі ворітної вени через утруднення кровотоку в портальній вені, та/або печінкових венах, та/або нижній порожнистій вені. Портальна гіпертензія може бути:

- передпечінкова – при тромбозі портальної та селезінкової вен, атрезії або стенозі портальної вени, здавленні портальної вени пухлинами, збільшенні кровотоку в портальної вені, спленомегалії;
- внутршньопечінкова – при аномаліях розвитку судин печінки, хронічних дифузних хворобах печінки, первинних і вторинних пухлинах печінки;
- постпечінкова – при ***синдромі Бадда-Кіарі*** (порушення відтоку крові від печінки внаслідок висхідного тромбозу в нижній порожній вені з подальшою облітерацією усть печінкових вен), підвищенні тиску в правих відділах серця (при констриктивному перикардиті, кардіоміопатії тощо).

Ці процеси призводять до:

- формування *асциту* – внаслідок підвищення тиску у ворітній вені (призводить до виходу рідини за межі судини) і гіпопротеїнемії через зниження функції печінки;

- розширення *портокавальних анастомозів* – у ділянці кардіального відділу шлунку та абдомінального відділу стравоходу, у ділянці передньої черевної стінки ***(caput medusae***), у ділянці прямокишкового венозного сплетення, у заочеревинному просторі.

- *кровотеч* із варикозно розширених вісцеральних вен;

- *гепато-* і *спленомегалії.*

Тромбофлебіт – стан вен, за якого відбувається закупорка просвіту вени тромбом із вираженими місцевими та загальними явищами. У основі лежить уповільнення венозного кровотоку, запалення стінки вени та зміни фізико-хімічного складу крові.

Посттромбофлебітичний синдром – хронічна венозна патологія, яка викликана тромбозом *глибоких* вен нижніх кінцівок. У основі лежить недостатність клапанного апарату глибоких вен у процесі реканалізації, а також порушення мікроциркуляції, лімфодренажу та триваюча оклюзія магістральних судин.

Варикозна хвороба – розширення *поверхневих* вен нижніх кінцівок, що супроводжується неспроможністю їхніх клапанів і порушенням перфузії. У розвитку хвороби беруть участь:

- механічні фактори (тривале стояння на ногах, кашель та хронічні хвороби, що призводять до застою венозної крові в нижніх кінцівках);
- клапанна недостатність;
- спадкова схильність;
- нейроендокринні зміни (при вагітності, менопаузі, ятрогеніях);
- наявність артеріо-венозних шунтів, які ведуть до переповнення венозної системи та вторинної недостатності клапанів.

Визначають варикозну хворобу за допомогою не лише інструментальних методів, а й завдяки *функціональним пробам* (проби Пратта-1 і Пратта-2, маршева проба Дельбе-Пертеса, проба Троянова-Тренделенбурга-Броді, проба Гаккенбруха (кашльова), проба Тальмана).

20.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про гострий і хронічний коронарний синдром, їхні види.
2. Ішемічна хвороба серця та її форми.
3. Причини, механізми розвитку та наслідки відомих форм ІХС.
4. Аритмії: класифікація, причини, механізми, типові прояви.
5. Роль додаткових провідних шляхів серця у розвитку аритмій. Причини та механізми виникнення ектопічних вогнищ збудження у міокарді, механізми

повторного входу та рециркуляції збудження. Фібриляція та дефібриляція серця.

6. Артеріальна гіпертензія (АГ) – визначення поняття, принципи класифікації. Гемодинамічні варіанти артеріальної гіпертензії. Роль порушень пресорних та депресорних систем у розвитку АГ.

7. Первинна та вторинна артеріальна гіпертензія. Етіологія, патогенез.

8. Первинна АГ як мультифакторіальне захворювання. Види вторинних АГ.

9. Артеріальна гіпотензія. Колапс.

10. Артеріосклероз: визначення поняття, класифікація. Основні форми артеріосклерозу, їхня загальна характеристика.

11. Атеросклероз. Фактори ризику атеросклерозу. Сучасні теорії атерогенезу.

12. Роль дисліпідемій у розвитку атеросклерозу.

13. Характеристика деяких розповсюджених хвороб артерій (коарктація аорти, аневризми великих судин, специфічні судинні синдроми тощо).

14. Характеристика деяких розповсюджених хвороб вен (синдром верхньої порожнистої вени, синдром портальної гіпертензії, тромбофлебіт, посттромбофлебітичний синдром, варикозна хвороба).

15. Принципи кардіопротекції та паатогенетичної терапії порушень серцево-судинної системи.

16. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Аналіз ЕКГ хворих з різними порушеннями серцевого ритму. Особливості ЕКГ при інфаркті міокарда.

20.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Артеріальна гіпертензія зі збільшеним серцевим викидом.

3. Фібриляція передсердь – це … аритмія.

5. Яким є інфаркт міокарду в проміжку від 6 годин із моменту виникнення до 7 діб?

7. Артеріальна гіпертензія, що визначається лише під час перевірки артеріального тиску медичними працівниками.

8. Клінічний синдром, який розвивається при порушення відтоку крові з печінки (*за авторами*).

9. Ушкодження артерій еластичного та м'язово-еластичного типів із ураженням лише tunica media (*за автором*).

15. Переважне ураження кінцевих артерій і артеріол верхніх і нижніх кінцівок з вираженим порушенням мікроциркуляції – це хвороба …

16. Будь-яка аритмія, що пов'язана з порушенням роботи СА-вузла.

18. Раптове значне загрозливе підвищення артеріального тиску.

За вертикаллю:

2. Вазоспастична (варіантина) стенокардія (*за автором*).

4. Первинна (есенціальна) АГ – це … хвороба.

6. Важливий лабораторний симптом при дослідженні сечі, що є характерним для гіпертонічної хвороби.

10. Поєднання повної АВ-блокади з мерехтінням або тріпотіння передсердь.

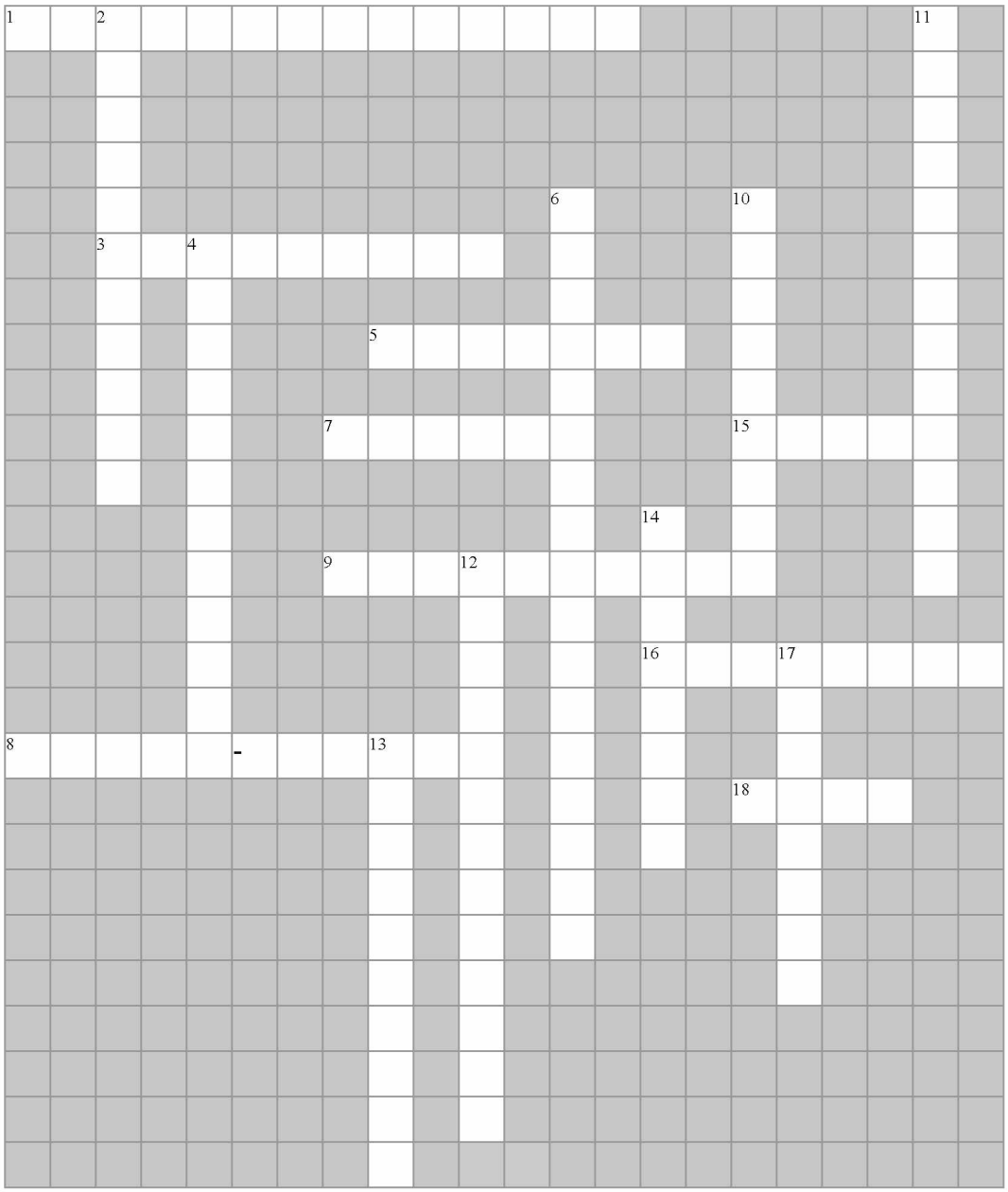
11. Пауза, яка є характерною для екстрасистолій (ЕКГ-ознака).

12. Розростання сполучної рубцевої тканини в міокарді на місці некрозу.

13. Четверта стадія атеросклеротичного ураження судини.

14. Синдром – ускладнення інфаркту міокарда, що виникає внаслідок сенсибілізації організму деструктивно зміненими білками міокарда.

17. Рентгенологічний симптом ураження ребер при коарктації аорти.



II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Людина одержала електротравму. При цьому струм пройшов через серцевий м'яз. Які небезпечні порушення в роботі серця, що вимагають невідкладного втручання, можуть виникнути в цій ситуації?

A. Брадикардія

B. Екстрасистолія

C. Фібриляція передсердя

D.Фібриляція шлуночків

E. Тахікардія

2. Хворий 52 років страждає на гіпертонічну хворобу. Під час фізичного навантаження у нього з'явилося відчуття слабкості, нестачі повітря, синюшність слизової оболонки губ, шкіри обличчя. Дихання супроводжувалося відчутними на відстані вологими хрипами. Який механізм лежить в основі виникнення такого синдрому?

A. Хронічна лівошлуночкова недостатність

B. Гостра правошлуночкова недостатність

C. Гостра лівошлуночкова недостатність

D. Колапс

E. Тампонада серця

3. У хворого через 12 годин після гострого нападу загрудинного болю спостерігається різке підвищення активності АсАТ в сироватці крові. Вкажіть патологію, для якої характерне це зміщення:

A. Цироз печінки

B. Вірусний гепатит

C. Колагеноз

D. Цукровий діабет

E. Інфаркт міокарду

4. Жінці 54-х років поставили попередній діагноз: інфаркт міокарда. Характерною ознакою даного захворювання є суттєве підвищення в крові активності такого ферменту:

A. Креатинфосфокіназа

B. Каталаза

C. Г-6-ФДГ

D. Альфа-амілаза

E. Аргіназа

5. У пацієнта, який півтора місяця тому переніс інфаркт міокарда, діагностовано синдром Дреслера з характерною тріадою: перикардит, плеврит, пневмонія. Який головний механізм цього ускладнення?

A. Сенсибілізація організму антигенами міокарда

B. Зниження резистентності до інфекційних агентів

C. Активація сапрофітної мікрофлори

D. Інтоксикація організму продуктами некрозу

E. Викидання у кров міокардіальних ферментів

6. Одним із самих небезпечних моментів в патогенезі некрозу міокарда є подальше наростання зон некрозу, дистрофії та ішемії. Важлива роль в цьому належить підвищенню споживання міокардом кисню. Які речовини сприяють даному процесу?

A Катехоламіни

B Ацетилхолін

C Аденозин

D Холестерин

E Іони хлору

7. У хворого на ішемічну хворобу серця раптово з'явився тяжкий приступ стенокардії. Про нього: обличчя бліде, шкіра волога, холодна, АТ 70/50 мм рт. ст., екстрасистолія. Діагностовано інфаркт міокарду та кардіогенний шок. Назвіть первинний ланцюг патогенезу.

A Зменшення хвилинного об'єму крові

B Екстрасистолія

C Токсемія

D Больовий синдром

E Гіпотензія

8. У 48-літнього пацієнта після сильного психоемоційного навантаження раптово з'явився гострий біль в області серця з іррадіацією в ліву руку. Нітрогліцерин зняв напад болю через 10 хвилин. Який патогенетичний механізм є провідним в розвитку цього процесу?

A Спазм коронарних судин

B Розширення периферичних судин

C Закупорка коронарних судин

D Стиснення коронарних судин

E Підвищення потреб міокарду в кисні

9. Трансмуральний інфаркт міокарда у хворого ускладнився розвитком гострої лівошлуночкової недостатності серця. Що є найбільш типовим для цього стану?

A Набряк легенів

B Набряк кінцівок

C Збільшення печінки

D Асцит

E Артеріальна гіпертензія

10. У хлопчика 11-ти років вміст холестерину в сироватці крові до 25ммоль/л. В анамнезі - спадкова сімейна гіперхолестеринемія, причиною якої є порушення синтезу білків-рецепторів до:

A. Ліпопротеїнів високої щільності

B. Ліпопротеїнів низької щільності

C. Хіломікронів

D. Ліпопротеїнів дуже низької щільності

E. Ліпопротеїнів проміжної щільності

11. У чоловіка 65-ти років впродовж 15-ти років була виражена артеріальна гіпертензія. Останнім часом систолічний тиск почав знижуватися, а діастолічний залишився підвищеним. Який гемодинамічний тип артеріальної гіпертензії у хворого?

A. Гіпокінетичний

B. Нормокінетичний

C. Гіперкінетичний

D. Еукінетичний

12. У піддослідної тварини в експерименті видалено одну нирку та накладено лігатуру на артерію іншої нирки. Який вид вторинної гіпертензії виник у неї?

A Реноваскулярна

B Реноприв на

C Ендокринна

D Нейрогенна

E Рефлексогенна

13. У собаки була змодельована артеріальна гіпертензія шляхом звуження ниркових артерій. При цьому збільшилась активність ренін – ангіотензин - альдостеронової системи. Який компонент цієї системи здійснює найсильніший пресорний ефект?

A Ангіотензин I

B Ренін

C Ангіотензин II

D Ангіотензин III

E Вазопресин

III. Схематично зобразьте вигляд ЕКГ-кривих при деяких формах аритмій.

Синусова тахікардія

Синусова брадикардія

Синусова аритмія

Надшлуночкова екстрасистолія

Шлуночкова екстрасистолія

Фібриляція (мерехтіння) передсердь

Тріпотіння передсердь

Тріпотіння шлуночків, що переходить у фібриляцію (мерехтіння) шлуночків

Синоатріальна блокада

Внутрішньопередсердня блокада

Атріовентрикулярна блокада

- I ступінь
- II ступінь: Мобітц-I, -II, -III
- III ступінь

Блокади ніжок пучка Гіса:

- лівої

- правої

20.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	21	Патофізіологія зовнішнього дихання. Дихальна недостатність

21.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Хвороби органів дихання є актуальними в практиці цілої низки галузей клінічної медицини – пульмонології, імунології, алергології, фтизіатрії, анестезіології-реаніматології, медицині невідкладних станів, неврології, онкології, судової медицини, кардіології тощо. При цьому весь спектр цих станів можна розділити за переважним патогенетичним механізмом, для чого необхідно ґрунтовне розуміння цих процесів. Найбільш загрозливим ускладненням більшості респіраторних хвороб є дихальна недостатність.

21.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію порушень зовнішнього дихання, етіопатогенез найбільш розповсюджених хвороб респіраторної системи, оцінювати результати проведення функціональних проб і обґрунтовувати їхнє патогенетичне походження.

21.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність і види дихальної недостатності.
- Розуміти відмінність порушень альвеолярної вентиляції, дифузії та перфузії.
- Володіти інформацією щодо етіопатогенезу найбільш розповсюджених хвороб і станів, у патогенезі яких присутні порушення процесів альвеолярної вентиляції, перфузії та дифузії.
- Наводити приклади порушень дихального акту, визначати їхні механізми.
- Інтерпретувати спірограми, давати оцінку бронходилятаційному тесту.

21.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Дихання – це сукупність процесів, що забезпечують аеробне окиснення в організмі, у результаті якого вивільняється життєво необхідна енергія:

- ***внутрішнє (тканинне) дихання*** включає в себе процеси, що відбуваються на рівні мітохондрій (*практичні заняття №4, №9*);

- ***зовнішнє дихання*** – сукупність процесів у легенях, що забезпечують нормальний вміст у крові кисню та вуглекислого газу.

Забезпечення газообміну між атмосферним повітрям і кров'ю є головною функцією легень і забезпечується процесами *вентиляції* (рух повітря по дихальних шляхах, що забезпечує постійний оптимальний склад альвеолярного повітря), *дифузії* (обмін газів через аерогематичний бар'єр) та *перфузії* (легеневий кровообіг). Таким чином, **типові форми порушення газообмінної функції легень** можна поділити на:

- порушення альвеолярної вентиляції;
- порушення дифузії;
- порушення перфузії;
- порушення регуляції акту дихання.

У нормі альвеолярна вентиляція (V) становить 4 л/хв, а легеневий капілярний кровотік (Q) – 5 л/хв. Відповідно, вентиляційно-перфузійне співвідношення V/Q складає 0,8. Для окремого комплексу «альвеола-капіляр» це співвідношення може коливатися від нуля (відсутність вентиляції) до нескінченості (відсутність кровотоку).

Крім того, легені виконують і **нереспіраторні функції**, серед яких захисна, фільтраційна, резервуарна, екскреторна, імунна, метаболічна, терморегуляційна, антикоагулянтна, фібринолітична, інактивація деяких БАР тощо.

Семіотика дихальної системи представлена великою кількістю клінічних, лабораторних і інструментальних симптомів, які можна об'єднати в низку різних клініко-патологічних синдромів – обструктивний, ущільнення легеневої тканини, утворення порожнини в легені, накопичення рідини в легені або в плевральній порожнині та інші.

ПОНЯТТЯ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Дихальна недостатність – це стан, за якого або не забезпечується підтримання нормального газового складу артеріальної крові, або воно досягається за рахунок надмірної роботи зовнішнього дихання, або воно підтримується штучним шляхом. Її класифікують за декількома критеріями:

- За етіологією:

- *центрогенна* – через порушення функцій дихального центру;
- *нервово-м'язова* – через розлад діяльності дихальних м'язів;
- *торако-діафрагмальна (каркасна)* – через розлад біомеханіки дихання внаслідок будь-яких обмежень дихального акту;
- *васкулярна* – внаслідок порушення кровопостачання легень;
- *бронхо-легенева* – внаслідок патологічних процесів легень і дихальних шляхів.

- За газовим складом крові:

- *I типу (гіпоксемічна, часткова)* – супроводжується лише гіпоксемією;
- *II типу (гіпоксемічно-гіперкапнічна, тотальна)* – супроводжується й гіпоксемією, і гіперкапнією (***гіпоксемія*** – це зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові менше 60 мм рт. ст., ***гіперкапнія*** – це підвищення парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові більше 45 мм рт. ст.).

- За перебігом:

- *гостра* – розвивається швидко;

- *хронічна* – розвивається протягом тривалого часу.

- За компенсацією процесу:

-*компенсована* – якщо забезпечення нормального газового складу крові досягається за рахунок значного збільшення роботи дихальної мускулатури;

- *декомпенсована* – неможливість легень забезпечити нормальний газовий склад крові навіть за рахунок значного збільшення роботи дихальної мускулатури.

- За ступенями тяжкості:

- *I ступінь* – поява задишки при підвищеному навантаженні;
- *II ступінь* – поява задишки при звичайному навантаженні;
- *III ступінь* – поява задишки у стані спокою.

- За патогенезом:

- зумовлена переважно *порушенням альвеолярної* ***вентиляції***;
- зумовлена переважно *порушенням* ***дифузії***;
- зумовлена переважно *порушенням* ***перфузії***;
- *інші* варіанти.

«Золотим стандартом» діагностики дихальної недостатності є оцінка кислотно-лужного стану артеріальної крові. Найпростішим методом є ***пульсоксиметрія*** неінвазивний метод визначення сатурації гемоглобіну киснем (однак при цьому неможливо диференціювати I та II тип дихальної недостатності).

ПОРУШЕННЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ

I. Нерівномірна вентиляція – це локальні зміни інтенсивності вентиляції внаслідок змін легеневої тканини або дихальних шляхів на окремих ділянках. Слід зазначити, що й у нормі регіонарний розподіл альвеолярної

вентиляції при спокійному диханні не зовсім однаковий (базальні сегменти отримають більший об'єм повітря, аніж верхівки легень), однак про нерівномірну вентиляцію як про стан йдеться лише в клінічно значущих випадках.

II. Гіпервентиляція – це надмірне збільшення об'єму вентиляції, яке призводить до «вимивання» вуглекислого газу з крові, при цьому вентиляційно-перфузійний показник перевищує 1,0. Це веде до гіпокапнії та ***респіраторного алкалозу***, але парціальний тиск кисню зростає лише мінімально (оскільки дифузія кисню в легенях обмежена). Наслідки гіпокапнії представлені, передусім, *спазмом судин головного мозку* з відповідними варіантами неврологічної симптоматики. Також спостерігаються гіпокаліємія (як наслідок підвищення pH) і гіпокальціємія (як наслідок підвищення зв'язування кальцію та альбумінів за умов алкалозу).

Можливі ***причини*** гіпервентиляції:

- фізичне та емоційне перенавантаження;
- травматичні, інфекційні або запальні патології дихального центру;
- гірська хвороба (*практичне заняття №1*);
- істеричні напади;
- гіпоксія;
- уремія;
- ятрогенні помилки під час здійснення штучного дихання, дія деяких ліків.

III. Гіповентиляція – стан, за якого обсяг альвеолярної вентиляції менший за газообмінну потребу організму за певний час, при цьому вентиляційно-перфузійний показник стає менше 0,8. Це призводить до зміни складу альвеолярного повітря із розвитком гіперкапнії та гіпоксемії, що зумовлює розвиток ***респіраторного ацидозу***. Він викликає *розширення судин головного мозку* зі зростанням внутрішньочерепного тиску, що проявляється

головним болем. Через це відбувається набряк церебрального інтерстицію, знижується дифузія кисню з крові до тканини мозку – посилюється гіпоксія, що веде до накопичення продуктів анаеробного метаболізму та посилення ацидозу, що замикає зачароване коло патогенезу.

Крім цього, внаслідок зниження альвеолярної вентиляції, можливий розвиток гіпертензії малого кола через реалізацію *рефлекса Ейлера-Лільєстранда*. Легенева гіпертензія може призводити до збільшення навантаження на праву половину серця, а наростаюча гіпоксія – до змін фізико-хімічних властивостей крові.

Можливі ***причини*** гіповентиляції:

- *регуляторні порушення:*

- недостатність збудливих аферентних впливів на дихальний центр,
- надлишок гальмівних аферентних впливів на дихальний центр,
- порушення проведення імпульсів до дихального центру,
- хвороби дихальних м'язів,
- ушкодження дихального центру;

- *порушення біомеханіки дихання:*

- обструктивні причини,
- рестриктивні причини.

Характеристика **обструктивних** причин гіповентиляції

Обструктивні порушення вентиляції – це обмеження прохідності дихальних шляхів, що призводять до збільшення опору потоку повітря в них. Фактори, що спричиняють обструкцію, можуть *локалізуватися*:

а) у просвіті дихальних шляхів;

б) у стінках дихальних шляхів;

в) навколо дихальних шляхів.

При цьому бронхіальний опір потоку повітря збільшується пропорційно четвертого ступеня зменшення радіусу бронха відповідно до *закону Пуазейля*. Це призводить до:

- експіраторної задишки;

- збільшення роботи дихальних м'язів із метою подолання надмірного опору руху повітря;

- збільшення залишкової ємності легень через ускладнене їхнє спорожнення.

Спірографічні зміни при обструкції проявляються переважно відхиленнями експіраторної частини петлі потік-об'єм – спостерігається «провисання» експіраторної частини петлі та зменшення об'ємної швидкості потоку повітря. ЖЄЛ довгий час залишається нормальною, знижуються ХОД, ХВЛ, $ОФВ_1$, ПШВ, а індекс Тіффно (відношення $ОФВ_1$/фЖЄЛ) складає менше 0,7.

Обструкція умовно може носити *зворотний* та *незворотний* характер. Для визначення цього використовують ***бронходилятаційний тест***, коли після виконаного спірометричного дослідження проводиться інгаляція бронхолітика (найчастіше – короткодіючого β_2-адреноміметика: сальбутамол у разовій дозі 400 мкг), а через 15-30 хвилин після цього проводять повторну спірометрію та розраховують різницю за $ОФВ_1$. Інтерпретують пробу наступним чином:

- ***негативний*** бронходилятаційний тест – якщо $ОФВ_1$ збільшився від початкового показника на *<12%* у відносному значенні та на *<200 мл* у абсолютному значенні або не змінився взагалі, це говорить про *незворотну* обструкцію (найчастіше – *при ХОЗЛ*);
- ***позитивний*** бронходилятаційний тест – якщо $ОФВ_1$ збільшився від початкового показника на *≥12%* у відносному значенні та на *≥200 мл* у абсолютному значенні, це говорить про *зворотну* обструкцію (найчастіше – *при БА*);

Приклади хвороб, у патогенезі яких присутні обструктивні порушення вентиляції:

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – група хвороб із прогресуючим персистуючим обмеженням повітряного потоку внаслідок хронічної запальної відповіді дихальних шляхів і легеневої паренхіми.

Факторами ризику є як *екзогенні* (куріння, забруднене повітря навколишнього середовища, професійні фактори), так і *ендогенні* причини (дефіцит α_1-антитрипсину, бронхіальна гіперреактивність, генетичні фактори).

У *патогенезі* ХОЗЛ відіграють роль:

- запалення за участю нейтрофілів, макрофагів та $CD8^+$-лімфоцитів;
- дисбаланс протеїназ-інгібіторної системи та викид вільних радикалів, що призводить до альвеолярної деструкції та втрати еластичної тяги легень;
- фіброз і звуження просвіту дихальних шляхів;
- накопичення слизу й ексудату в просвіті бронхів, скорочення гладеньких м'язів бронхів, динамічна гіперінфляція («повітряна пастка»).

Ці процеси призводять до гіпоксемії, гіперкапнії, легеневої гіпертензії та системних змін (кахексія, остеопороз, анемія, порушення м'язового апарату тощо).

Показник $ОФВ_1$ від належного визначає один з чотирьох *ступенів тяжкості* ХОЗЛ, а патогенетична картина – один із *типів*:

- емфізематозний (тип А) – переважають емфізематозні зміни (хворі «рожеві та пихтящі»).
- бронхітичний (тип В) – переважають гнійно-запальні процеси (хворі «сині й одутлі»);

Ускладнення ХОЗЛ іноді розглядають як загострення:

- приєднання інфекції (найчастіше – *H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, P. aeruginosa*), розвиток пневмонії;
- ексудативний плеврит, пневмоторакс;
- тромбоемболія легеневої артерії;
- серцева недостатність.

Бронхіальна астма (БА) – хронічний рецидивуючий запальний процес дихальних шляхів, який веде до їхньої гіперреактивності та лабільної обструкції.

Відомі наступні *форми* бронхіальної астми:

- алергічна (запалення дихальних шляхів має еозинофільний характер, є реакцією гіперчутливості I типу – *практичне заняття №6*);
- неалергічна (запалення дихальних шляхів може бути нейтрофільним, еозинофільним, малогранулоцитарним або змішаним);
- із фіксованою обструкцією дихальних шляхів (внаслідок ремоделювання бронхіальної стінки);
- із пізнім дебютом;
- у хворих із ожирінням.

Етіологічні чинники, що сприяють гіперчутливості респіраторних шляхів:

- екзогенні алергени;

- професійні фактори (пекарі, художники, лакувальники, зварювальники, ветеринари, а також професії галузей сільського господарства, виробництва продуктів харчування, постачання пластмаси, переробки м'яса, ремонтних робіт);

- генетична схильність (відомо більше 30 генів, які пов'язані з розвитком БА);

- ятрогенні фактори;

- інші фактори (інфекції, фізичне та емоційне навантаження, куріння, несприятливе екологічне становище).

У *патогенезі* бронхіальної астми лежать реакції між різними клітинами, автономною нервовою системою, розчинними сигнальними молекулами та медіаторами.

Відбувається Th_2-залежне локальне запалення з переважанням еозинофільної інфільтрації та переважною секрецією Th_2-цитокінів (інтерлейкіни 4, 5, 13), що зумовлює схильність до бронхоспазму як реакції на дію певних аероалергенів. У зв'язку з хронічним характером цього процесу формується гіперреактивність бронхів, підвищується тонус гладенької мускулатури бронхів, спостерігається субепітеліальне утворення колагенових волокон та десквамація епітелію, відбувається гіперплазія слизових залоз бронхів, розширюється їхня базальна мембрана – йдеться про ремоделювання бронхів. При тривалому процесі ці зміни набувають такого ступеня, що бронхоконстрикція спостерігається навіть при дії підпорогових подразників (холодного повітря, фізичного навантаження, диму, вихлопних газів).

При звуженні просвіту бронхів зростає опір дихальних шляхів та виникає необхідність включення допоміжної дихальної мускулатури, а наприкінці видиху в периферичних дихальних шляхах та альвеолах залишається більша кількість повітря, порушуються перфузійно-вентиляційні співвідношення.

Через подальше ослаблення бар'єрної функції епітелію бронхів, відмічається схильність до приєднання інфекції, внаслідок чого імунні процеси у бронхах можуть набувати риси Th_1-залежного процесу.

Класичною ознакою цієї хвороби є ***напади бронхіальної астми*** – епізоди прогресуючої задишки, кашлю, свистячих хрипів або стискання («стягування ременем») у грудній клітці. Найбільш загрозливим станом є ***астматичний статус*** – епізод гострої дихальної недостатності внаслідок загострення бронхіальної астми.

Характеристика **рестриктивних** причин гіповентиляції

Рестриктивні порушення вентиляції – це обмеження розправлення легень внаслідок дії внутрішньо- або позалегеневих причин.

Спірографічні зміни при рестрикції проявляються пропорційним зменшенням легеневих об'ємів (ДО, ЖЄЛ, РО вдиху та видиху, $ОФВ_1$) при

нормальному або навіть збільшеному індексі Тіффно. Петля «потік-об'єм» зміщується вправо, а її форма залишається незміненою.

Приклади хвороб, у патогенезі яких присутні рестриктивні порушення вентиляції:

Пневмонія, ателектаз, пневмосклероз, порушення кровообігу в малому колі (спазм легеневих артеріол, застій крові, редукція судинного русла), ураження нервово-м'язового апарату та регуляторних механізмів (**розглянуті нижче**).

Ураження кістково-м'язового апарату грудної клітки (міозити, ізольовані та множинні переломи ребер).

Пневмоторакс – це скупчення повітря в плевральній порожнині в результаті проникаючого поранення грудної клітки (ураження парієтальної плеври) або пошкодження легені (ураження вісцеральної плеври). У залежності від об'єму повітря в плевральній порожнині пневмоторакс поділяють на ***обмежений***, ***середній*** і ***тотальний***, а за клініко-патогенетичною сутністю – на:

- ***закритий*** – плевральна порожнина не сполучається з зовнішнім середовищем, при цьому кількість повітря в плевральній порожнині не змінюється під час акту дихання;
- ***відкритий*** – плевральна порожнина сполучається із зовнішнім середовищем, при цьому під час вдиху повітря додатково надходить у плевральну порожнину, а під час видиху – виходить у такій же кількості (характерні *феномени* парадоксального дихання, маятникоподібного руху повітря, а також флотування середостіння);
- ***клапанний*** – під час видиху сполучення плевральної порожнини з зовнішнім середовищем зменшується або повністю припиняється через зміщення тканин, через що під час вдиху до плевральної порожнини

потрапляє більше повітря, ніж виходить під час видиху – відбувається постійне збільшення кількості повітря у плевральній порожнині (у подальшому колабується навіть легеня на здоровому боці, формується підшкірна емфізема):

а) *внутрішній* – клапан розташований у легені (плевральна порожнина сполучається з зовнішнім середовищем через бронхіальне дерево),

б) *зовнішній* – клапан розташований у рані грудної стінки;

- ***напружений*** – є результатом клапанного, а по своїй суті є закритим (але відрізняється від закритого набагато більшим внутрішньоплевральним тиском – він дуже сильно перевищує атмосферний).

Плеврит – запалення плевральних листків із:

а) утворенням на їхній поверхні фібрину – ***сухий плеврит***;

б) накопиченням у плевральній порожнині ексудату – ***ексудативний плеврит*** (характерна ознака – рівень рідини по *лінії Елліса-Дамуазо-Соколова*), а якщо цей ексудат набуває гнійного характеру, то йдеться про ***емпієму плеври (піоторакс)***.

Гідроторакс – накопичення в плевральній порожнині незапальної рідини у вигляді *транссудату* (на відміну від ексудативного плевриту, коли накопичується ексудат). Може виникати при застійній серцевій недостатності, пухлинах середостіння, нефротичному синдромі, цирозі печінки, аліментарній дистрофії, перитонеальному діалізі, мікседемі тощо.

Гемоторакс – скупчення крові в плевральній порожнині внаслідок кровотечі з судин легень, грудної стінки, середостіння або серця. За кількістю цієї крові гемоторакс поділяють на малий (до 500 мл), середній (500-1000 мл) і тотальний (більше 1000 мл). Для визначення, чи припинилася кровотеча, або вона ще триває, використовують *пробу Рувілуа-Грегуара*, а для визначення нагноєння в плевральній порожнині – *пробу Петрова* та *пробу Ефендієва*.

Деякі інші **ураження плеври** (метастатичні, туберкульозні, спайкові).

Емфізема – підвищення повітряності легень (захворювання дихальних шляхів, що характеризується патологічним розширенням повітряних просторів дистальніше термінальних бронхіол із деструктивно-морфологічними змінами альвеолярних стінок; буває *панлобулярна*, *центрилобулярна*, *перилобулярна*, *нерівномірна* та *бульозна*).

Бронхоектатична хвороба (при ускладненому перебігу носить не рестриктивний, а переважно обструктивний характер) – хронічний гнійний процес у незворотньо розширених, деформованих і функціонально неповноцінних бронхах переважно нижніх відділів легень.

Пошкодження та викривлення дихальних шляхів сприяє бактеріальній колонізації та зниженню мукоциліарного кліренсу, що, у свою чергу, призводить до нейтрофільного запалення за участю протеаз, які підсилюють пошкодження дихальних шляхів – зачароване коло патогенезу замикається. «Золотим стандартом» виявлення бронхоектазів є рентген-контрастні методи дослідження (***бронхографія***).

При цьому бронхоектази можуть бути спричинені й іншими хворобами – тоді вони виявляються не як бронхоектатична хвороба, а як ознака чи ускладнення іншого первинного захворювання.

ПОРУШЕННЯ ДИФУЗІЇ

Порушення дифузії – це зменшення газообміну через альвеолярно-капілярну мембрану внаслідок зменшення дифузійної здатності легень. У результаті розвивається гіпоксемія, у той час як рівень вуглекислого газу залишається незміненим – це пояснюється набагато більшою розчинністю вуглекислого газу в хімічних компонентах аерогематичного бар'єру. Однак

подальша компенсаторна гіпервентиляція може призводити до гіпокапнії з розвитком газового алкалозу.

Різні причини порушення дифузії можна поділити на три групи:

1. Зміни структури альвеолярно-капілярної мембрани:

Пневмоконіоз – професійна хвороба легень, що розвивається внаслідок тривалого вдихання пилу, який утворюється при різних виробничих процесах. Переважна частину пилу під час вдиху через трахею та бронхи потрапляє до альвеол, де навколо часточок (як навколо чужорідних тіл) формуються сполучнотканинні вузлики. Інша частина пилу потрапляє до лімфатичних судин, звідки може розповсюджуватися до лімфатичних вузлів і коренів легень. У розвитку пневмоконіозу велике значення мають:

- фізико-хімічний склад пилу – розрізняють *сілікоз*, *антракоз* (характерний для шахтарів), *алюміноз*, *асбестоз* та інші види пневмоконіозу;
- розмір пилових часточок – найбільш небезпечні діаметром менше 5 мкм;
- концентрація пилу в повітрі, що вдихається;
- «пиловий стаж» – тривалість роботи в пилових умовах;
- реактивність і резистентність організму.

Пневмосклероз – дифузне заміщення легеневої паренхіми сполучною тканиною у вигляді фіброзу, склерозу чи цирозу внаслідок тривалих запальних або дистрофічних процесів у легенях.

Інтерстиціальні хвороби легень – це *неінфекційні* запальні хвороби легень, що супроводжуються дифузним ураженням легеневої паренхіми з переважним залученням легеневого *інтерстицію*. Для них характерні тенденції до прогресування, фіброзування та розвитку характерних дифузних КТ-симптомів («матового скла», «сотових легень», ретикулярних змін). Ці хвороби поділяють на групи:

- ***Пневмоніти*** – інтерстиціальні немікробні запалення судинної стінки альвеол, що супроводжуються їхнім рубцюванням:

  - аспіраційний пневмоніт (внаслідок аспірації неінфекційних агентів);

  - променевий пневмоніт (внаслідок дії іонізуючої радіації);

  - гіперчутливий пневмоніт (внаслідок реакції імунної системи на зовнішні антигени).

- ***Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії*** – гетерогенна група хвороб невстановленої етіології, що характеризуються неінфекційним запаленням і фіброзом легень, наприклад:

  - синдром Хаммена-Річа (гострий фіброзуючий альвеоліт);

  - ідіопатичний легеневий фіброз;

  - неспецифічна інтерстиціальна пневмонія;

  - десквамативна інтерстиціальна пневмонія;

  - респіраторний бронхіоліт, асоційований з інтерстиціальним захворюванням легень;

  - криптогенна організуюча пневмонія;

  - гостра інтерстиціальна пневмонія;

  - лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія;

  - ідіопатичний плевропаренхіматозний фіброеластоз.

- ***Аутоімунні інтерстиціальні хвороби легень*** – при системній склеродермії, системному червоному вовчаку, дерматоміозиті, синдромі Шегрена, інших хворобах сполучної тканини, а також інтерстиціальна пневмонія з аутоімунними рисами (IPAF).

- ***Саркоїдоз легень*** – захворювання невідомої етіології, що характеризується утворенням в легенях неказеоїдних епітеліоїдноклітинних гранульом.

- ***Інші***:

  - гістіоцитоз Х – захворювання ретикулогістіоцитарної системи невідомої етіології, що характеризується первинною проліферацією атипових гістіоцитів із утворенням в легенях гістіоцитарних гранульом;

- лімфангіолейоміоматоз (зустрічається найчастіше у жінок) – дисеміноване пухлиноподібне розростання гладеньком'язових волокон по ходу дрібних бронхів, бронхіол, стінок кровоносних та лімфатичних судин легень з подальшою дрібнокістозною трансформацією легеневої тканини;
- інстерстиціальні хвороби легень при васкулітах;
- інстерстиціальні хвороби легень при гранулематозах;
- медикаментозні інстерстиціальні хвороби легень.

2. Зменшення сумарної поверхні мембрани:

Ателектаз – це безповітряність легеневої тканини, обумовлена ***спадінням*** альвеол, внаслідок чого уражена легенева тканина (обмежена ділянка або повністю орган) виключається з газообміну. Ателектази за об'ємом поділяють на *ацинозні*, *долькові*, *сегментарні*, *дольові* та *тотальні*, а за етіопатогенезом – на:

- *обтураційні* (обструктивні, резорбційні) – внаслідок механічного порушення прохідності дихальних шляхів;
- *компресійні* – внаслідок стискання легені ззовні (ексудатом, транссудатом, гноєм, кров'ю, повітрям, великою пухлиною);
- *ацинарні* – внаслідок дефіциту сурфактанту;
- *контракційні* – внаслідок стискання альвеол фіброзною тканиною.

Абсцес легені – гнійний або гнильний розпад некротичних ділянок легеневої тканини з наявністю порожнини деструкції, що відмежована від інтактних ділянок легені піогенною капсулою та поширюється зазвичай у межах одного сегменту.

Гангрена легені – це гнійно-гнильний некроз значної ділянки легеневої тканини (від сегменту до всієї легені), без точних ознак відмежування процесу.

Гангренозний абсцес легені – це гнійно-гнильний некроз значної ділянки легеневої тканини (від сегменту до всієї легені) із тенденцією до секвестрації та відмежування від інтактних ділянок легені.

Опік дихальних шляхів – пошкодження слизової оболонки дихальних шляхів та/або легеневої тканини, що виникає внаслідок впливу термічних або токсико-хімічних факторів. За своєю шкодою опік дихальних шляхів має такий самий вплив, як глибокий опік шкіри площею 10-15% (*практичне заняття №1*).

Вдихання диму призводить до комбінації патологічних факторів, серед яких *вплив токсичних газів* (характер впливу визначається складом матеріалу, що горить і вивільняє дим при горіння), а також *термічний і хімічний опік* дихальних шляхів із відкладенням кіптяви в нижніх дихальних шляхах. Це призводить до набряку слизової оболонки та десквамації епітелію. При цьому втрата функціональної активності війчастого епітелію порушує кліренс слизу та бактерій.

Стан після **резекції легень** (сегментектомія, лобектомія, пневмонектомія, атипова резекція), **метастатичні** ураження легень тощо.

Доброякісні пухлини легень класифікують на:

- епітеліальні (аденома, папілома);
- нейроектодермальні (невринома, нейрофіброма);
- мезодермальні (фіброма, хондрома, ліпома, лейоміома, гемангіома, лімфангіома);
- дизембріогенетичні (гамартома, тератома, світлоклітинна пухлина);
- інші (гістіоцитома, ксантома, амілоїдна пухлина, парагангліома)

Злоякісні пухлини легень за патогенезом поділяють на:

- *центральний рак* – розвивається з бронхів великого та середнього калібру (розташовується в області кореня легені);
- *периферичний рак* – розвивається з дрібних бронхів, бронхіол, альвеол (розташовується периферично).

Клініко-гістологічно злоякісні пухлини легень ділять на плоскоклітинний (епідермоїдний) рак, дрібноклітинний рак, крупноклітинний рак (гіганто- або світлоклітинний), аденокарциномою та змішані форми.

Паразитарні хвороби легень – ехінококоз із формуванням ехінококової кісти легені (характерна ознака – рентгенологічний симптом *серпоподібного просвітлення*), аскаридоз, анкілостомоз, стронгілоїдоз, типовий і лавральний парагонімоз, пневмоцистоз, опісторхоз, клонорхоз, шистосомоз, токсоплазмоз та інші.

Туберкульоз органів дихання – соціально значуща хвороба, у основі якої лежить інфекційне ураження органів респіраторної системи одним зі збудників туберкульозу людини (*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium africanum*). У залежності від наявності або відсутності виділення збудника в навколишнє середовище, виділяють ***відкриту*** та ***закриту*** форми туберкульозу органів дихання відповідно.

Відповідь організму на потрапляння мікобактерій туберкульозу залежить від реактивності та резистентності організму, а також мікробного навантаження. Можливі варіанти реакцій при першому проникненні вірулентних мікобактерій:

- *елімінація* збудника;
- *латентна туберкульозна інфекція*;
- *первинний туберкульоз* (або безпосередньо після інфікування, або внаслідок прогресії латентної туберкульозної інфекції) – має 3 форми:

туберкульозна інтоксикація, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, первинний туберкульозний комплекс.

Патогенез хвороби розвивається поетапно:

1. Інфікування мікобактеріями туберкульозу – аерогенним (найчастіше), контактним, аліментарним або трансплацентарним шляхом. У альвеолах збудник піддається фагоцитозу, який найчастіше носить ***незавершений*** характер (через корд-фактор, АТФ-позитивні протони та сульфатиди) – внаслідок цього мікобактерії не руйнуються та зберігають свої властивості.

2. Симбіоз макро- та мікроорганізму (латентний мікробіоз, первинна бактеріємія, розповсюдження збудника по певним органам і тканинам із інтенсивною мікроциркуляцією).

3. Розвиток гіперчутливості уповільненого типу до мікобактерій (підвищення активності макрофагів, каскад імунних змін, загибель значної частини макрофагів із формуванням казеозних мас – у такому середовищі мікобактерії не можуть розмножуватися, але зберігають життєздатність).

4. Формування протитуберкульозного клітинного імунітету (сенсибілізація ліфмоцитів, викид БАР, активація нових популяцій макрофагів, вивільнення активних форм кисню та можливість остаточного перетравлення мікобактерій імунокомпетентними клітинами – фагоцитоз набуває ***завершеного*** характеру, формується клітинний імунітет).

5. Регресія *або* прогресія хвороби.

Туберкульоз органів дихання представлений наступними варіантами:

- ***туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів*** (туморозний або інфільтративний) – форма первинного туберкульозу, за якої ураження лімфатичних вузлів (найчастіше – за типом *бронхоаденіту*) розвивається за відсутності специфічного запалення у легенях;

- ***первинний туберкульозний комплекс*** – форма первинного туберкульозу, за якої утворюється оточене щільною капсулою кальциноване вогнище (*вогнище Гона*);
- ***дисемінований туберкульоз легень*** – проявляється наявністю *множинних* туберкульозних вогнищ, що утворюються в результаті розсіювання мікобактерій у легенях гематогенним, лімфогенним, лімфогематогенним або лімфобронхогенним шляхом;
- ***міліарний туберкульоз легень*** – гострий дисемінований туберкульоз гематогенного генезу, за якого у легенях формуються численні дрібні (розміром з *просяне зерно*) вогнища;
- ***вогнищевий туберкульоз легень*** (свіжий або хронічний) – проявляється формуванням туберкульозних вогнищ розміром *менше 12 мм* у окремих легеневих часточках одного або двох сегментів: розвивається внутрішньодольковий казеозний панбронхіт, внутрішньодолькова казеозна бронхопневмонія (вогнище Абрикосова), а при тривалому перебігу навколо формується фіброзна або гіалінова капсула (вогнище Ашоффа-Пуля);
- ***інфільтративний туберкульоз легень*** – проявляється поширеним ураженням легень через специфічну гіперсенсибілізацію легеневої тканини та значне посилення *ексудативної* реакції в межах запалення (зазвичай розвивається внаслідок прогресування вогнищевого туберкульозу);
- ***казеозна пневмонія*** (лобарна або лобулярна) – проявляється *вираженим казеозно-некротичним* компонентом туберкульозного запалення, важким перебігом і формуванням множинних порожнин розпаду;
- ***туберкульома*** – казеозно-некротичне об'ємне утворення діаметром *понад 12 мм*, яке відмежовано від прилеглої легеневої тканини двошаровою капсулою (зазвичай розвивається після вогнищевої чи інфільтративної форми туберкульозу); важливо не плутати з *псевдотуберкульомою* (це каверна, що заповнена казеозними масами, клітинними елементами та лімфою та має товсту фіброзну стінку);

- ***кавернозний туберкульоз*** – проявляється наявністю в легеневій тканині щонайменше однієї свіжої *каверни*: стабільного порожнинного утворення з тришаровою стінкою без виражених інфільтративних та фіброзних змін у навколишній легеневій тканині (такі каверни поділяються на *протеолітичні*, *секвеструючі*, *ателектатозні* та *альтеративні*);
- ***фіброзно-кавернозний туберкульоз*** – проявляється наявністю в легеневій тканині щонайменше однієї *фіброзної каверни*: стабільного порожнинного утворення з потужною фіброзною стінкою, вираженими фіброзними змінами у прилеглій тканині та поліморфними осередками бронхогенної дисемінації;
- ***циротичний туберкульоз*** – проявляється *надмірним розвитком сполучної тканини* з переважанням фіброзних змін над специфічним запаленням (спостерігається при неповноцінній інволюції туберкульозного запалення у людей зі зниженою реактивністю, похилого віку та тривалим стажем захворювання);
- ***туберкульозний плеврит*** – туберкульозне запалення плеври як ускладнення іншої форми туберкульозу (такий плеврит може бути або *перифокальним*, або *параспецифічним*) чи як самостійний перший прояв туберкульозу в організмі (тоді йдеться про *туберкульоз плеври*).
- ***туберкульоз гортані, трахеї та бронхів***.

3. Просочування тканини легень рідиною:

Пневмонії – гетерогенна група гострих інфекційно-запальних захворювань респіраторних відділів легень, що характеризуються осередковим їхнім ураженням із наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Їх поділяють на:

- ***негоспітальну пневмонію*** – виникає за межами медичних установ або в перші 48 годин після госпіталізації (найчастіші збудники – Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, віруси, атипові збудники);

- ***госпітальну (нозокоміальну) пневмонію*** – виникає після 48 годин з моменту госпіталізації з приводу іншої хвороби внаслідок інфікування внутршньолікарняною мікрофлорою: *рання* – у перші 5 діб, *пізня* – після 6 доби госпіталізації (найчастіші збудники – Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Legionella pneumoniae);

- ***аспіраційну пневмонію*** – виникає внаслідок аспірації рото-фарингеальної та шлунково-кишкової мікрофлори з колонізацією нею дихальних шляхів (найчастіші збудники – грамнегативні патогени кишкової групи та анаероби ротової порожнини);

- ***пневмонію в осіб із тяжкими дефектами імунітету*** – виникає при первинних і вторинних імунодефіцитах за рахунок розвитку опортуністичних інфекцій і приєднання асоціацій мікроорганізмів (у тому числі палички Фрідлендера).

Також пневмонію умовно поділяють на ***типову*** та ***атипову*** (переважно викликається внутрішньоклітинними збудниками), а за поширенням – на *вогнищеву (**бронхопневмонію**)*, *дольову (**крупозну*** – перебігає стадійно: стадії припливу, червоного опечінкування, сірого опечінкування, розрішення) та *деструктивну (**абсцедуючу**)*.

Проникнення збудника хвороби до легень можливо шляхами:

- інгаляційним;
- бронхогенним;
- гематогенним;
- лімфогенним.

Найчастіше саме по собі потрапляння збудника до легень не спричиняє розвитку пневмонії – для цього потрібне достатнє мікробне навантаження, а також дефект місцевих механізмів захисту (мукоциліарного кліренсу, бронхолегеневої імунної системи, факторів неспецифічної резистентності).

У залежності від виду збудника, розвивається характерний локальний запальний процес (нормо-, гіпо- або гіперергічний), який призводить до перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, активації ендогенних фосфоліпаз, дисбалансу протеїназ-інгібіторної системи. Це супроводжується мікроциркуляторними порушеннями, підвищенням агрегації тромбоцитів, нервово-трофічними змінами.

Набряк легень – це транссудація значної кількості рідини з легеневих капілярів в інтерстиціальний простір легень, а звідти – до альвеол. Таку рідину називають *позасудинною водою легень*; у нормі ця транссудація не перевищує 20 мл/год і компенсується лімфатичною реабсорбцією. Лише після змін цієї динамічної рівноваги розвивається набряк легень.

Етіологія набряку легень як ускладнення представлена широким спектром станів:

- кардіологічні – інфаркт міокарда, інфекційний ендокардит, декомпенсація вад серця, аритмії, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, аортит, кардіоміопатія;
- пульмонологічні – пневмонія, пневмосклероз, туберкульоз, актиномікоз, пухлини, тромбоемболія легеневої артерії, травми грудної клітки;
- перинатальні та гінекологічні – еклампсія, синдром гіперстимуляції яєчників;
- нефрологічні – нефротичний синдром, ускладнені форми гострого гломерулонерфиту;
- неврологічні – інсульт, субарахноїдальні крововиливи, менінгіт, пухлини ЦНС, черепно-мозкові травми;
- гастроентерологічні – кишкова непрохідність, цироз печінки, гострий панкреатит;
- інфекційні – тяжкі інтоксикації при грипі, кору, скарлатині, дифтерії, кашлюку, черевному тифі, правцю;

- токсикологічні – отруєння (фосфорорганічними сполуками, кислотами, солями важких металів, газами, алкоголем, наркотичними сполуками), значні опіки, сепсис, анафілактичний шок;
- ятрогенні – передозування ліків, тривала штучна вентиляція легень із високою концентрацією кисню, надмірні внутрішньовенні інфузії.

Набряк легень *класифікують* за наступними критеріями:

- За механізмом:

- кардіогенний – набряк легень при підвищеному трансмуральному тиску;
- некардіогенний – набряк легень внаслідок підвищеної проникності.

- За перебігом:

- блискавичний (протягом декількох хвилин);
- гострий (до 4 годин);
- підгострий (хвилеподібно, у середньому від 4 до 12 годин);
- затяжний (від 12 годин до кількох діб).

- За стадіями:

I – лише інтерстиціальний набряк;

II – серпоподібне наповнення рідиною у кутах поміж міжальвеолярних перегородок;

III – значна кількість альвеол наповнена рідиною;

IV – рідиною заповнені не лише альвеоли, а й дихальні шляхи у вигляді піни.

У основі *патогенезу* набряку легень лежить значне збільшення гідростатичного тиску та зниження онкотичного тиску в легеневих капілярах, а також порушення проникності альвеоло-капілярної мембрани.

Це призводить до переміщення білкового транссудату та легеневого сурфактанту в просвіт альвеол, де вони змішуються з повітрям – утворюється

піна, яка перешкоджає адекватній вентиляції та призводить до гіпоксемії. Водночас збільшується тиск у малому колі кровообігу, а пропотівання транссудату до альвеол посилюється.

Легенева форма муковісцидозу є найчастішим варіантом цієї хвороби. У свою чергу, муковісцидоз – це зумовлене генетичною мутацією системне захворювання, яке характеризується ураженням екзокринних залоз. Ураження легень пов'язане з можливим розвитком емфіземи, ателектазів, абсцесів тощо. Причиною інфекційних ускладнень є гіпертрофія бронхіальних слизових оболонок і гіперплазія келихоподібних клітин, що призводить до мукостазу та гальмуванню руху війок епітелію бронхів – мукоциліарний захист перестає працювати.

«Золотим стандартом» діагностики цього стану є ***визначення електролітів поту*** за методом Гібсона-Кука: концентрація в поті іонів *хлору більше 60 ммоль/л* та іонів *натрію більше 70 ммоль/л* свідчить про муковісцидоз.

Респіраторний дистрес-синдром новонароджених (хвороба гіалінових мембран) – це стан, викликаний кількісним і якісним дефектом сурфактанту в новонароджених. Як відомо, ***сурфактант*** – це поверхнево-активна субстанція, що синтезується альвеолоцитами II типу та клітинами Клара та складається з різних хімічних речовин. Його властивості та функції:

- перешкоджає спадінню альвеол під час видиху;
- захищає епітелій альвеол;
- сприяє мукоциліарному кліренсу;
- має бактеріцидний ефект (проти грам-позитивних бактерій);
- стимулює макрофагальну реакцію;
- бере участь у мікроциркуляції легень.

Стани, які призводять до дефіциту сурфактанту:

- недоношеність (оскільки сурфактант у плода не утворюється в достатній кількості ***до 34-36 тижнів вагітності***);
- перинатальна гіпоксія, ацидоз;
- внутрішньоутробні інфекції;
- ендокринні патології з боку матері;
- аспірація меконію під час пологів.

Гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих – швидкий початок масивного запального процесу в легенях, що призводить до дихальної недостатності з накопичення в легенях рідини та різким зниженням сатурації. Можливі причини:

- безпосереднє пошкодження легень – важка пневмонія, легеневі кровотечі, жирова емболія, аспірація, утоплення, ускладнення після трансплантації легені, забій легені;

- непряме пошкодження легень – сепсис, масивні опіки, трансплантація кісткового мозку, політравма, надмірні гемотрансфузії, передозування деяких ліків.

Утоплення – це тривале закриття отворів носа та рота внаслідок занурення в рідке або напіврідке середовище, що призводить до асфіксії (при цьому повне занурення тіла у таке середовище не є обов'язковим). Утоплення буває:

- істинним (аспіраційним, «мокрим») – характеризується заповненням дихальних шляхів рідиною;

- спастичним (асфіктичним, «сухим») – характеризується спазмом голосової щілини;

- синкопічним – характеризується одночасним рефлекторним припиненням серцевої діяльності та дихання.

Патогенез утоплення пов'язаний із наступними процесами:

- *гіпергідроаерія* – гостра водна альвеолярна емфізема, при цьому через розірвані капіляри вода потрапляє в кровоносні судини, у результаті розвиваються *гіпоксія* та *гіперволемія*;
- *гемоліз* або *плазмоліз* внаслідок розведення крові в судинному руслі (залежить від властивостей рідини – наприклад, морська вода чи прісна вода);
- *гіперкаліємія* внаслідок змін іонного балансу.

У перші секунди утоплення відбувається рефлекторна затримка дихання, яка змінюється інспіраторною задишкою – вода починає надходити в респіраторний тракт. Рідина подразнює слизову оболонку трахеї та бронхів із реалізацією кашльового рефлексу – виділяється слиз, який перемішується з водою і повітрям, утворюючи *піну*, яка заповнює дихальні шляхи.

Згодом настає експіраторна задишка, людина починає заковтувати воду, яка в тому числі потрапляє й у шлунково-кишковий тракт. У подальшому дихальні рухи можуть призупинятися, тіло занурюється в глибину, а вода надходить до термінальних відділів респіраторного тракту, заповнюючи альвеоли.

ПОРУШЕННЯ ПЕРФУЗІЇ

І. Гіперперфузія легень – це збільшення кровотоку легень. При цьому збільшується лінійна та об'ємна швидкість кровотоку в альвеолярних капілярах, через що зменшується насичення крові киснем – розвивається гіпоксемія без гіперкапнії (парціальна дихальна недостатність).

Гіперперфузія може бути викликана стресами, гострою асфіксією, а найчастіше – ***легеневою гіпертензією***, яка буває:

а) *прекапілярна* – спостерігається при збільшенні тиску в прекапілярах і капілярах (виникає при спазмі чи стисканні артеріол, підвищенні внутрішньоальвеолярного тиску);

б) *посткапілярна* – спостерігається при порушенні відтоку крові з венул і вен у ліве передсердя (при стисканні вен, лівошлуночковій недостатності);

в) *змішана* – послідовне поєднання пре- та посткапілярної форми чи навпаки.

II. Гіпоперфузія легень – це зменшення кровотоку легень. Обмеження або повне припинення легеневого кровотоку призводить до збільшення внутрішньолегеневого «мертвого» простору та значного порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення, внаслідок чого розвивається артеріальна гіпоксемія та дихальна недостатність. Крім того, порушення перфузії альвеол може призводити до ***інфаркту легені***. Найчастіші причини:

- Артеріальна гіпотензія (*практичне заняття №20*), ***легенева гіпотензія***.

- Серцева недостатність (*практичне заняття №19*).

- Вади серця з шунтування крові праворуч-наліво (*практичне заняття №19*).

- Гіповолемія (*практичне заняття №16*).

- ***Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)*** – це оклюзія основного стовбура або гілок легеневої артерії тромбом або його часточками, що сформувалися у венах великого кола кровообігу або порожнинах правих відділів серця та потрапили до малого кола кровообігу з током крові. ТЕЛА буває:

- За обсягом:

а) *масивна* – при обструкції більше 50% судинного русла легень;

б) *немасивна* – при обструкції менше 50% судинного русла легень без ознак правошлуночкової недостатності;

в) *субмасивна* – при обструкції від 30% до 50% судинного русла легень із ознаками правошлуночкової недостатності.

- За розвитком:

а) *гостра* – із раптовим початком, розвитком гострого легеневого серця, стрімким перебігом аж до шоку;

б) *підгостра* – із прогресуванням дихальної і серцевої недостатності, ознаками тромбоінфарктної пневмонії;

в) *хронічна рецидивуюча* – із повторними епізодами загострень, тромбоінфарктними пневмоніями, розвитком хронічного легеневого серця.

Зрозуміло, що виникненню ТЕЛА передує утворення тромбу (тріада Вірхова – *практичне заняття №9*). Найчастіше джерелом тромбів при ТЕЛА є басейн нижньої порожнистої вени (зазвичай йдеться про гострий тромбоз глибоких вен ілеофеморального сегмента та проксимальних відділів вен нижніх кінцівок), а найбільшу небезпеку становлять флотуючі тромби (довгі тромби з однією точкою фіксації). Фактори, що сприяють таким тромбоутворенням, поділяють на:

- фактори ***високого ризику***: переломи нижніх кінцівок, протезування тазостегнового або колінного суглоба, великі хірургічні операції, великі травми, ушкодження спинного мозку, інфаркт міокарду в попередні 3 місяці, епізоди венозних тромботичних ускладнень у минулому;
- фактори ***помірного ризику***: артроскопічні втручання на колінному суглобі, гемотрансфузії, запальні хвороби кишечника, тривала катетеризація центральних вен, хіміотерапія, серцева та дихальна недостатність, замісна гормональна терапія, прийом комбінованих оральних контрацептивів, тромбофілії, паралічі, післяпологовий період, онкологічні хвороби;
- фактори ***низького ризику***: постільний режим більше 3 днів, тривале перебування в положенні сидячи більше 6 годин, літній вік, лапароскопічні оперативні втручання, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, варикозне розширення вен, вагітність.

Отже, тромб після відривання від венозної стінки потрапляє з током крові до правих відділів серця (де зазвичай частково руйнується до більш дрібних часточок), а потім – до легеневої артерії (за винятком випадків пародоксальної тромбоемболії, коли через відкрите овальне вікно ембол потрапляє до великого кола кровообігу), де емболи одно- або двосторонньо затримуються в певному місті легеневої артерії чи її гілок у залежності від власного розміру.

При цьому емболізація призводить не лише до респіраторних і гемодинамічних розладів, а й до гуморальних змін – внаслідок дії вазоконстрикторів і реалізації барорефлексу спазмуються артеріоли, через що виникає легенева гіпертензія за прекапілярним типом. Подібне підвищення судинного опору в малому колі (***підвищення постнавантаження***) призводить до дилатації правого шлуночка серця, внаслідок чого міжшлуночкова перегородка випинається в порожнину лівого шлуночка та звужує його просвіт, а стиснення правої вінцевої артерії викликає ішемію правого шлуночка. із можливим розвитком гострої правошлуночкової недостатності. Водночас спостерігається гіповолемія (***зниження пренавантаження***), що в сукупності призводить до зниження венозного притоку у ліві відділи серця зі зниженням фракції викиду – це призводить до порушення перфузії життєво важливих органів (*нирки, головний мозок, серце, шлунково-кишковий тракт* тощо) і розвитку їхньої патології. Подальше підвищення тиску проксимальніше оклюзії призводить до ***відкриття артеріоло-венозних анастомозів*** та шунтування крові з артеріол у вени, що ще більше поглиблює артеріальну гіпоксемію.

Також можливий розвиток *набряку легень* внаслідок рефлекторного викиду норадреналіну (як відповідь на пошкодження великої площини легеневої тканини), що посилює спазм легеневих артеріол і перенавантаження камер серця. У такому випадку стимуляція рецепторів альвеолярно-капілярних мембран призводить до посилення аферентних впливів із стимуляцією дихального центру довгастого мозку – розвивається гіпервентиляція та гіперкапнія.

Достовірним методом визначення ТЕЛА є ***ангіопульмонографія***, також ТЕЛА зазвичай супроводжується значним збільшенням рівня ***D-димеру*** та має характерні ознаки на ЕКГ.

NB! *Усі перелічені нозологічні форми розділені відповідно до ПЕРЕВАЖАЮЧОГО виду порушень дихання, однак патогенез будь-якої*

хвороби є комплексним, тому можуть бути присутні комбінації порушень вентиляції/дифузії/перфузії в різних співвідношеннях та на різних етапах хвороби.

ПОРУШЕННЯ ДИХАЛЬНОГО АКТУ

У нормі (**еупное** – дихальний комфорт) у дорослих у стані спокою частота дихання складає від 12 (або 16) до 20 за хвилину, причому виділяють різні типи дихання – *грудний* (у нормі переважає у жінок, а при патології домінує у випадках метеоризму, значного асциту, паралічі діафрагми), *черевний* (у нормі переважає у чоловіків, а при патології домінує у випадках патології плеври, паралічах міжреберних м'язів, хворобі Бехтерєва) та *змішаний* (у нормі зустрічається в осіб похилого віку, а при патології спостерігається при слабкому розвитку м'язів діафрагми у чоловіків, при сухому плевриті у жінок тощо).

Порушення ***нервової регуляції*** акту дихання поділяють на:

А. Центральні:

- травми та новоутворення в області довгастого мозку, набряки та крововиливи ЦНС;
- деструктивні зміни ЦНС (енцефаліт, розсіяний склероз, сирингомієлія, сифіліс);
- гіпоксія, інтоксикації.

Б. Периферичні:

- розлади аферентного регулювання нейронів дихального центру:

  - недостатня аферентація (при отруєнні етанолом, наркотиками, барбітуратами, а також у недоношених дітей),

  - надмірна аферентація (при стресах, істерії, інсультах у ділянці довгастого мозку, енцефалітах, політравмі, значних опіках);
- розлади еферентного регулювання дихання по рівням:

- по шляхам від дихального центру до діафрагми (при пошкодженнях спинного мозку, поліомієліті, розсіяному склерозі),
- по кортикоспинальним шляхам до дихальних м'язів (при пошкодженнях спинного мозку, сирингомієлії),
- по низхідним спинальним шляхам, мотонейронам спиного мозгу, нервовим стовбурам до дихальної мускулатури (при пошкодженнях спинного мозку, ботулізмі, поліомієліті, невритах, міастенії, передозуванні кураре-подібних ліків);

- надлишок гальмівних впливів (при сильному болі, плевритах, значних травмах і опіках).

Варіанти порушень дихального акту:

Апное – тимчасове припинення дихальних рухів. Розвивається при зниженні рефлекторної чи хімічної стимуляції дихального центру (при різкому зануренні в холодну воду, введенні адреналіну, гіпоксії, інтоксикаціях, ураженнях головного мозку, гіпокапнії). Буває *центральним*, *обструктивним* і *змішаним*.

Брадипное – рідкісне дихання (менше 12 дихальних рухів за хвилину у дорослих, у дітей – зниження на >20% від вікової норми). Можливі причини – артеріальна гіпертензія (внаслідок реалізації барорефлексу з дуги аорти), гіпероксемія, гіпокапнія, отруєння опіоїдами та бензодіазепінами органічні ураження головного мозку тощо.

Тахіпное (поліпное) – часте поверхневе дихання (більше 24 дихальних рухів за хвилину у дорослих, у дітей – збільшення на >20% від вікової норми), при цьому вентилюється переважно анатомічний мертвий простір. Можливі причини – гарячка, істерія, стреси, ателектаз, застій у малому колі кровообігу, болі в грудній клітці тощо.

Гіперное – часте глибоке дихання. Можливі причини – ацидоз, анемія.

Порушення рухливості грудної клітки при акті дихання – форсована робота додаткових дихальних м'язів, однобічне ослаблення рухів грудної клітки, парадоксальні рухи грудної клітки.

Задишка – суб'єктивне відчуття нестачі повітря та пов'язана з ним потреба посилити дихання:

а) *інспіраторна* – виникає за наявності перешкод для надходження повітря в трахею та великі бронхи (набряк голосових зв'язок, пухлина, стороннє тіло у просвіті бронхів);

б) *експіраторна* – характерна для бронхоспазму й емфіземи легень;

в) *змішана* – найбільш поширений варіант, є характерним для хронічної дихальної (та серцевої) недостатності.

Види патологічного дихання:

Періодичне дихання – патологічне дихання, за якого періоди дихання чергуються з періодами апное у зв'язку зі зниженням збудливості дихального центру. Прикладами є:

- ***Дихання Чейна-Стокса*** – наростання амплітуди дихання до вираженого гіперпное, а потім її зменшенням до апное (тривалістю 5-10 с), після чого настає новий цикл дихальних рухів. Спостерігається при гіпоксії мозку, уремії, вираженому атеросклерозі церебральних артерій, у недоношених дітей, внаслідок дії морфіну.

- ***Дихання Біота*** – характеризується постійною амплітудою дихальних рухів, які раптово припиняються і раптово починаються. Спостерігається при менінгіті, енцефаліті, важких розладах церебрального кровотоку.

- ***Хвилеподібне дихання Грокко*** – характеризується дихальними рухами, що поступово наростають і спадають по амплітуді (нагадує дихання Чейна-Стокса, але замість дихальної паузи відзначається слабке поверхневе дихання з наступним наростанням та зниженням глибини дихальних рухів). Спостерігається при ранніх етапах хвороб, для яких у подальшому є характерним дихання Чейна-Стокса.

Термінальне дихання – таке, що спостерігається при термінальних станах. Прикладами є:

- ***Дихання Куссмауля*** – шумне глибоке дихання (глибокий, шумний, часто подовжений вдих, що швидко змінюється посиленим видихом за активної участі експіраторних м'язів). Спостерігається при деяких діабетичних комах (кетоацидотичній та лактатацидемічній – *практичне заняття №12*), уремічний комі.

- ***Апнейстичне дихання*** – характеризується тривалим судомним посиленим вдихом, що зрідка переривається форсованим дуже коротким видихом. У експерименті таке дихання виявляться після перерізки у тварини обох блукаючих нервів і стовбура на межі між верхньою та середньою третиною мосту (між пневмотаксичним і апнейстичним центрами).

- ***Гаспінг-дихання (агональне)*** – поодинокі глибокі рідкісні судомні «зітхання» з тривалими проміжками між ними. Спостерігається при агонії, а джерелом імпульсації при цьому є клітини каудальної частини довгастого мозку.

Диссоційоване дихання – порушення дихання, за якого спостерігаються парадоксальні рухи діафрагми та асиметрія руху лівої та правої половини грудної клітки. Прикладом є ***атаксичне дихання Грокко-Фругоні***, що характеризується дисоціацією дихальних рухів діафрагми та міжреберних м'язів із поєднанням симптому Черні (на висоті вдиху епігастрій западає, на видиху – вибухає). Спостерігається при порушеннях мозкового кровообігу, пухлинах мозку та інших тяжких розладах нервової регуляції дихання.

Деякі інші форми порушення акту дихання:

Асфіксія – це втрата контакту альвеолярного й атмосферного повітря, через що розвивається гостра або підгостра недостатність зовнішнього

дихання та неможливість газообміну. Найчастіше причини асфіксії локалізуються на рівні верхніх дихальних шляхів та бронхів великого калібру.

Механічна асфіксія – порушення зовнішнього дихання внаслідок механічного впливу. Розвивається поетапно:

1. *Передасфіктичний період* – початок припинення потрапляння повітря в легені.

2. *Період інспіраторної задишки* – активація інспіраторного відділу дихального центру довгастого мозку через гіпоксію.

3. *Період експіраторної задишки* – активація експіраторного відділу дихального центру довгастого мозку через гіперкапнію.

4. *Період короткочасної зупинки дихання* – повне припинення роботи дихального центру довгастого мозку через дуже значну гіперкапнію.

5. *Період термінального дихання* – активація дихального центру спинного мозку через наростаючу гіперкапнію.

6. *Період остаточної зупинки дихання* – виснаження та параліч дихального центру спинного мозку через вкрай велику гіперкапнію.

Види механічної асфіксії:

- ***Странгуляційна*** – стискання органів шиї петлею, предметом або частинами тіла, що зазвичай супроводжується утворенням характерного ушкодження на шиї (странгуляційної борозни). Види странгуляційної гіпоксії:

  - *повішення* – розвивається внаслідок нерівномірного здавлювання органів шиї петлею під дією важкості всього тіла людини (стоячи) або його частини (сидячи або лежачи);

  - *придушення петлею* – розвивається при рівномірному та щільному стисканні шиї петлею;

- *придушення руками* – розвивається при стисканні шиї пальцями рук або між передпліччям та плечем, що супроводжується одно- або двостороннім стисканням сонної артерії, верхньогортанного та блукаючого нервів.
- ***Обтураційна*** – розвивається через закриття отворів рота та носа або обмеження прохідності дихальних шляхів (у тому числі сторонніми тілами).
- ***Компресійна*** – стискання грудей і живота під час обвалів, природних і техногенних катастроф, перебування в натовпі, тугого сповивання дітей тощо.
- ***Асфіксія в замкнутому просторі*** – розвивається при перебуванні в обмеженому об'ємі замкнутого простору (прилеглий до шиї накинутий на голову пакет чи мішок, відсіки затонулих суден і інші замкнуті приміщення без адекватної вентиляції).

Синдром обструктивного апное уві сні – стан, для якого характерні періодичні повторні епізоди повної або часткової обструкції на рівні верхніх дихальних шляхів під час сну зі зниженням сатурації та короткочасним пробудженням. У основі лежать нейрорегуляторні розлади на фоні факторів ризику, серед яких метаболічний синдром, коротка товста шия, вузькі носові ходи, збільшене м'яке піднебіння, мигдалики або піднебінний язичок.

Синдром складається з:

- *проявів церебральної гіпоксії* (сонливість, стомленість, зниження пам'яті та концентрації уваги);

- *респіраторних проявів* (гучний храп під час сну, який переривається епізодами тиші, а також відчуття нестачі повітря при пробудженні);

- *проявів з боку серцево-судинної системи* (резистентна артеріальна гіпертензія, аритмії).

21.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про внутрішнє та зовнішнє дихання. Нереспіраторні функції легень.

2. Сутність і класифікація дихальної недостатності.

3. Поняття про порушення вентиляції, дифузії та перфузії. Визначення та сутність, класифікація.

4. Види порушень альвеолярної вентиляції (нерівномірна, гіпо-, гіпервентиляція). Різниця між обструктивними та рестриктивними причинами гіповентиляції.

5. Спірографічні зміни при обструкції та рестрикції. Бронходилятаційний тест і його інтерпретація.

6. Сутність і патогенез найбільш розповсюджених хвороб, у патогенезі яких домінують порушення альвеолярної вентиляції (ХОЗЛ, БА, плеврит, гідро-, гемо-, пневмоторакс, емфізема, бронхоектатична хвороба).

7. Види порушень дифузії (зміни структури альвеолярно-капілярної мембрани, зменшення сумарної поверхні мембрани, просочування тканини легень рідиною).

8. Сутність і патогенез найбільш розповсюджених хвороб і станів, у патогенезі яких домінує порушення дифузії (пневмоконіоз, пневмосклероз, інтерстиціальні хвороби легень, ателектаз, опік дихальних шляхів, вдихання диму, пухлини легень, паразитарні хвороби легень, гнійні ураження легень, муковісцидоз, утоплення).

9. Етіопатогенез і класифікація пневмонії. Набряк легень.

10. Туберкульоз органів дихання – етіологія, патогенез, види.

11. Респіраторний дистрес-синдром новонароджених, роль і функції сурфактанту. Відмінності від гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослих.

12. Види порушень перфузії (гіпо-, гіперперфузія). Легенева гіпертензія.

13. Тромбоемболія легеневої артерії – етіологія, патогенез, класифікація.

14. Види та механізми порушень дихального акту. Види патологічного дихання.

15. Асфіксія. Види механічної асфіксії.

16. Сутність і патогенез синдрому обструктивного апное уві сні.

17. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Показники спірограми при обструкції та рестрикції. Особливості процесів дифузії та перфузії.

21.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

4. Казеозно-некротичне об'ємне утворення діаметром понад 12 мм, яке відмежовано від прилеглої легеневої тканини двошаровою капсулою.

5. Патологічне дихання, що є характерним для деяких діабетичних ком.

9. Механічна асфіксія внаслідок стискання органів шиї петлею, предметом або частинами тіла, що зазвичай супроводжується утворенням странгуляційної борозни.

10. Патологічне розширення повітряних просторів дистальніше термінальних бронхіол із деструктивно-морфологічними змінами альвеолярних стінок.

12. Дольова пневмонія (*синонім*).

13. Одночасне накопичення гною та повітря в плевральній порожнині.

17. Неінфекційне інтерстиціальне запалення судинної стінки альвеол із рубцюванням.

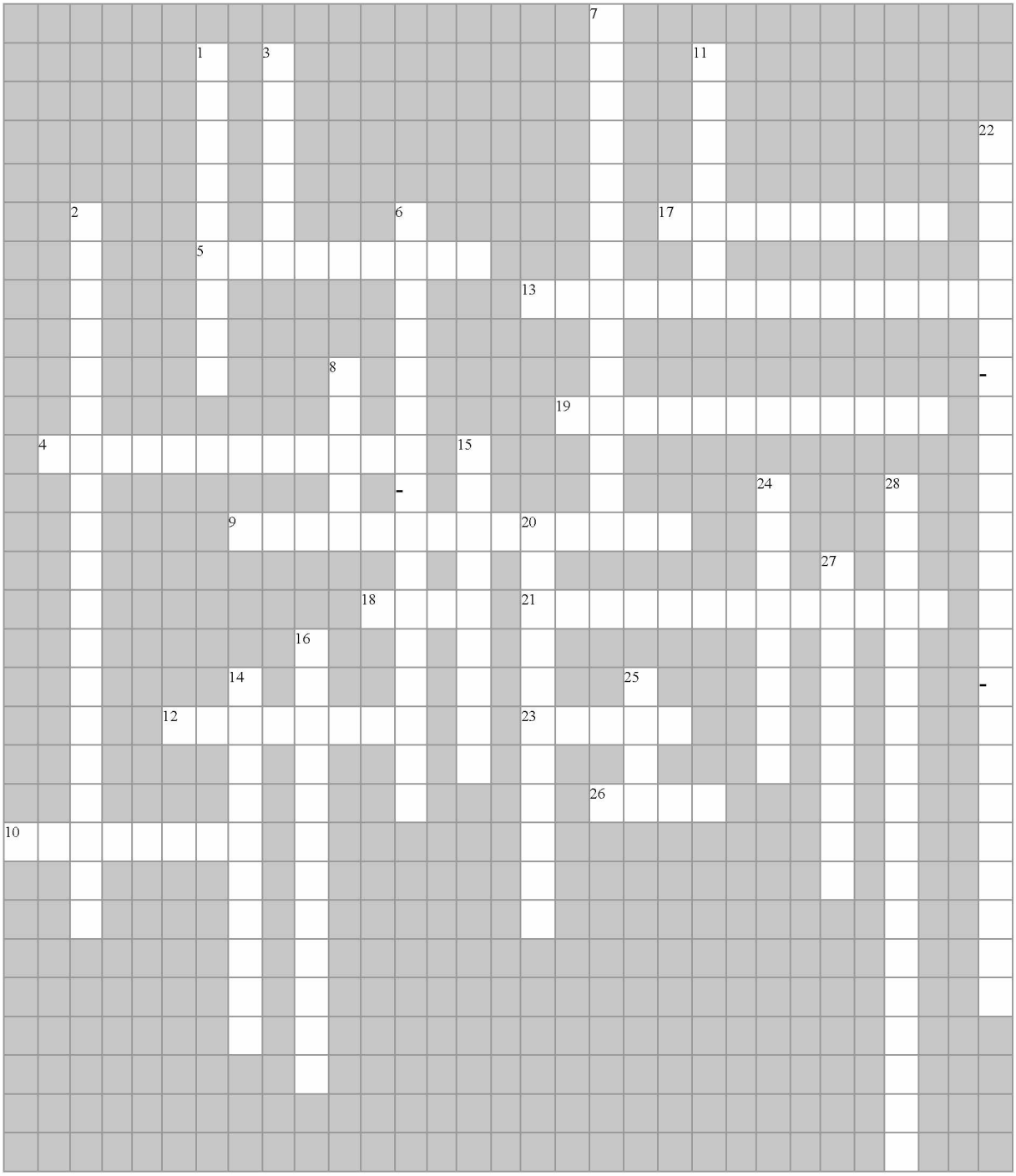
18. Оклюзія основного стовбура або гілок легеневої артерії тромбом або його часточками, що сформувалися у венах великого кола кровообігу або порожнинах правих відділів серця та потрапили до малого кола кровообігу з током крові (*абревіатура*).

19. Професійна хвороба легень, що розвивається внаслідок тривалого вдихання пилу, який утворюється при різних виробничих процесах.

21. Госпітальна пневмонія (*синонім*).

23. Стан, для якого характерні періодичні повторні епізоди повної або часткової обструкції на рівні верхніх дихальних шляхів під час сну зі зниженням сатурації та короткочасним пробудженням – це синдром обструктивного … уві сні.

26. Аніон, значне збільшення концентрації якого в поті є характерним для муковісцидозу.



За вертикаллю:

1. Безповітряність тканини легені внаслідок спадіння альвеол.

2. Рентген-контрастний метод дослідження, який є «золотим стандартом» діагностики тромбоемболії легеневої артерії.

3. Епізод гострої дихальної недостатності внаслідок загострення бронхіальної астми – це астматичний …

6. Проба, що використовується при гемотораксі для визначення чи припинилася кровотеча, або вона ще триває (*за авторами*).

7. Набряк легень внаслідок підвищеної проникності.

8. Патологічне дихання, що характеризується постійною амплітудою дихальних рухів, які раптово припиняються і раптово починаються.

11. Вид утоплення із заповненням дихальних шляхів рідиною.

14. Поверхнево-активний комплекс речовин, що вистилає альвеоли та перешкоджає їхньому спадінню.

15. Гострий дисемінований туберкульоз гематогенного генезу, за якого у легенях формуються численні дрібні вогнища.

16. Рентген-контрастний метод дослідження, який є «золотим стандартом» виявлення бронхоектазів.

20. Рак легені, що розвивається з бронхів великого та середнього калібру та розташовується в області кореня легені.

22. Лінія, що обмежує рівень верхньої границі ексудату при ексудативному плевриті (*за авторами*).

24. Часте поверхневе дихання.

25. Група хвороб із прогресуючим персистуючим обмеженням повітряного потоку внаслідок хронічної запальної відповіді дихальних шляхів і легеневої паренхіми (*абревіатура*).

27. Пневмоторакс, за якого під час видиху сполучення плевральної порожнини з зовнішнім середовищем зменшується або повністю припиняється через зміщення тканин.

28. Спірографічна проба, що дозволяє умовно розрізнити зворотну та незворотну обструкцію – це … тест.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Робота шахтарів у забої часто спричинює антракоз. Який вид дихальної недостатності може розвинутись при цьому?

A. Рестриктивний
B. Обструктивний
C. Дисрегуляторний
D. Торакальний
E. Діафрагмальний

2. У відділення реанімації поступив хворий після ДТП з однобічним пневмотораксом. Який вид дихання спостерігається у даному випадку?

A. Поверхневе часте
B. Асфіктичне
C. Глибоке часте
D. Поверхневе
E. Поверхневе рідке

3. У підлітка 12-ти років, який хворіє на бронхіальну астму, виник важкий напад астми: виражена експіраторна задишка, блідість шкірних покривів. Який вид порушення альвеолярної вентиляції має місце?

A. Обструктивний
B. Нервово-м'язовий
C. Рестриктивний
D. Торако-діафрагмальний
E. Центральний

4. У хворого під час прийому їжі виникла асфіксія внаслідок закупорки трахеї стороннім тілом. Яка форма порушення зовнішнього дихання спостерігається у хворого?

A. Обструктивна
B. Первинно дискінетична
C. Вентиляційно-рестриктивна
D. Дифузно-рестриктивна

E. Дифузно-пневмонозна

5. У хворого внаслідок хронічного захворювання органів дихання, що супроводжується задишкою, тахікардією і ціанозом, при дослідженні газового складу крові виявлений розвиток гіпоксемії і гіперкапнії. Внаслідок якого з порушень зовнішнього дихання виникли ці зміни?

A. Гіповентиляція

B. Гіпервентиляція

C. Гіперперфузія

D. Гіпоперфузія

E. Гіпердифузія

6. У людини в результаті патологічного процесу збільшена товщина гемато-альвеолярного бар'єру. Безпосереднім наслідком цього буде зменшення:

A. Дифузійної здатності легень

B. Резервного об'єму видиху

C. Альвеолярної вентиляції легень

D. Кисневої ємності крові

E. Хвилинного об'єму дихання

7. Щуру в плевральну порожнину введено 0,5 мл повітря. Який тип недостатності дихання виникає в зазначеному випадку?

A. Рестриктивне порушення альвеолярної вентиляції

B. Обструктивне порушення альвеолярної вентиляції

C. Перфузійний

D. Дифузійний

E. Дисрегуляторне порушення альвеолярної вентиляції

8. Чоловік 50 років хворіє на хронічний бронхіт, скаржиться на задишку під час фізичного навантаження, постійний кашель з відходженням харкотиння.

При обстеженні діагностовано ускладнення – емфізема легень. Чим вона зумовлена?

A. Зниження еластичних властивостей легень

B. Зменшення альвеолярної вентиляції

C. Зменшення розтяжності легень

D. Зменшення перфузії легень

E. Порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення в легенях

9. У недоношених немовлят спостерігається синдром дихальної недостатності. Яка найбільш імовірна причина цього?

A. Недосконалість нервової регуляції дихального акту

B. Заковтування навколоплідних вод

C. Внутрішньоутробна гіперкапнія

D. Внутрішньоутробна асфіксія

E. Незрілість альвеол легенів у зв'язку з недостатністю сурфактанту

10. В клініку професійних захворювань поступив хворий з діагнозом "пневмоконіоз". Порушення якого компоненту зовнішнього дихання можна вважати провідним?

A. Порушення процесу дифузії газів

B. Порушення вентиляції легенів

C. Порушення перфузії легенів

D. Порушення нервової регуляції зовнішнього дихання

E. Порушення гуморальної регуляції зовнішнього дихання

III. Схематично намалюйте амплітуди відомих видів патологічного дихання та групи станів чи хвороб, для яких вони є характерними:

Вид дихання *Схематичне зображення* *Коли зустрічається?*

Чейна-Стокса

Біота	
Хвилеподібне (Грокко)	
Куссмауля	
Апнейстичне	
Гаспінг (агональне)	
Грокко-Фругоні (атаксичне, дисоційоване)	Написати сутність словами

21.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу – аналіз спірограм:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття **22** **Патофізіологія шлунково-кишкового тракту**

22.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Гастроентерологічні хвороби залишаються одними з найпоширеніших хвороб у світі, що в тому числі пов'язано з відхиленнями від здорового харчування в значної частини населення. При цьому спектр таких хвороб є доволі широким, серед яких патології різних частин шлунково-кишкового тракту та травних залоз. Хвороби травної системи посідають важливе місце в клінічній практиці та часто розглядаються на межі внутрішньої медицини, хірургії, імунології, стоматології, неврології, ревматології, інфектології та невідкладної медицини.

22.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію шлунково-кишкового тракту та екзокринної частини підшлункової залози.

22.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Розуміти сутність недостатності травлення.
- Розрізняти поняття диспепсії, мальдигестії та мальабсорбції.
- Наводити приклади розладів харчової поведінки.
- Визначати причини та наслідки порушення пережовування, слиновиділення, ковтання та рухової функції стравоходу.
- Пояснювати причини та наслідки порушень секреції та моторики шлунку, розладів його резервуарної, евакуаторної, видільної та всмоктувальної функцій.
- Визначати причини та наслідки панкреатичної гіпосекреції.
- Давати оцінку порушенням порожнинного та пристінкового травлення, а також розладам моторної та всмоктувальної функцій кишечника.
- Характеризувати етіологію та патогенез найбільш розповсюдженим хворобам шлунково-кишкового тракту й екзокринної частини підшлункової залози.

22.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Недостатність травлення – це стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), за якого не забезпечується належне засвоєння нутрієнтів, що надходять до організму. При цьому можуть розвиватися негативний азотистий баланс, гіпопротеїнемія, гіповітамінози, явища неповного голодування, виснаження організму, порушення реактивності тощо.

РОЗЛАДИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ

Апетит – це суб'єктивне відчуття, що пов'язане з потребою організму в їжі. Його порушення поділяють на такі різновиди:

- Посилення апетиту – ***гіперрексія*** та її крайній прояв – ***булімія***. Представляє собою надмірний апетит і споживання їжі (*поліфагія*) та невгамовне почуття голоду зі зниженням або відсутністю відчуття насичення (*акорія*). Спостерігається при органічних ураженнях головного мозку, деменції, у окремих випадках депресії чи тривоги, ендокринних розладах.
- Зниження апетиту – ***гіпорексія.*** Представляє собою зменшення відчуття голоду, що веде до поступової або прогресуючої втрати ваги тіла та метаболічних розладів.
- Відсутність апетиту – ***анорексія.*** Представляє собою відсутність почуття голоду з втратою апетиту або свідому відмову від їжі, що може призводити до кахексії. Анорексія буває:

  - *соматогенна* – при паранеопластичній дії злоякісних пухлин, ендокринних розладах, хронічних інтоксикаціях, старінні;

  - *психічна* – при кататонії, окремих випадках депресії;

  - *нервова* – самостійний розлад, що виражається в свідомому навмисному обмеженні в прийомі їжі через дисморфофобію та/або дисморфоманію з хворобливою переконаністю у надмірній повноті (може супроводжуватися нападами булімії з подальшим блюванням з'їденим).
- Спотворення апетиту – ***парарексія.*** Представляє собою поїдання неїстівного – крейди, вапна, волосся, паперу, землі тощо. Спостерігається при дефіциті певних речовин (залізо та інші мікроелементи), ендокринних

розладах, стресах, психічних хворобах (шизофренія, розлади особистості), а також у людей, які не в змозі розрізнити їстівні та неїстівні предмети (маленькі діти, особи з важким порушенням когнітивних функцій тощо).

Спрага – це суб'єктивне відчуття, що спонукає до споживання води. Її порушення поділяють на ***полідипсію*** (невгамовна спрага – характерна для цукрового діабету, нецукрового діабету, гарячки, дегідратації, кровотечах, стресах) та ***адипсію*** (відсутність відчуття спраги – характерна для декомпенсованих форм нецукрового діабету, значних пригніченнях мозкової діяльності).

РОЗЛАДИ ОБРОБКИ ТА ТРАНЗИТУ ЇЖІ В ПОРОЖНИНІ РОТА ТА СТРАВОХОДІ

Формування болюса та його транзит до шлунку є першим великим етапом травлення, адекватність якого у великій мірі визначає й подальші фази травлення. Порушення цих процесів представлені розладами пережовування, салівації, ковтання та транзиту болюса стравоходом.

Порушення пережовування

До *причин* порушення пережовування відносяться:

- Нестача або відсутність зубів.
- Запальні та дистрофічні захворювання щелеп і зубів:

  - *карієс* – патологічний процес, що виникає після прорізування зубів і полягає в прогресуючій демінералізації та розм'якшенні твердих тканин зуба з подальшим формуванням порожнини (у основі патогенезу – діяльність бактерій зубного нальоту, які в процесі перетравлення залишків їжі утворюють продукти білкового розпаду й органічні кислоти, що призводять до *руйнування кристалів гідроксіапатиту*);

- ***пульпіт*** – запалення пульпи (найчастіше є ускладненням карієсу): буває гострим, хронічним (у тому числі гнійним – пульпарний абсцес) та як загострення хронічного;

- ***пародонтит (періодонтит)*** – запалення пародонту (найчастіше є ускладненням пульпіту), тобто прилеглих до кореня зуба тканин (буває верхівковим, маргінальним і дифузним);

- ***пародонтоз*** – запально-*дистрофічне* ураження пародонту (наразі частіше розглядається як варіант пародонтиту з агресивним перебігом, а не самостійна нозологія);

- ***зубний камінь*** – затверділий зубний наліт, сформований залишками їжі, відмерлими клітинами, бактеріями, фосфорвмісними сполуками та солями заліза і кальцію (як і більшість зазначених вище хвороб, супроводжується *галітозом* – неприємним запахом із рота);

- ***стоматит*** – це група хвороб, для яких характерні запальні процеси в слизовій оболонці порожнини рота (вони бувають інфекційні, травматичні та симптоматичні, а також поверхневі або глибокі);

- ***гінгівіт*** – запалення ясен без порушення цілісності зубодесневого з'єднання;

- ***глосит*** – запальне ураження язика, яке є симптомом іншої хвороби або (рідше) самостійним захворюванням (деякі приклади глоситу: складчастий, ромбовидний, ворсинчастий, десквамативний, атрофічний).

- Патологічне стирання зубів і ***бруксизм***.
- Патології щелепи (артрози й артрити скронево-нижньощелепного суглоба, переломи чи остеомієліт відповідних кісток тощо);
- Свідоме недостатнє жування.

Наслідками недостатнього пережовування є ушкодження слизової оболонки шлунка, а також порушення його секреції та моторики.

Порушення слиновиділення

Гіпосалівація – зниження утворення та виділення слини.

Можливі *причини* гіпосалівації:

- хвороби слинних залоз (***сіладеніт***, пухлини, травми тощо);

- стискання слинних залоз та їх протоків (пухлиною, рубцем, набряком);

- обтурація вивідних протоків слинних залоз конкрементом (***сіалолітіаз***) або густим секретом;

- пізні стадії ***хвороби Мікуліча*** (саркоїдний сіалоз);

- стреси, тривоги, депресії;

- дегідратація;

- гіпертиреоз;

- побічна дія деяких ліків (*М-холіноблокатори*, деякі седативні препарати, клонідин, деякі β-адреноблокатори, трициклічні антидепресанти, діуретики);

- ***синдром Шегрена*** – аутоімунне системне ураження сполучної тканини, що проявляється залученням у патологічний процес залоз зовнішньої секреції (передусім, слинних та слізних);

- похилий вік.

Наслідки гіпосалівації:

- тимчасова або постійна ***ксеростомія*** – сухість слизової оболонки ротової порожнини;
- розвиток запальних процесів, інфікування та травматизація слизової оболонки порожнини рота та зубів внаслідок втрати слини, яка має захисні та мінералізуючі властивості.

Гіперсалівація – збільшення утворення та виділення слини.

Можливі *причини* гіперсалівації:

- гострі стоматити та гінгівіти;

- отруєння ртуттю (сатурнізм), нікотином;

- уремія;

- ранній токсикоз вагітних;

- стоматологічні маніпуляції;

- побічна дія деяких ліків (*М-холіноміметики*, антихолінестеразні препарати);

- надлишок парасимпатичної еферентації на слинні залози.

Наслідки гіперсалівації:

- зниження травних і захисних властивостей шлункового соку внаслідок його розведення та залужнення;
- прискорення пасажу їжі зі шлунка в дванадцятипалу кишку;
- підвищена вірогідність аспірації слини до дихальних шляхів;
- мацерація губ і навколишньої шкіри;
- гіпогідратація та видільний ацидоз (якщо людина спльовує надлишок слини).

Порушення ковтання

Утруднення ковтання – це **дисфагія**. При цьому важливо не плутати це явище з фагофобією (страх ковтання) та globus hystericus (почуття кому в горлі, який ніби неможливо проковтнути, що виникає при тривогах, хвилюванні або інших розладах). Крайнім проявом порушення ковтання є повна нездатність до нього – *афагія*.

Порушення ковтання можуть ускладнюватися не лише розладами травлення, а й аспірацією з'їденої їжі в дихальні шляхи, що може призводити до аспіраційної пневмонії, пневмоніту, абсцесу легені, бронхіту та асфіксії (*практичне заняття №21*).

Як відомо, акт ковтання складається з трьох фаз – оральної, орофарингеальної та стравохідної. Дисфагію розглядають як порушення на другій та/або третій фазах – відповідно, виділяють такі види дисфагії:

- ***Орофарингеальна.*** Можливі причини:

- нервово-м'язові – боковий аміотрофічний склероз, myasthenia gravis, окулофарингеальна м'язова дистрофія, хвороба Паркінсона, інсульти, бульбарний параліч тощо;

- механічні й обструктивні – заглоткові абсцеси, пухлини, спайки та фібротичні стриктури (у тому числі хірургічного або радіотерапевтичного походження), збільшення щитоподібної залози, лімфоаденопатія, дивертикул Ценкера.

- ***Стравохідна.*** Можливі причини:

- нервово-м'язові розлади – спазми стравоходу, склеродерми, ахалазія кардії;

- патології стравоходу – пептичні стриктури, пухлини, хімічні опіки та постопікові стриктури, радіаційне пошкодження, езофагіт, сторонні тіла, післяопераційні стани;

- патології середостіння – пухлини, дилатація камер серця, судинна компресія, туберкульозні осередки.

Розлади рухової функції стравоходу

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – хронічне захворювання, у основі якого лежать ретроградні закиди (рефлюкси) вмісту шлунку в стравохід та/або екстраезофагеально. ГЕРХ має три форми:

- ***Ерозивна*** (ендоскопічно позитивний варіант), за Лос-Анджелеською класифікацією поділяється за ступенями:

- ступінь А – пошкодження (одне або декілька) менше 5 мм у довжину, що обмежене однією складкою слизової оболонки стравоходу;

- ступінь В – пошкодження (одне або декілька таких, що не зливаються) більше 5 мм у довжину, що обмежене однією складкою слизової оболонки стравоходу;

- ступінь С – пошкодження (одне або декілька), що поширюється на 2 складки або більше та простір між ними, але займає менше 75% кола стравоходу;

- ступінь D – пошкодження займає більше 75% кола стравоходу.

- ***Неерозивна*** (ендоскопічно негативний варіант) – форма без видимих структурних змін стравоходу.
- ***Стравохід Барретта*** – грізне ускладнення ГЕРХ, яке полягає в заміщенні нормального багатошарового плоского епітелію циліндричним епітелієм шлункового чи кишкового типу. Така метаплазія найчастіше розвивається в дистальних відділах стравоходу та по своїй суті є *передраковим станом* – існує велика вірогідність малігнізації (у декілька десятків разів збільшується ризик розвитку *аденокарциноми стравоходу*).

У нормі зворотному закиду вмісту шлунку в стравохід ***запобігають*** гострий кут Гіса (стравохідно-шлунковий перехід), складка Губарєва, мембрана Лаймера-Бертеллі, скорочення діафрагми, градієнт тиску між дистальною частиною стравоходу і шлунком (у стравоході тиск дещо вище за рахунок тонічного скорочення циркулярних м'язових волокон в області нижнього стравохідного сфінктера), вертикальне положення тіла. Водночас виділяють фактори, що ***сприяють*** рефлюксу, серед яких:

а) надлишкова маса тіла;

б) надмірне вживання продуктів, що містять кофеїн;

в) вживання газованих напоїв (бульбашки CO_2 подразнюють слизову оболонку шлунка, викликаючи гіперсекрецію та підвищення кислотності шлункового соку);

г) шкідливі звички (вживання алкоголю, куріння);

ґ) прийняття горизонтального положення тіла відразу або через короткий час після вживання їжі;

д) грижі стравохідного отвору діафрагми – аксіальні (стравохідні, кардіальні, кардіофундальні або гігантські) та параезофагіальні (фундальні або антральні);

е) прийом деяких ліків, що знижують тонус нижнього стравохідного сфінктера (препарати нітратів, антигістамінні препарати, блокатори

кальцієвих каналів, антихолінергічні засоби, трициклічні антидепресанти, прогестерон тощо).

У основі ***патогенезу*** ГЕРХ лежить:

- *недостатність нижнього стравохідного сфінктеру* (через порушення його іннервації, деструктуризацію внаслідок грижі стравохідного отвору діафрагми, первинне зниження тиску в ділянці сфінктера, підвищення внутрішньоабдомінального тиску, порушення спорожнення шлунку або порушення перистальтики стравоходу);

- *надмірна кислотність вмісту шлунку* (у нормі в невеликих порціях рефлюктант все ж може потрапляти до дистальних відділів стравоходу, однак його помірна кислотність і невелика кількість не призводить до розвитку ГЕРХ), при цьому пошкоджуючу дію на слизову оболонку стравоходу чинить не лише ***соляна (гідрохлоридна) кислота***, а й ***пепсин*** і ***жовчні кислоти***;

- *зниження резистентності* слизової оболонки стравоходу до ушкоджуючої дії рефлюктанту.

Ці зміни призводять до таких ***проявів***:

I. Типові – печія та кисла регургітація (min двічі на тиждень протягом 4-8 тижнів).

II. Атипові

- Стравохідні: некардіальний загрудинний біль, необструктивна дисфагія, globus hystericus; можливі ускладнення – кровотечі, пептичні виразки, стриктури стравоходу.
- Позастравохідні:

  - легеневі – аспіраційні пневмонії, пневмоніти, хронічний кашель, рефлюкс-індукована астма, ідіопатичний фіброз легень;

  - оториноларингологічні – середній отит, отальгії, хронічний синусит, задній ларингіт, фарингіт, дисфонія;

  - стоматологічні – пошкодження зубної емалі, галітоз.

Ахалазія кардії – нервово-м'язове захворювання, що характеризується стійким спастичним звуженням термінального відділу стравоходу з порушенням рефлекторного відкриття нижнього стравохідного сфінктера. У основі хвороби лежить *дискоординація автономної нервової регуляції* моторики стравоходу внаслідок дегенерації ауербахового сплетіння або інфекційних чи токсичних уражень нервових сплетінь і нижнього стравохідного сфінктера. Це призводить до тривалого застою їжі та слизу в стравоході, що веде до його значної дилятації, езофагіту, періезофагіту та сильного галітозу.

Морфологічні зміни стравоходу залежать від стадії ахалазії кардії (усього їх чотири) від розширення просвіту вище звуженої ділянки аж до набуття стравоходом S-подібної форми.

Езофагоспазм – хвороба, зумовлена спастичними скороченнями стінки стравоходу *при нормальній функції нижнього стравохідного сфінктера*.

Буває первинним (ідіопатичним) і вторинним (рефлекторним), у обох випадках сутність захворювання полягає в дискинезії стравоходу внаслідок некоординованих спастичних скорочень його гладенької мускулатури. Макроскопічно стравохід не змінюється, мікроскопічно – відзначається потовщення м'язової оболонки органу з можливими ознаками езофагіту.

Дивертикул стравоходу – обмежене випинання слизової оболонки внаслідок дефекту м'язової оболонки стінки стравоходу. Ці дефекти можуть ускладнюватися дивертикулітами та поширеннями гнійних процесів (медіастеніт, сепсис тощо), а аспірація вмісту дивертикулів може призводити до пневмоній, пневмонітів, бронхітів, абсцесів легень тощо. Дивертикули стравоходу поділяють:

- За патогенетичним механізмом:

- *пульсійні* – утворюються внаслідок випинання слизової оболонки під дією високого внутрішньостравохідного тиску та виникають під час скорочення стравоходу;

- *тракційні* – утворюються внаслідок запального процесу в навколишніх тканинах та утворення рубців, які «витягують» стінку стравоходу в бік компрометованого органу;

- *пульсійно-тракційні* – на початку переважає тракційний механізм, згодом – пульсійний.

- За локалізацією:
  - глотково-стравохідні (*ценкерівські*) – зазвичай є пульсійними;
  - епібронхіальні (*біфуркаційні*) – зазвичай є тракційними;
  - епіфренальні (*епідіафрагмальні*) – зазвичай є пульсійними.

- За будовою:
  - *істинні* – їхня стінка містить усі шари стравоходу;
  - *хибні* – їхня стінка містить усі шари стравоходу, окрім м'язового.

Синдром Меллорі-Вейса – утворення лінійних розривів слизової оболонки та підслизової основи стравоходу (іноді – ще й кардії шлунку), що супроводжуються кровотечами. Найчастіше виникає при рецидивуючій блювоті, а факторами ризику є алкоголізм, портальна гіпертензія, грижі стравохідного отвору діафрагми, невгамовний кашель, хронічні запальні процеси слизової оболонки стравоходу.

Якщо розрив не обмежується слизовою оболонкою та підслизовою основою, а захоплює всі шари стравоходу – то йдеться про **синдром Бурхаве** (нетравматичний спонтанний розрив стравоходу – «банкетний стравохід»).

Рубцеві звуження стравоходу зазвичай виникають після його ***хімічних опіків***, які виникають внаслідок випадкового або навмисного проковтування

концентрованих розчинів кислот, лугів або інших речовин, що мають агресивні властивості на слизову оболонку. У залежності від хімічної природи та концентрації розчину, а також його кількості та тривалості експозиції, можливі різні наслідки опіку стравоходу – від гіперемії та набряку слизової оболонки аж до некрозу і утворення виразок чи грануляцій.

Отже, найчастіше результатом опіку є рубцювання з утворенням ***післяопікових стриктур стравоходу***. Зазвичай вони розташовуються в місцях фізіологічних звужень стравоходу, а хід стриктур носить звивистий характер із ексцентрично розташованим просвітом.

Окрім рубцювання, **інші органічні** причини звуження стравоходу представлені також пухлинами, системною склеродермією тощо.

ПОРУШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ В ШЛУНКУ

Порушення секреторної функції шлунку

Порушення **кількості секреції** шлункового соку (у нормі – до 2 літрів за добу) поділяють на дві групи:

1. Гіперсекреція – збільшення об'єму шлункового соку. Можливі *причини* – гіперацидний гастрит, виразкова хвороба, підвищення активності *n. vagus*, гіперпродукція гастрину, гіперфункція ентерохромафінних клітин, тривале куріння, тиреотоксикоз, дія деяких ліків тощо. *Наслідками* цього є збільшення кислотності та пов'язане з цим запізнення евакуації вмісту шлунку (через що відбуваються бродильні процеси, накопичення органічних кислот і виділення вуглекислого газу, що зумовлює відрижку ***без запаху***), збільшення секреції гормонів дванадцятипалої кишки, печія та запори (оскільки вміст шлунку потрапляє до дванадцятипалої кишки невеликими порціями з тривалими інтервалами часу – механічна стимуляція кишкової перистальтики не забезпечується належним чином).

2. Гіпосекреція – зменшення об'єму шлункового соку. Можливі *причини* – гіпо- та атрофічні гастрити, пухлини шлунку, дефіцит гастрину, зниження активності *n. vagus*, дегідратація, цукровий діабет, важкий перебіг черевного

тифу та дизентерії, тривалий перебіг туберкульозу, дія деяких ліків тощо. *Наслідки* пов'язані з тим, що недостатньо перетравлений вміст шлунку через зяючий пілорус швидко проходить у кишечник, це супроводжується його значним розтягненням та механічною стимуляцією перистальтики. Водночас через зниження абсолютної кількості соляної кислоти та пепсину в шлунку розмножується гнильна флора, а процеси гниття супроводжуються утворенням сірковмісних газів – відрижка має ***смердючий запах*** тухлих яєць. Процеси гниття відбуваються також у порожнині кишечника через зниження секреції гормонів дванадцятипалої кишки, що призводить до зниження надходження панкреатичного соку та секреції жовчі – посилюється хімічна стимуляція кишкової перистальтики, що може призводити до діареї.

Порушення **якісного складу** шлункового соку (утворення соляної кислоти) також поділяють на такі групи:

1. Гіперхлоргідрія – підвищення загальної кислотності та вмісту вільної соляної кислоти в шлунковому соці (при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, гастродуоденіті, гастриті типу В).

2. Гіпохлоргідрія – зменшення загальної кислотності та вмісту вільної соляної кислоти в шлунковому соці (при гастриті типу А, виразковій хворобі шлунку, раку шлунку).

3. Ахлоргідрія – відсутність вільної соляної кислоти в шлунковому соку (при тотальному атрофічному гастриті, раку шлунку).

4. Ахілія – відсутність у шлунковому соці не лише соляної кислоти, а й пепсину. Може бути *функціональною* (без ушкодження залоз шлунку) та *органічною* (із атрофією слизової оболонки шлунку).

Порушення моторики шлунку

Види порушень моторики шлунку:

- Порушення перистальтики шлунку:

  - *гіпотонус* – ослаблення перистальтики шлунку (крайній вираз – *атонія*);

- *гіпертонус* – посилення перистальтики шлунку.

- Порушення функціональної активності сфінктерів:

  - *зниження тонусу сфінктерів* (зяяння кардіального та пілоричного сфінктерів);

  - *підвищення тонусу сфінктерів* (кардіоспазм, пілороспазм).

Причини порушень моторики шлунку:

- зміни секреторної активності шлунку (гіпо- та ахлоргідрія призводять до пригнічення моторики шлунку);

- дія БАР (посилюють моторику гастрин, мотилін, серотонін, гістамін, інсулін, а пригнічують – бульбогастрон, глюкагон);

- дія деяких ліків (нітратів, спазмолітиків, антагоністів кальцію, психотропних препаратів, антихолінергічних засобів, похідних метилдопи тощо);

- інфекційні хвороби (кишкові інфекції, гепатит);

- неврологічні хвороби (менінгіт, енцефаліт, пухлини мозку);

- ревматичні хвороби (дерматоміозит, склеродермія);

- ендокринні хвороби (цукровий діабет, гіпотиреоз, гіперпаратиреоз);

- метаболічні розлади (електролітні зсуви);

- нейрогенна анорексія;

- стани після оперативних втручань на черевній порожнині;

- гарячка та голодування (знижують моторику шлунку).

Наслідки порушень моторики шлунку:

- ***Відчуття швидкого насичення*** – виникає при гіпотонусі антрального відділу шлунка та характеризується почуттям важкості та переповнення шлунку навіть після вживання невеликої кількості їжі.

- ***Печія*** – відчутті печіння у верхній частині епігастральної області та/або поза грудиною, що розповсюджується знизу догори. Виникає внаслідок гіпотонусу кардіального сфінктера шлунку та/або нижнього сфінктера

стравоходу, що призводить до закидання кислого вмісту шлунку або жовчі у стравохід із антиперистальтичною хвилею.

- ***Відрижка*** – раптове попадання в ротову порожнину невеликої порції вмісту шлунку або стравоходу. Розрізняють відрижку повітрям (зазвичай внаслідок аерофагії) та відрижку їжею, що буває кислою, гіркою (через домішок жовчі) та гнильною (при застійних явищах у шлунку).
- ***Нудота*** – неприємне відчуття, що передує блюваті (але не обов'язково завершується нею) та пов'язане зі сприйняттям аферентних стимулів, що надходять до центру блювання довгастого мозку. Це супроводжується антиперистальтичними рухами шлунку. При нудоті порушується моторика шлунково-кишкового тракту, знижується секреторна функція шлунку, можливе зниження апетиту.
- ***Блювота*** – вигнання шлункового вмісту за рахунок інтенсивного скорочення черевних м'язів при одночасному розслабленні дна шлунку та нижнього стравохідного сфінктера. Це складний рефлекторний акт, який контролюється блювотним центром і хеморецепторною тригерною зоною довгастого мозку. Антиперистальтичні рухи дванадцятипалої кишки можуть спричиняти домішок дуоденогастрального рефлюксу (у тому числі жовчі) в блювотних масах. У залежності від свого етіопатогенезу, блювота буває:

  а) *шлункова* (внаслідок подразнення рецепторів шлунку);

  б) *периферична* (внаслідок подразнення рецепторів інших рефлексогенних зон – задньої стінки глотки, ілеоцекального кута, очеревини, коронарних судин, перетинчастого лабіринту внутрішнього вуха тощо);

  в) *центральна* (внаслідок подразнення в області IV шлуночка).
- ***Регургітація*** – відрижка шлункового вмісту без скорочення черевних м'язів і попередньої нудоти.

Порушення резервуарної й евакуаторної функцій шлунку

Для адекватного подальшого травлення необхідна своєчасна **евакуація** його вмісту. ***Прискорення*** цього процесу спостерігається при гіпохлоргідрії, ахілії, ахлоргідрії та вживанні гіпоосмолярної їжі, багатої на вуглеводи. ***Уповільнення*** евакуації вмісту шлунку буває при гіперхлоргідрії, прийомі великої кількості їжі (особливо недостатньо механічно обробленої), вживанні гіперосмолярної їжі, зменшенні секреції панкреатичного соку, розтягуванні дванадцятипалої кишки, стенозі воротаря, гіпертрофії м'язового шару пілоруса, порушеннях мезентеріального кровообігу.

Розлади **резервуарної** функції шлунку пов'язані з його розширенням і затримкою його вмісту. При цьому стінка органу атрофується та стоншується, що призводить до приєднання розладів моторики та секреції шлунку. Це спричинює гниття та бродіння травних мас у шлунку, що веде не лише до галітозу, відрижки та блювання, а й до втрати організмом хлоридів і води – розвивається дегідратація та негазовий алкалоз.

Порушення видільної та всмоктувальної функцій шлунку

Стінка шлунку є одним із екстраренальних шляхів **виведення** таких речовин, як сечовина, сечова кислота, креатин, креатинін. Ці видільні процеси ***посилюються*** при гіпоксії, стимуляції α- та β-адренорецепторів, дії глюкокортикоїдів і простогландинів; а ***гальмуються*** під впливом мінералокортикоїдів.

Процеси **всмоктування** в шлунку майже не відбуваються, однак інтенсивність всмоктування може ***підвищуватися*** при станах, що супроводжуються збільшенням проникності слизової оболонки для деяких високомолекулярних речовин (зокрема, поліпептидів і різних токсинів). Таке спостерігається при гастриті та застої харчових мас у шлунку (наприклад, при дуоденальному стенозі) та призводить до інтоксикації організму.

Деякі форми патології шлунку

Хронічний гастрит – хронічний запально-дистрофічний процес у слизовій оболонці шлунку. Важливо, що хронічний гастрит вважається клініко-*морфологічним* діагнозом – без проведення ендоскопічного дослідження з оцінкою біоптату шлунку постановка діагнозу «гастрит» є неможливою. Хронічні гастрити класифікують із урахуванням етіопатогенезу на наступні типи:

I. Неатрофічний (тип В, антральний, гіперсекреторний) – спричиняється грам-негативною бактерією *Helicobacter pylori (H. pylori)*.

II. Атрофічний (тип А, фундальний) – буває аутоімунним і мультифокальним, а спричиняється аутоімунними механізмами, факторами навколишнього середовища, анемією Аддісона-Бірмера або інфікуванням *H. pylori*.

III. Особливі форми:

- *хімічний* (***тип С***, реактивний рефлюкс-гастрит) – спричиняється дією хімічних речовин, у тому числі деякими ліками (НПЗП) або надлишком жовчі;
- *радіаційний* – спричинений променевими пошкодженнями;
- *лімфоцитарний* – спричинений імунними механізмами;
- *еозинофільний* – спричинений алергічними механізмами;
- *неінфекційний гранулематозний* – ідіопатичний або такий, що пов'язаний із саркоїдозом, хворобою Крона, гранулематозом Вегенера чи сторонніми тілам;
- *інфекційні іншого генезу* – спричиняються вірусами, паразитами, грибами та іншими бактеріями, окрім *H. pylori*.

Для різних типів гастриту характерно в більшому чи меншому ступені переважання процесів проліферації над процесом диференціювання епітелію. При цьому гастрит є фоновою хворобою, яка з часом (декілька десятків років) може іноді призводити до малігнізації через ***каскад Корреа***: хронічний гастрит → шлункова атрофія → кишкова метаплазія → дисплазія → аденокарцинома.

Гелікобактер передається фекально-оральним, орально-оральним, гастро-орально-гастральним і ятрогенним шляхами. Завдяки наявності ***уреази***, *H. pylori* здатні трансформувати *сечовину* (із кровоносного русла) *на аміак і вуглекислий газ*, які нейтралізують соляну кислоту, створюючи навколо бактеріальної клітини локальне олужнення.

Оптимальною кислотністю для життєдіяльності *H. pylori* є pH від 3,0 до 6,0 (тому переважно ці бактерії займають антральний відділ шлунку). При збільшенні кислотності вони мігрують у дванадцятипалу кишку, а при зменшенні – в область тіла та дна шлунку. Вплив гелікобактера на слизову оболонку шлунку складається з:

- первинного контактного та вторинного ушкодження епітеліоцитів;
- руйнування захисних білкових компонентів і муцину;
- збільшення продукції гастрину G-клітинами (за винятком гіпоацидних гастритів);
- збільшення продукції соляної кислоти та пепсину парієтальними клітинами (за винятком гіпоацидних гастритів);
- порушення процесів клітинної регенерації.

Окрім гастриту, інфікування *H. pylori* може бути причиною утворення пептичних виразок (розглянуто нижче), *хвороби Менетріє* (гіпетрофічна гастропатія) і *MALT-лімфоми шлунку*, що зумовлює важливість своєчасного виявлення та подальшої ерадикації *H. pylori*. Для достовірного виявлення цієї бактерії використовуються, зокрема, ***уреазний дихальний тест*** та ***визначення антигену*** *H. pylori* в калі.

Відомо, що існує не лише хронічний, а й **гострий гастрит** і його види – катаральний, фібринозний, корозійний та флегмонозний. Таке запалення слизової оболонки шлунку спричинено нетривалою дією певних сильних подразників (вживання недоброякісної їжі, прийом деяких ліків тощо).

Виразкова хвороба – це розвиток пептичних виразок шлунку та/або дванадцятипалої кишки, що розвиваються внаслідок інфікування *H. pylori* у схильних осіб. Пептичні виразки не слід плутати з іншими морфологічними елементами гастродуоденальної зони, а саме:

- *ерозія* – поверхневе пошкодження слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки, що не виходить за її межі;

- *виразка* – дефект слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки, що виходить за її межі в інші шари стінки органу (аж до всієї товщі);

- ***пептична виразка*** – доброякісний дефект слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки, що виходить за її межі в інші шари стінки органу внаслідок невідповідності факторів «захисту» й «агресії» слизової оболонки (іноді пептичні виразки не пов'язані з виразковою хворобою, а є *симптоматичними* й не спричинені інфікуванням *H. pylori* – наприклад, при синдромі Золлінгера-Еллісона, мастоцитозі, гіперпаратиреозі, стресі, НПЗП-гастропатії тощо).

Отже, до ***факторів захисту*** слизової оболонки гастродуоденальної зони відносять:

- Слизово-бікарбонатний бар'єр – відіграє роль буфера, підтримує нейтральний pH біля поверхні епітелію, механічно захищає клітини.
- Регенерація епітелію – репарації сприяють епідермальний фактор росту, α-трансформуючий фактор росту та простогландини.
- Адекватна перфузія – сприяє належному постачанню кисню та поживних речовин, забезпечує транспорт інших факторів захисту.
- Імунні фактори – секреторний IgA та інші фактори місцевого імунного захисту.
- Простагландини типу E_2 – мають антивиразкову дію та пригнічують секрецію соляної кислоти.

Водночас ***факторами агресії*** слизової оболонки гастродуоденальної зони є:

- *H. pylori* – розглянутий вище. Особливість при виразковій хворобі полягає в тому, що *H. pylori* проникає глибоко вглиб слизової оболонки, формуючи в підслизовому шарі запальний інфільтрат імунокомпетентних клітин. При цьому відбувається некроз епітелію з утворенням виразкового дефекту.
- Кислотно-пептичний фактор – соляна кислота та пепсин (але при цьому можлива наявність ахлоргідрії у людини з виразкою шлунку ймовірно свідчить про малігнізацію).
- Порушення гастродуоденальної моторики – дуоденогастральний рефлюкс, спазм пілоруса, прискорений пасаж шлункового вмісту до дванадцятипалої кишки тощо.
- Лікарські препарати, що мають ульцерогенну побічну дію.

Якщо відбувається дисбаланс між факторами «захисту» та факторами «агресії» слизової оболонки, то зростає вірогідність утворення пептичних виразок. Відомі такі ***фактори ризику***, що достовірно збільшують цю вірогідність:

- аліментарні фактори (вживання гострої та гарячої їжі);
- генетична схильність;
- чоловіча стать;
- куріння;
- надмірне споживання алкоголю;
- хронічний стрес;
- прийом ульцерогенних ліків.

Відомі такі найбільш поширені ***ускладнення виразкової хвороби*** – кровотеча, перфорація, пенентрація, малігнізація та стеноз воротаря та/або дванадцятипалої кишки.

Хвороби оперованого шлунку – гетерогенна група станів, що розвиваються внаслідок таких оперативних втручань на шлунку, що суттєво змінюють анатомо-фізіологічні співвідношення між органами травної системи. При цьому до цих захворювань не відносять загальні та системні ускладнення проведених операцій (наприклад, злоякісна B_{12}-дефіцитна анемія внаслідок резекції шлунку – *практичне заняття №16*).

Відповідно до видів попередньо проведених операцій, хвороби оперованого шлунку поділяють на дві групи:

1. Постгастрорезекційні:

- Функціональні:

- *Демпінг-синдром* – напади різкої слабкості та інших розладів після прийому їжі у людей, що перенесли резекцію шлунку. Ці напади розвиваються через 15-20 хвилин після прийомі їжі та можуть тривати від 20 хвилин до декількох годин, а важкість самої слабкості може коливатися від помірної аж до повного знесилення. Причиною цього стану є те, що стрімке транзитне надходження спожитої їжі до кишечника (бо їй «ніде» перед цим затриматися) супроводжується невластивими для цього органу механічними та температурними впливами, а також гіперосмотичним ефектом. Внаслідок цього в просвіт кишки з судинного русла надходять рідина та електроліти (що зменшує об'єм циркулючої плазми), а в результаті подразнення слизової оболонки тонкої кишки з її проксимальних відділів у кров виділяється серотонін і деякі інші БАР. Це призводить до комплексу змін, серед яких судинні, диспепсичні, метаболічні, нервово-вегетативні, психологічні.

- *Синдром привідної петлі (функціональний)* – застій дуоденального вмісту і частини хімусу в тонкій кишці з подальшим рефлюксом у шлунок внаслідок неорганічного спазму петлі анастомозу.

- *Інші* (синдром малого шлунку, гіпоглікемічний синдром, постгастрорезекційна астенія тощо).

- Органічні:

- *Пептична виразка анастомозу* – може розвиватися внаслідок післяопераційної гіперсекреції шлунку або через технічні помилки при операції (тоді джерелом надлишкової соляної кислоти є залишені шлункові залози тіла та дна, а також слизова оболонка пілоричного відділу, що продукує гастрин – потужний стимулятор секреції соляної кислоти).

- *Синдром привідної петлі (органічний)* – стан, що може розвиватися після недосконало виконаної резекції шлунку за Більрот-II. У основі патогенезу лежить порушення встановлення точної відповідності між руховими функціями культі шлунка та дванадцятипалої кишки, привідної та відвідної петлі в умовах постійного надходження секретів до дванадцятипалої кишки. Внаслідок цього неможливий адекватний дренаж дванадцятипалої кишки, що й призводить до застою дуоденального вмісту з подальшими регургітаціями.

- *Інші* (анастомозит, рубцеві деформації та звуження анастомозу, рак культі шлунку тощо).

2. Постваготомічні: рецидив виразки, пептичний езофагіт, гастростаз, дисфагія, панкреатит, жовчно-кам'яна хвороба, ГЕРХ, постваготомічна діарея тощо.

Диспепсія – це наявність протягом певного часу певних епігастральних або ретростернальних симптомів, що вказують на патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Є різні підходи до розгляду диспепсії – і в якості синдрому, і в якості окремих нозологічних форм, а саме:

- органічна диспепсія – *синдром*, за якого диспепсичні симптоми викликані конкретною встановленою хворобою (ГЕРХ, гастрит, виразкова хвороба, НПЗП-гастропатія, пухлини, панкреатит, патології біліарного тракту тощо);

- функціональна диспепсія – *діагноз* виключення, про який йдеться за умови наявності в людини диспепсичних симптомів протягом більше 12 тижнів при відсутності ендоскопічних ознак органічних хвороб, які б могли пояснити ці симптоми;

- недосліджена диспепсія – первинний *синдромний діагноз*, який встановлюється при першому виявленні диспепсії перед тим, як перейти до діагностичного пошуку її причини.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕКЗОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Найбільш розповсюдженішою типовою формою патології екзокринної частини підшлункової залози є **панкреатична гіпосекреція**. Можливими її *причинами* є панкреонекроз, обтурація або стиснення протоків підшлункової залози, пухлини, резекція частини підшлункової залози, порушення регуляції виділення панкреатичного соку, зниження тонусу або спазм гладеньких м'язів протоків підшлункової залози тощо.

Гіпосекреція панкреатичного соку *призводить до* недостатнього перетравлення білків, порушення емульгації жирів, також порушується гідроліз нуклеїнових кислот і розщеплення крохмалю, що відповідно проявляється стеатореєю та амелореєю.

У разі патології підшлункової залози, зазвичай є компрометованими її больові точки – головки (холедохопанкреатична), тіла (Кача), хвоста, Мейо-Робсона, діафрагмального нерву (симптом Савощенко), плечова (акроміальна), Дежардена та інші ознаки (симптом Роздольського, деякі паравертебральні точки, зони Захар'їна-Геда та Шоффара тощо).

Хронічний панкреатит – це прогресуючий запально-дегенеративно-склеротичний процес із фіброзно-кістозною перебудовою екзо- й ендокринного апарату підшлункової залози, що триває більше 6 місяців. У розвитку хронічного панкреатиту основну роль відіграє спровокована певним ушкоджуючим фактором надмірна активація власних ферментів підшлункової залози та підвищення внутрішньопротокового тиску з утрудненням відтоку панкреатичного соку. Це призводить до аутолізу тканини, а ділянки некрозу заміщуються фіброзною тканиною.

До *етіологічних* факторів, що призводять до пошкодження підшлункової залози відносять:

- хвороби жовчного міхура та жовчовивідних шляхів;
- зловживання алкоголем, жирною та гострою їжею;
- віруси, бактерії;
- дія деяких ліків;
- травми;
- генетична схильність;
- стискання залози та її протоків (у тому числі в пізні терміни вагітності).

Хронічний панкреатит за *патогенезом* можна умовно поділити на:

- рецидивуючий – пролонгований варіант гострого дрібновогнищевого панкреонекрозу, а кожен рецидив призводить до утворення свіжих вогнищ, при цьому залозу дещо збільшена та дифузно ущільнена;

- кальцифікуючий – такий, що супроводжується звапнінням;

- обструктивний – результат обструкції головного панкреатичного протоку (пухлиною, рубцем або внаслідок папілярного стенозу);

- склерозуючий – характеризується дифузним ущільненням і зменшенням підшлункової залози та її зменшенням.

Окрім характерної клінічної картини, для виявлення хронічного панкреатиту також використовують ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, а також визначення ***панкреатичної еластази-1 у калі***.

Гострий панкреатит – гостре запалення підшлункової залози, основу якого складають процеси аутоферментативного некробіозу та некрозу органу. Анатомічні особливості, що сприяють розвитку гострого панкреатиту та його ускладненням:

- поєднання панкреатичної (вірзунгової) протоки і загальної жовчної протоки перед впадінням у фатерів сосочок (часто зумовлює компрометацію підшлункової залози при біліарних патологіях);

- сполучення парапанкреального простору з багатьма іншими клітковинними просторами (зумовлює ризик широкого поширення інфекції);

- прикріплення кореня брижі поперечної ободової кишки до переднього краю підшлункової залози (зумовлює інші шляхи розповсюдження інфекції та порушення з боку кишки при деструктивному панкреатиті).

Гострий панкреатит за патогенетичною сутністю поділяють на:

- набряковий (інтерстиціальний) панкреатит;
- стерильний панкреонекроз (жировий, геморагічний або змішаний);
- інфікований панкреонекроз.

Зазвичай пусковими *етіологічними* факторами гострого панкреатиту можуть бути зловживання алкоголем, токсична дія ліків, вплив мікробів, травми, оперативні втручання й ендоскопічні маніпуляції.

Вплив одного з цих факторів (або їхньої комбінації) зумовлює подальший *патогенез першої фази* хвороби, що починається з внутрішньоацинарної активації протеїназ (передусім, трипсину, хімотрипсину й еластази) і ***аутокаталітичного перетравлення*** підшлункової залози. Активовані ферменти підшлункової залози не лише пошкоджують безпосередньо цей орган (зумовлюючи аутоліз і некроз) а й потрапляють у системний кровообіг (зумовлюючи системні зміни). Паралельно з цим трипсин активує калікреїн-кінінову систему, що призводить до збільшення проникності судин, формування набряку підшлункової залози та заочеревинного простору.

У подальшому імунокомпетентними клітинами продукуються цитокіни й інші прозапальні медіатори, які також потрапляють у загальний кровообіг, спричиняючи поліорганні порушення аж до ***панкреатогенного шоку***.

Водночас також можлива ендогенна токсинемія внаслідок транслокації кишкової мікрофлори та збільшення продукції ліпополісахариду. Отже, перебіг першої фази гострого панкреатиту пов'язаний із формуванням системної запальної реакції, при цьому аутоліз, некробіоз та некроз підшлункової залози, заочеревинної клітковини носить ***асептичний характер***.

Патогенез другої фази гострого панкреатиту пов'язаний із розвитком ***постнекротичних гнійних ускладнень*** – зони аутолізу та некрозу підшлункової залози колонізуються мікробами, що викликає повторну системну активацію запальних медіаторів. При цьому найбільшу небезпеку становить можливість розвитку ***інфекційно-токсичного шоку*** та сепсису.

Для гострого панкреатиту характерні ряд патогномонічних ознак (тріада Мондора, «калікреїнове обличчя», симптоми Грея-Тернера, Воскресенського, Грюнвальда, Керті тощо), які знаходять своє пояснення в зазначених ланцюгах патогенезу.

Синдром Золлінгера-Еллісона – це гіпергастринемія, що пов'язана з гастрин-продукуючою пухлиною (***гастринома***) підшлункової залози або іншої ектопічної локалізації (наприклад, у стінці дванадцятипалої кишки). Це призводить до *різкого збільшення продукції соляної кислоти* в шлунку та, як наслідок, зумовлює утворення пептичних виразок і інших пошкоджень.

Для підтвердження існування гастрином використовують різні тести, серед яких секретиновий, кальцієвий і визначення рівня базального гастрину.

Кісти підшлункової залози – обмежені капсулою скупчення рідини у вигляді порожнин, що розташовані в підшлунковій залозі або оточуючих її тканинах. Вони бувають:

- ***Вроджені (дизонтогенетичні)*** – утворюються внаслідок вад розвитку тканини залози та/або її протоків (дермоїдні кісти, тератоїдні кісти, фіброзно-кістозна дегенерація).

- ***Набуті***:

а) *ретенційні* – утворюються при стриктурі вивідних протоків залози або обтурації їхнього просвіту рубцями чи конкрементами;

б) *дегенеративні* – утворюються внаслідок некрозу певної частини підшлункової залози (після деструктивного панкреатиту, травм підшлункової залози);

в) *проліферативні* – порожнинні пухлини (доброякісні цистаденоми, злоякісні цистаденокарциноми).

ПОРУШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ В КИШЕЧНИКУ

Патофізіологію порушень функції кишечника умовно можна розділити на порушення секреторної функції та травлення в кишечнику, порушення всмоктувальної функції кишечника та порушення його моторики. Зрозуміло, що при більшості формах інтестинальних патологій йдеться про комбінації цих порушень. Водночас, можна виділити певні синдроми, що можуть домінувати при порушеннях функції кишечника (і деяких інших органів травної системи), а саме:

- **Мальдигестія** – це комплекс розладів, що призводять до порушення перетравлення (розщеплення) компонентів їжі в шлунково-кишковому тракті. Вона може бути пов'язана з *гастрогенною*, *панкреатогенною* та *ентерогенною* недостатністю травлення.

- **Мальабсорбція** – це комплекс розладів, пов'язаний із порушенням всмоктування у тонкій кишці нутрієнтів, вітамінів та мікроелементів. Вона буває *первинною* (спричиненою порушеннями будови тонкої кишки або ферментними порушеннями) та *вторинною* (ентерогенною, панкреатогенною, гастрогенною, гепатогенною).

Поєднання синдромів мальдигестії та мальабсорбції (тобто одночасне порушення й розщеплення компонентів їжі, й їхнього всмоктування) об'єднують поняттям **мальасиміляції (мальнутриції)**.

Порушення порожнинного травлення

Як відомо, ***порожнинне травлення*** – це розщеплення полімерних компонентів їжі (білків, жирів, вуглеводів) до оліго- та мономерів ферментами панкреатичного та кишкового секретів. Порушення цього виду травлення також розглядається як розлад секреторної функції тонкої кишки. Можливі *причини*:

- дефіцит панкреатичних ферментів;
- нестача (гіпохолія) або повна відсутність (ахолія) надходження жовчі та жовчних кислот у кишечник;
- зміна pH кишкового вмісту;
- дисбаланс кишкової флори;
- деякі ензимопатії – вроджений дефіцит ентерокінази, набуті моно- та поліензимопатії ферментів кишкового соку;
- порушення моторики.

Ці розлади *призводять до* розвитку диспепсії, а також якісних змін у калі (стеаторея – наявність надлишку жиру в калі, креаторея – наявність неперетравлених м'язових волокон у калі, амілорея – наявність великої кількості зерен крохмалю в калі, азоторея – підвищене виділення азотвмісних сполук).

Порушення пристінкового травлення

Як відомо, ***пристінкове травлення*** – це розщеплення поліпептидів та оліго- та дисахаридів до амінокислот та моносахаридів ферментами поверхні клітинних мембран слизової оболонки тонкої кишки. Можливі причини:

- недостатність порожнинного травлення (оскільки недостатньо розщеплені великі молекули не можуть «пройти» у щіткову облямівку епітелію ворсинок);
- зменшення загальної поверхні слизової оболонки кишечника (після резекцій);
- порушення структури мікроворсинок (їхня атрофія при інфекційних хворобах);
- запалення слизової оболонки кишечника (ентерит, коліт);
- деякі ензимопатії – вроджений дефіцит чи відсутність дисахаридаз (наприклад, лактози – спричиняє непереносимість молока) або пептидаз (спричиняє глютенову хворобу),
- розлади кишкової перистальтики (бо це призводить до порушення перенесення речовин із порожнини кишки на поверхню ентероцитів).

Ці розлади *призводять до* порушень всмоктування.

Порушення всмоктувальної функції кишечника

І. Розлади всмоктування *бувають*:

- ***Первинними (спадковими)*** – є не дуже поширеними, зазвичай полягають у порушенні транспорту амінокислот або моносахаридів внаслідок недостатності ферментів-переносників у тонкій кишці:

  - порушення всмоктування триптофану – *хвороба Хартнупа* (супроводжується пеллагроподібними шкірними висипаннями на обличчі, фоточутливістю, неврологічними розладами);

  - порушення всмоктування різних амінокислот внаслідок важкої циліопатії – *синдром Лоу* (супроводжується катарактою, глаукомою, синдромом Фанконі, гіпорефлексією, артропатіями тощо);

  - порушення всмоктування окремих амінокислот (цистеїну, лізину тощо);

  - порушення всмоктування глюкози – дефіцит глюкозо-6-фосфатази в слизовій оболонці тонкої кишки;

- порушення всмоктування фруктози – дефіцит фруктозо-1-фосфатальдолази в слизовій оболонці тонкої кишки;
- інші.

- ***Вторинними (набутими)*** – є більш поширеними, можуть бути викликані не лише патологіями кишечника, а й шлунку, печінки та підшлункової залози:
  - попереднє недостатнє розщеплення нутрієнтів у шлунку;
  - екзокринна гіпосекреція підшлункової залози;
  - хвороби печінки та жовчних шляхів;
  - зменшення загальної площі слизової оболонки тонкої кишки (у тому числі після резекцій);
  - запалення тонкої кишки;
  - порушення перфузії тонкої кишки;
  - порушення лімфатичного дренажу кишечника;
  - променеві ураження кишечника;
  - кишкова непрохідність на проксимальному рівні;
  - дисбактеріоз (спричиняє порушення всмоктування вітаміну B_{12} та жирів);
  - прискорення перистальтики кишечника (через що зменшується час контакту хімусу зі всмоктувальною поверхнею слизової оболонки тонкої кишки);
  - не гастроентерологічні хвороби (цукровий діабет, хвороби щитоподібної залози, перикардит, васкуліти, важка серцева недостатність тощо).

Порушення всмоктування *призводять до* вираженого синдрому мальабсорбції. Виникає діарея (внаслідок накопичення осмотично активних речовин в порожнині кишечника), значне газоутворення, поліфекалія із залишками неперетравленої їжі, значна стеаторея, гіпопротеїнемія з набряковим синдромом. У подальшому характерні втрата маси тіла (яка визначає ступінь мальабсорбції), ознаки дефіциту поживних речовин, трофічні

розлади, патології з боку нервової, серцево-судинної, опорно-рухової, кровотворної, ендокринної та інших систем.

II. Посилення всмоктування буває при підвищенні проникності стінки тонкої кишки, що *буває*:

- при артеріальній гіперемії слизової оболонки тонкої кишки;
- при подразненні кишкового епітелію.

Швидке й інтенсивне всмоктування може *призводити до* запорів, а також до інтоксикації продуктами неповного розщеплення нутрієнтів.

Порушення моторної функції кишечника

I. Уповільнення перистальтики кишечника відбувається при підвищенні симпатичних впливів із верхнього та нижнього брижових сплетінь, роздратування механорецепторів прямої кишки, дія деяких гормонів (адреналіну, глюкагону).

Найбільш характерним проявом і наслідком уповільнення перистальтики є ***запор (обстипація, закреп)*** – затримка спорожнення кишечника більше, аніж на 48 годин. Це супроводжується ускладненням і нерегулярністю акту дефекації, зменшенням ваги фекальних мас, частим відчуттям неповного спорожнення кишечника та іншими ознаками. Їх класифікують наступним чином:

- За періодичністю:

- *хронічні* (тривають більше 12 тижнів);
- *епізодичні* (ситуаційні).

- За етіологією:

- *органічні* (пов'язані з механічною перешкодою руху кишкового вмісту – пухлини, спайки, стенози, копроліти);

- *функціональні* (без ознак механічної перешкоди – слабкість м'язів пресу та тазового дна, дія деяких ліків, гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпотиреоз, нейрогенні розлади, болюча дефекація при геморої, тріщинах, проктитах).

- За патогенезом:

- *кологенні* (внаслідок порушення функції ободової кишки);
- *проктогенні* (внаслідок порушення функції прямої кишки).

- За пропульсивною здатністю кишечника:

- *гіпокінетичні* (внаслідок зменшення тонусу кишкової стінки);
- *гіперкінетичні* (внаслідок посилення тонусу кишкової стінки, спазму сфінктерів, посилення ретроградних рухів кишки).

II. Прискорення перистальтики кишечника відбувається при запаленнях кишечника, дії бактеріальних токсинів, підвищенні парасимпатичних впливів, дії деяких біогенних амінів і гормонів (брадикініну, гістаміну, серотоніну, холецистокініну-панкреозиміну, мотиліну, гастрину). Це призводить до прискорення переміщення вмісту кишечника, погіршення перетравлення та всмоктування.

Найбільш характерним проявом і наслідком прискорення перистальтики є ***діарея*** – почастішання спорожнення кишечника (приблизно більше 4 разів на день) зі змінами характеру фекальних мас від кашицеподібного до водянистого. Це супроводжується дегідратацією та збільшенням ваги фекальних мас (більше 250 г за добу). Діареї класифікують наступним чином:

- За тривалістю:

- *гостра* (триває до 2 тижнів);
- *затяжна* (триває від 2 до 11 тижнів);
- *хронічна* (триває більше 12 тижнів).

- За патогенезом:

- *осмотична* – внаслідок збільшення кількості осмотично активних речовин у просвіті кишечника (при дисахаридазній недостатності, целіакії, прийомі осмотичних послаблюючих препаратів, надмірному вживанні солі тощо);
- *секреторна* – внаслідок збільшення секреції води й іонів хлору з пригніченням всмоктування натрію та води (через *цАМФ-пов'язану* дію ентеротоксину при холері, при інфекціях інвазивними штамами кишкової палички та золотистого стафілококу, при шлунковій гіперсекреції, прийомі подразнюючих послаблюючих препаратів, дефіциті жовчних кислот, надлишку жирних кислот, дії серотоніну, кальцитоніну, вазоінтестинального пептиду тощо);
- *ексудативна* – внаслідок ексудації слизу, крові та білків у просвіт кишечника із запальних ділянок (при запальних хворобах кишечника, інфекціях, ішемії кишечника, васкулітах, дії радіації);
- *пов'язана з порушенням моторики* (при гіпертиреозі, синдромі подразненої кишки, дисфункції анального сфінктера).

III. Порушення ритму перистальтики кишечника представлені чергуванням уповільнення та прискорення перистальтики кишечника, антиперистальтикою.

Деякі форми патології тонкої та товстої кишки

Неспецифічний виразковий коліт – хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується дифузним ***поверхневим*** запаленням у стінці ***товстої кишки***, яке має поширеність ***від прямої кишки та далі в проксимальному напрямку.*** Хвороба характеризується як кишковими проявами (токсична дилатація, перфорація, кровотечі, стенози, псевдополіпоз), так і системними ускладненнями (органами-мішенями є шкіра, очі, суглоби, печінка, легені, нирки, м'язи).

Хвороба Крона – хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується ***сегментарним трансмуральним гранулематозним*** запаленням ***будь-якого відділу травного каналу*** від порожнини рта до ануса. Найчастішою формою за локалізацією є термінальний ілеїт. Хвороба Крона може розвиватися за одним із трьох типів – запальним, фібростенотичним і типом із утворенням свищів. Окрім кишкових проявів (у тому числі кишкової непрохідності та формування абсцесів), характерні й загальні прояви, серед яких збільшення ШОЕ, гарячка, тахікардія й анемія.

Токсичний мегаколон – загрозливе прогресуюче ускладнення хронічних запальних хвороб кишечника, що призводить до значної дилатації товстої кишки та токсико-інфекційних системних пошкоджень.

Кишкова непрохідність – синдром, який пов'язаний із повним або частковим порушенням пасажу хімуса по кишечнику. Вона буває:

- За перебігом:

- *гостра*;
- *хронічна*.

- За походженням:

- *вроджена*;
- *набута.*

- За патогенетичним механізмом:

- ***механічна*** – із перешкодою пасажу хімуса в просвіті кишечника:

а) *обтураційна* – внаслідок закриття просвіту кишки зсередини (копролітами, каловим завалом, безоарами, великими жовчними каміннями, сторонніми тілами), стискання кишки ззовні (пухлинами, кістами, спайками) або патологічними утвореннями, що виходять із стінки кишки (поліпи та пухлини кишечника, рубцеві стриктури);

б) *странгуляційна* – відрізняється від обтураційної тим, що в процес залучається ще й брижа кишки (при завороті кишкової петлі навколо своєї осі, утворенні вузла між декількома петлями кишки, утиску кишкових петель та їх брижок у грижових воротах)

в) *змішана* – спостерігається при інвагінаціях (входження однієї петлі кишки в іншу) та спайкових процесах;

- ***динамічна*** – просвіт кишечника є вільним:

а) *спастична* – зумовлена виникненням стійкого спазму м'язового шару стінки кишечника;

б) *паралітична* – зумовлена значним пригніченням або повним припиненням перистальтичної активності кишечника внаслідок ослаблення тонусу м'язового шару кишкової стінки.

- За локалізацією:

- *висока* (тонкокишкова);
- *низька* (товстокишкова).

Непрохідність кишечника є загрозливим станом, оскільки призводить до гіповолемії, дегідратації, інтоксикації, некрозу ділянки кишечника, перитоніту та багатьох інших ускладнень.

Окрім інших ознак кишкової непрохідності, слід пам'ятати про такий патогномонічний рентгенологічний симптом, як ***чаші Клойбера*** (газ та горизонтальний рівень рідини у роздутій кишці на знімку черевної порожнини при вертикальному положенні пацієнта).

Синдром подразненої кишки – функціональне захворювання кишечника, що характеризується хронічним абдомінальним болем, дискомфортом, здуттям живота та порушеннями в роботі кишечника без будь-яких *видимих* органічних причин і структурних змін. Цей синдром може проявлятися одним із варіантів – із переважанням абдомінального болю та

метеоризму, із переважанням діареї, із переважанням запорів. Прийнято вважати, що однією з найчастіших причин розвитого цього стану є вплив психо-неврологічних факторів.

Хвороба Гіршпрунга – порок розвитку лівої половини товстої кишки, обумовлений повною відсутністю гангліонарних клітин у ауербаховому (міжм'язовому) та мейсснеровому (підслизовому) сплетіннях. Ця хвороба призводить до нейрогенної кишкової непрохідності.

Целіакія (глютенова ентеропатія) – хронічне генетично зумовлене імуно-залежне захворювання, що пов'язане зі стійкою непереносимістю глютена.

Глютен – це білок, що міститься в пшениці, житі та ячмені. Його непереносимість супроводжується атрофією слизової оболонки тонкої кишки з розвитком мальабсорбції та позакишковими проявами, але ці зміни є зворотними та повністю щезають після видалення глютену з раціону харчування.

Патогенез цієї хвороби складають ***недостатність пептидаз щіткової облямівки*** та розвиток ***імунозалежного запалення***.

Хвороба Уіппла – системне інфекційне захворювання тонкої кишки, що виникає у осіб з порушенням Т-клітинного імунітету та макрофагів, нездатних перетравлювати бактерії та/або бактеріальні антигени. Внаслідок обструкції лімфатичних судин тонкої кишки та інших органів глікозаміногліканових комплексами бактеріального походження розвивається ексудативна ентеропатія, артралгія, полісерозит та неврологічні розлади.

Гострі порушення мезентеріального кровообігу – найчастішою причиною оклюзійного порушення мезентеріального кровообігу є тромбоз

брижових артерій. Виділяють три етапи гострого порушення мезентерального кровообігу:

- стадія ішемії (триває приблизно перші 6 годин) – характеризується накопиченням токсичних продуктів анаеробної дисиміляції в тканинах кишечника;

- стадія інфаркту кишечника (триває приблизно 6-18 годин після попередньої стадії) – починається незворотна деструкція кишкової стінки, пропотівання крові в просвіт кишки та черевну порожнину;

- розвиток перитоніту (її початком вважається поява перитонеальних симптомів, припинення кишкових шумів, розвиток паралітичної непрохідності кишечника).

Ці поетапні зміни супроводжуються важкими метаболічними порушеннями, продукцією токсичних речовин та дисемінацією бактеріальної флори, що, поряд з гіповолемією, несе значну загрозу стану людини. Характерним при цьому є набуття брижею клиноподібної форми, причому її основа звернена до ураженої кишки.

Крім того, величезну небезпеку становить і ***пост***ішемічна інтоксикація організму, пов'язана з розвитком реперфузійного синдрому (*практичне заняття №9*).

22.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Визначення недостатності травлення. Диспепсія.

2. Розлади харчової поведінки. Види та причини порушень апетиту та спраги.

3. Порушення пережовування – причини та наслідки. Сутність і патогенез найбільш поширених стоматологічних хвороб.

4. Причини та наслідки гіпо- та гіперсалівації.

5. Дисфагія. Види, класифікація, етіопатогенез дисфагій.

6. Етіопатогенез ГЕРХ, ахалазії кардії, езофагоспазму, дифертикулів стравоходу. Синдром Меллорі-Вейса, синдром «банкетного стравоходу». Післяопікові стриктури стравоходу.

7. Порушення секреторної функції шлунку.

8. Види порушень моторики шлунку, їхні наслідки.

9. Характеристика розладів резервуарної, евакуаторної, видільної та всмоктувальної функцій шлунку.

10. Етіопатогенез гастритів, виразкової хвороби, хвороб оперованого шлунку.

11. Порушення екзокринної секреції підшлункової залози.

12. Етіопатогенез гострого та хронічного панкреатиту. Синдром Золлінгера-Еллісона. Кісти підшлункової залози.

13. Визначення понять мальдигестії та мальабсорбції.

14. Причини та наслідки порушень порожнинного та пристінкового травлення.

15. Порушення всмоктувальної та моторної функцій кишечника. Запор. Діарея.

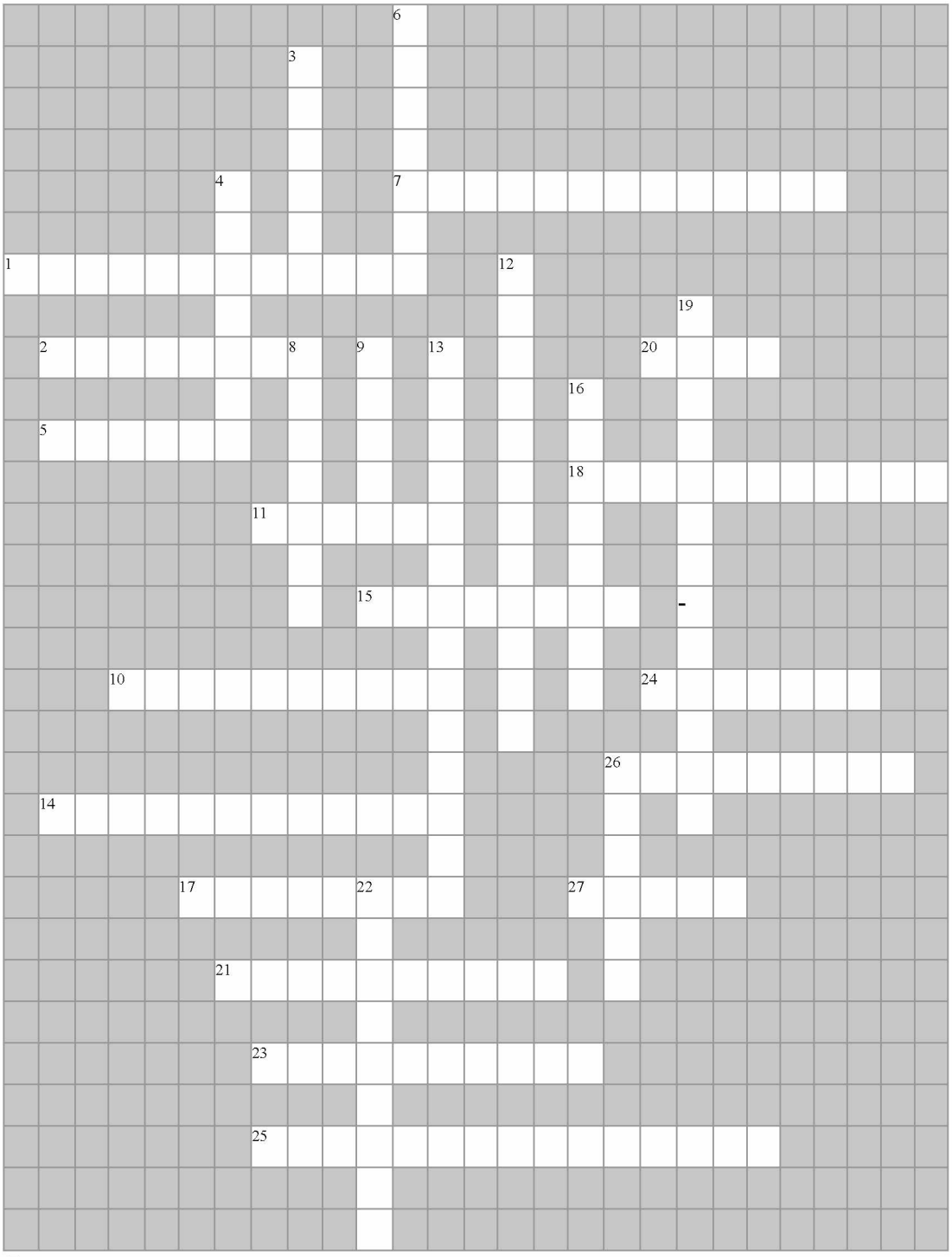
16. Етіопатогенез неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, синдрому подразненого кишечника, целіакії, хвороби Гіргпрунга й інших поширених захворювань тонкої та товстої кишки.

17. Патогенетична характеристика кишкової непрохідності.

18. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Патогенез механічної та динамічної кишкової непрохідності. Пухлини органів травної системи.

22.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

1. Комплекс розладів, що призводять до порушення розщеплення компонентів їжі в шлунково-кишковому тракті.

2. Патогномонічний рентгенологічний симптом кишкової непрохідності – це чаші … (*за автором*).

5. Фермент, який дозволяє *H. pylori* створювати навколо себе локальне олужнення.

7. Комплекс розладів, пов'язаний із порушенням всмоктування у тонкій кишці нутрієнтів, вітамінів та мікроелементів.

10. Спотворення апетиту.

11. Непереносимість якої речовини лежить у основі целіакії?

14. Гастрит типу В (*синонім*).

15. Скрегіт зубами.

17. Передракове (метаплазія) ускладнення ГЕРХ – це стравохід … (*за автором*).

18. Відсутність вільної соляної кислоти в шлунковому соку.

20. Хронічне захворювання, у основі якого лежать ретроградні закиди вмісту шлунку в стравохід та/або екстраезофагеально (*абревіатура*).

21. Запор (синонім).

23. Гормон-продукуюча пухлин, що характерна для синдрому Золлінгера-Еллісона.

24. Хвороба оперованого шлунку, для якої характерні напади різкої слабкості та інших розладів після прийому їжі – це …-синдром.

25. Дисфагія, що пов'язана з порушенням другої фази ковтання.

26. Наявність протягом певного часу певних епігастральних або ретростернальних симптомів, що вказують на патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

27. Хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується сегментарним трансмуральним гранулематозним запаленням будь-якого відділу травного каналу від порожнини рта до ануса – це хвороба … (*за автором*).

За вертикаллю:

3. Прогресуюча демінералізація та розм'якшення твердих тканин зуба з подальшим формуванням порожнини.

4. Аутоімунне системне ураження сполучної тканини, що проявляється залученням у патологічний процес залоз зовнішньої секреції – це синдром … (*за автором*).

6. Крайній прояв гіперрексії.

8. Головна ланка патогенезу гострого панкреатиту.

9. Хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується дифузним поверхневим запаленням у стінці товстої кишки, яке має поширеність від прямої кишки та далі в проксимальному напрямку – це неспецифічний виразковий …

12. Глотково-стравохідні пульсійні дивертикули (*за автором*).

13. Кишкова недостатність, для якої характерна компрометація не лише кишки, а й її брижі.

16. Нервово-м'язове захворювання, що характеризується стійким спастичним звуженням термінального відділу стравоходу з порушенням рефлекторного відкриття нижнього стравохідного сфінктера – це … кардії.

19. Утворення лінійних розривів слизової оболонки та підслизової основи стравоходу – це синдром … (*за авторами*).

22. Порушення всмоктування якої амінокислоти лежить у основі хвороби Хартнупа?

26. Почастішання спорожнення кишечника зі змінами характеру фекальних мас від кашицеподібного до водянистого.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У хворого виразковою хворобою при обстеженні виявлено: базальна секреція HCl - 6 ммоль/г, максимальна - 60 ммоль/г. Який стан кислотоутворюючої функції у даного хворого?

А.Гіперацидний

В.Гіпоацидний

C. Анацидний

D. Нормацидний

2. У хворої при гастродуоденоскопії виявили множинні виразки шлунка. Діагностовано синдром Золлінгера-Еллісона. Надлишок якого гормону має місце у цьому випадку?

A. Гастрин

B. Окситоцин

C. Інсулін

D. Кортизол

E. Тироксин

3. У хворого з хронічним гіперацидним гастритом з'явився біль у суглобах. Для полегшення болю, враховуючи супутню патологію, був призначений целекоксиб. Вибіркова дія цього препарату на певний фермент забезпечує відсутність впливу на слизову шлунку. Назвіть цей фермент:

A. Циклооксигеназа 2

B. Циклооксигеназа 1

C. Фосфоліпаза С

D. Фосфоліпаза А2

E. Калікреїн

4. У хворого видалено 12-палу кишку. Це призведе до зменшення секреції, перш за все, такого гормону:

A. Холецистокінін-секретин

B. Гастрин

C. Гістамін

D. Соматостатин

E. Нейротензин

5. У молодого чоловіка внаслідок подразнення сонячного сплетення запальним процесом (солярит) підвищена функціональна активність залоз шлунка, що виражається, зокрема, у збільшенні продукції хлоридної кислоти. Яка з вказаних нижче речовин викликає гіперхлоргідрію у даному випадку?

A. Гастрин

B. Гастроінгібуючий пептид

C. Урогастрон

D. Глюкагон

E. Калікреїн

6. Хворому з гіперсекрецією шлункового соку лікар рекомендував виключити з дієти насичені бульйони і овочеві відвари, тому що вони стимулюють шлункову секрецію переважно через активацію:

A. Смакових рецепторів

B. Вироблення гастрину

C. Вироблення секретину

D. Механорецепторів шлунка

E. Механорецепторів ротової порожнини

7. У хворого нормально забарвлений кал, у складі якого знаходиться велика кількість вільних жирних кислот. Причиною цього є порушення наступного процесу:

A. Секреція ліпаз

B. Жовчоутворення

C. Жовчовиділення

D. Гідроліз жирів

E. Всмоктування жирів

8. Хворий Л., скаржиться на відрижку, печію, часті закрепи. При титруванні шлункового соку отримали наступні дані: загальна кислотність - 88

млмоль/л., загальна HCl - 83 млмоль/л, вільна HCl - 50 млмоль/л, зв'язана HCl - 33 млмоль/л, кислі фосфати і органічні кислоти - 5 млмоль/л. Оцініть стан кислотності шлунка:

A. Гіперацидний стан

B. Гіпоацидний стан

C. Ахілія

D. Нормацидний стан

E. Гіпохлоргідрія

9. Хворому поставили діагноз – синдром подразненої кишки. Виділення якого інкрету найбільш вірогідно збільшується при цьому?

A. Мотиліну

B. Інтестинального пептиду

C. Глюкагону

D. Урогастрону

E. Секретину

10. До гастроентерологічного відділення потрапив чоловік із підозрою на синдром Золінгера-Еллісона, про що свідчило різке збільшення рівню гастрину у сироватці крові. Яке порушення секреторної функції шлунку найбільш вірогідне?

A. Гіперсекреція гіперацидна

B. Гіпосекреція гіперацидна

C. Ахілія

D. Гіпосекреція гіпоацидна

E. Гіперсекреція гіпоацидна

11. Хворий скаржиться на часті нудоти, які нерідко завершуються блювотою. Порушення якої із функцій шлунку найвірогідніше запідозрити у даного хворого?

A. Евакуаторної

B. Екскреторної

C. Всмоктувальної

D. Інкреторної

E. Секреторної

12. У новонародженої дитини після годування молоком спостерігаються диспептичні розлади (диспепсія, блювання). При годуванні розчином глюкози ці явища зникають. Вкажіть фермент. Що бере участь в перетравленні вуглеводів, недостатня активність якого призводить до вказаних розладів:

A. Мальтаза

B. Лактаза

C. Амілаза

D. Ізомальтаза

E. Сахараза

13. У хворого, 42 років, скарги на болі в епігастральній ділянці, блювання; блювотні маси кольору "кавової гущі"; мелена. В анамнезі виразкова хвороба шлунку. Аналіз крові: еритроцити – 2,8x10^{12}/л, лейкоцити – 8x10^{9}/л, гемоглобін 90 г/л. Вкажіть найбільш ймовірне ускладнення, яке виникло у хворого?

A. Кровотеча

B. Пенетрація

C. Перфорація

D. Переродження в рак

E. Пілоростеноз

14. У хворої зі скаргами на болі в епігастральній ділянці оперізуючого характеру при лабораторному обстеженні виявлено підвищення вмісту

діастази в сечі, а також вмісту в калі великої кількості неперетравленого жиру. Для якої форми патології ШКТ найбільш характерні описані явища?

A. Гострий панкреатит

B. Виразкова хвороба шлунка

C. Гострий апендицит

D. Запалення товстої кишки

E. Інфекційний гепатит

15. У пацієнта 65-ти років з тривалими скаргами, характерними для хронічного гастриту, у периферичній крові виявлені мегалоцити, у кістковому мозку мегалобластичний еритропоез. Який найбільш імовірний діагноз?

A. B12-фолієводефіцитна анемія

B. Апластична анемія

C. Гіпопластична анемія

D. Гемолітична анемія

E. Залізодефіцитна анемія

22.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття 23 Патофізіологія печінки. Жовтяниці

23.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Печінка відіграє провідну роль в обміні білків, жирів, вуглеводів, гормонів, вітамінів. У печінці відбувається синтез альбумінів, фібриногену, факторів згортання крові, гепарину, низки ферментів, глікогену, його депонування та розпад. Печінка грає найважливішу роль в обміні білірубіну, інактивації стероїдних гормонів і біогенних амінів. Велике значення має детоксикаційна функція печінки – у ній відбувається синтез сечовини із кінцевих продуктів азотистого обміну, метаболізм лікарських препаратів, інактивація токсичних продуктів життєдіяльности кишкової флори. Таким чином, патології цього органу можуть призводити до різноманітних наслідків, у тому числі таких, що загрожують життю.

23.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію порушень функцій печінки та наслідки зазначених змін.

23.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Пояснювати сутність печінкової недостатності.
- Наводити приклади порушень функцій печінки (розлади пігментного, білкового, жирового, вуглеводного, ферментного, водно-сольового обмінів, а також обміну гормонів і вітамінів), у тому числі антитоксичної функції.
- Диференціювати найбільш поширені жовтяниці.
- Розуміти патогенез найбільш поширених хвороб печінки та біліарного тракту.
- Інтерпретувати функціональні проби печінки, давати патогенетичну оцінку змінам.

23.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Печінка виконує безліч функцій, через що часто її називають «головною лабораторією» організму. Це зумовлює гетерогенність варіантів проявів її пошкодження та потребує ретельного вивчення засад її патологій.

Ураження печінки зазвичай проявляються так званими ***печінковими знаками***, серед яких *«великі»* (гепатомегалія, жовтяниця зі шкірним свербінням) та *«малі»* (телеангіектазії, ксантоми, ксантелазми, пальмарна або плантарна еритема, капліярна сітка на обличчі, гінекомастія, імпотенція, розлади менструального циклу, гіпетрофія привушних залоз, контрактура Дюпюїтрена, лейконіхії, ринофіма). Лабораторні ознаки пошкодження печінки можна встановити завдяки ***функціональним пробам печінки.***

ПОНЯТТЯ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Печінкова недостатність – неможливість печінки належним чином виконувати свої функції внаслідок дефіциту нормально функціонуючих гепатоцитів. Вона буває:

- За перебігом:

  - *гостра* – швидке прогресуюче масоване ураження печінки з некрозом її паренхіми;

  - *хронічна* – поступовий розвиток недостатності функцій печінки на фоні її хвороб.

- За вираженістю:

  - *тотальна* – компрометовані всі функції печінки;

  - *парціальна* – ізольований розлад однієї або декількох функцій печінки.

- За механізмом:

  - *абсолютна* – неможливість печінки повноцінно забезпечувати гомеостаз не тільки при підвищенні навантаження на неї, а й у звичайних умовах;

- *відносна* неможливість печінки повноцінно забезпечувати гомеостаз у випадках, коли підвищені вимоги організму щодо його підтримання перевищують нормальні функціональні можливості печінки.

- За патогенезом:

  - ***гепатоцелюлярна*** – внаслідок прямого пошкодження клітин печінки;

  - ***холестатична*** – внаслідок пошкодження клітин печінки через холестаз (порушення утворення, екскреції та виведення жовчі у дванадцятипалу кишку), тому що він призводить до збільшення тиску жовчі у жовчних капілярах і здавлення гепатоцитів, а також до роз'єднання окиснення і фосфорилювання в мітохондріях під впливом місцевого накопичення білірубіну та жовчних кислот, що призводить до дефіциту макроергів;

  - ***гепатоваскулярна*** – внаслідок первинних порушень кровообігу в печінці, що призводить до її гіпоксії.

Фактори, що можуть призводити до пошкодження печінки, можна поділити на:

а) *фізичні* – травма, дія радіації;

б) *хімічні* – вплив екзогенних (алкоголь, чотирихлористрий карбон, миш'як, мускарин, фосфоорганічні сполуки, цитостатики, деякі антибіотики) або ендогенних (продукти розпаду тканин при некрозах і опіках) гепатотропних токсинів;

в) *інфекційні* – віруси (гепатиту, інфекційного мононуклеозу), бактерії (збудники сифілісу, туберкульозу), найпростіші (лямблії, амеби), паразити (альвеококоз, ехінокок, аскариди), гриби (актиноміцети);

г) *аліментарні* – білкове та вітамінне голодування, вживання дуже жирної їжі;

д) *алергічні* реакції;

е) *порушення кровообігу* в печінці місцевого (ішемія, венозна гіперемія, тромбоз, емболія) і загального (недостатність кровообігу) характеру;

є) *ендокринні* – цурковий діабет, метаболічний синдром, гіпертиреоз;

ж) *метаболічні* – ферментопатії;

з) первинні та вторинні *пухлини*;

і) *вади розвитку* печінки.

ПОРУШЕННЯ ПІГМЕНТНОГО ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ

Пігментний обмін у печінці представлений переважно участю в метаболізмі білірубіну, яка полягає в ***захопленні*** гепатоцитами білірубіну з крові, подальшому ***зв'язуванні*** білірубіну з однією або двома молекулами глюкуронової кислоти і, зрештою, у ***виділенні*** утвореного кон'югованого білірубіну з гепатоциту в жовчний капіляр.

Таким чином, відображенням пігментної функції печінки є вміст білірубіну та його фракцій у сироватці крові, уробіліну та білірубіну в сечі, а також стеркобіліну в калі.

Як відомо, внаслідок фізіологічного гемолізу (руйнування «старих» еритроцитів у клітинах ретикулоендотеліальної системи), а також при руйнуванні інших гем-вмісних речовин утворюється **некон'югований (непрямий, вільний) білірубін**. Він є токсичним (особливо для центральної нервової системи) і не розчинним у воді, тому після свого утворення він доволі швидко приєднується до альбуміну плазми та циркулює в крові, не виділяючись із сечею (бо в комплексі з альбуміном не здатен фільтруватися).

Із током крові некон'югований білірубін потрапляє до печінки, де звільняється від зв'язку з альбуміном – альбумін повертається в кроовобіг, а некон'югований білірубін захоплюється гепатоцитами. Там він за участі Y- та Z-протеїну транспортується в ендоплазматичний ретикулум і під впливом УДФ-глюкуронілтрансферази зв'язується з глюкуроновою кислотою – утворюється **кон'югований (прямий, зв'язаний) білірубін**. Він менш токсичний та є розчинним у воді, тому здатен екскретуватися через мембрану гепатоциту.

Невелика частина кон'югованого білірубіну може потрапляти в кров, а переважна більшість виводиться жовчовивідними шляхами до тонкої кишки, де він за участі мікроорганізмів відновлюється до **уробіліногену**. У свою чергу, він частково всмоктується та через ворітну вену потрапляє до печінки (яка окислює його до дипіролів), а переважна частина уробіліногену просувається далі в товсту кишку, де під впливом мікрофлори перетворюється у фекальний уробіліноген – **стеркобіліноген**.

Вкрай мала кількість стеркобіліногену через систему гемороїдальних вен надходить у нижню порожнисту вену та, оминаючи печінку, екскретується з сечею. Натомість переважна частина стеркобіліногену потрапляє до прямої кишки, де, контактуючи з повітрям, окислюється до **стеркобіліну**, який має коричневий колір і надає калу його нормального забарвлення.

У *нормі* загальний білірубін крові становить 5,1-20,5 мкмоль/л або 0,3-1,2 мг/дл, некон'югований – більше 75% від загального (референсні значення: 3,4-13,7 мкмоль/л або 0,2-0,8 мг/дл), а кон'югований – не більше 25% від загального (референсні значення: 1,7-6,8 мкмоль/л або 0,1-0,4 мг/дл).

Підвищення вмісту білірубіну в крові, яке призводить до жовтяничного забарвлення шкіри та видимих слизових оболонок – це **жовтяниця**. За патогенезом її поділяють на такі види:

1. Гемолітична (надпечінкова, передпечінкова) – розвивається внаслідок надмірного гемолізу. Отже, до розвитку цієї жовтяниці можуть призводити будь-які причини патологічного руйнування еритроцитів (*практичне заняття №16*).

Внаслідок надмірного гемолізу в сироватці крові різко ***зростає рівень некон'югованого білірубіну***. Печінка активно захоплює велику кількість некон'югованого білірубіну з крові (але не встигає захопити більшу частину, бо його багато), утворюючи багато кон'югованого білірубіну, який виділяється в жовч і перетворюється в кишечнику велику кількість

уробіліногену та стеркобіліногену. Останній, з одного боку, всмоктується у системі гемороїдальних вен і, оминаючи печінку, потрапляє в загальний кровообіг і екскретується нирками (*сеча стає темною* через підвищений вміст *уробіліну й уробіліногену*, але *в сечі немає білірубіну* через його зв'язок з альбуміном, який унеможливлює клубочкову фільтрацію речовини). Водночас інша частина надлишкового стеркобіліногену потрапляє до прямої кишки та перетворюється у велику кількість стеркобіліну, який надає калу насиченого темного кольору (*гіперхолічний кал*).

2. Паренхіматозна (печінкова, гепатоцелюлярна) – розвивається при ураженні паренхіми печінки. Можливими причинами є гострі та хронічні гепатити, цирози печінки, токсичні й алкогольні ураження печінки, аутоімунні пошкодження печінки, рак печінки тощо.

При цих станах гепатоцити не здатні належним чином захоплювати з крові комплекси альбуміну з білірубіном, тому в крові ***зростає рівень некон'югованого білірубіну***. Та його частина, що все ж встигає бути захопленою гепатоцитами, перетворюється на кон'югований білірубін, однак внаслідок пошкодження гепатоцитів частина цієї речовини не потрапляє до кишечника, а дифундує до кровообігу, що зумовлює ***зростання рівня кон'югованого білірубіну*** в крові (а оскільки він є водорозчинним і не пов'язаний із альбуміном, він також згодом активно фільтрується та виводиться нирками з сечею). Зазначене зменшення потрапляння кон'югованого білірубіну до кишечника призводить до того, що у подальшому зменшується й кількість стеркобіліну, що зумовлює слабку забарвленість калу (*гіпохолічний кал*). Крім того, компрометована печінка не здатна захопити з крові уробіліноген і окислити його до дипіролів – тому уробіліноген залишається в крові та виводиться з сечею у вигляді уробіліну (*уробілінурія*).

3. Механічна (підпечінкова, постпечінкова, обтураційна) – розвивається за наявності перешкоди надходженню жовчі в дванадцятипалу кишку. Це спостерігається при обтурації (конкрементами, паразитами, густою

жовчю) або компресії (рубцем, пухлиною головки підшлункової залози або іншої локалізації) жовчовивідних шляхів.

При цьому печінка здатна належним чином захоплювати некон'югований білірубін із крові та перетворювати його в кон'югований і транспортувати його в жовчні капіляри. Однак внаслідок механічної неможливості проходження кон'югованого білірубіну до кишечника, відбувається його регургітація в кровоносні капіляри, що зумовлює ***зростання рівня кон'югованого білірубіну*** в крові. Як відомо, він здатен фільтруватися в нефронах і тому *також виявляється в сечі* в доволі великій кількості, *надаючи їй «кольору пива»*. Водночас через те, що кон'югований білірубін не поступає до кишечника, не утворюються всі подальші деривати нормального його обміну – уробіліноген (відповідно, не може спостерігатися симптом уробілінурії), стеркобіліноген і стеркобілін (тому випорожнення стають безбарвними – *ахолічний кал*).

Отже, узагальнити ***диференційну діагностику жовтяниць*** за показниками пігментного обміну можна наступним чином:

Показник	Норма	Гемолітична жовтяниця	Паренхіматозна жовтяниця	Механічна жовтяниця
Білірубін загальний	8,5-20,5 мкмоль/л	↑	↑	↑
Білірубін непрямий (некон'югований, вільний)	3,4-13,7 мкмоль/л	↑	↑	N
Білірубін прямий (кон'югований, зв'язаний)	1,7-6,8 мкмоль/л	N	↑	↑
Білірубін у сечі	–	–	+	++

Уробілін у сечі	–	+	+	–
Стеркобілін у калі	++	+++	+	–

Крім того, відомі й окремі специфічні форми гіпербілірубінемій, серед яких:

- ***Синдром Жильбера*** – вроджена транзиторна форма порушення обміну білірубіну внаслідок зниження активності УДФ-глюкуронілтрансферази. Відповідно, це призводить до зниження кон'югації білірубіну, тому приріст загального білірубіну розвивається за рахунок некон'югованої фракції. Характерним для цього синдрому є інтермітуючий характер жовтяниці.

Синдром Кріглер-Наджара – вроджена постійна форма порушення обміну білірубіну внаслідок повної відсутності (***I тип*** синдрому) або значного зниження активності (***II тип*** синдрому) УДФ-глюкуронілтрансферази. Для обох варіантів синдрому характерно значне збільшення загального білірубіну за рахунок некон'югованого. Відповідно, при I типі синдрому кон'югований білірубін відсутній (а більшість новонароджених гинуть протягом першого року життя), а при II типі кон'югований білірубін присутній, але значно знижений, а прогноз є більш сприятливим.

- ***«Ядерна» жовтяниця*** – жовтяниця новонароджених, за якої жовчні пігменти та дегенеративні зміни виявляють у ядрах великих півкуль і деяких інших тканинах головного мозку. Прохід вільного білірубіну через гематоенцефалічний бар'єр пов'язаний із тим, що при цьому стані він не включений у зв'язок із альбуміном. Окрім інших симптомів, найбільшу небезпеку становлять прояви нейротоксичності жовчних пігментів у ЦНС – зникнення спінальних рефлексів, гіпертонус м'язів тулуба, розлади дихання центрального генезу, нейропсихічні порушення тощо. Частою причиною ядерної жовтяниці є гемолітична хвороба новонароджених та синдром Кріглер-Наджара.

Синдром Дабіна-Джонсона – жовтяниця внаслідок дефекту ферментів, що беруть участь в екскреції кон'югованого білірубіну через мембрану гепатоцитів у жовчні капіляри. Через це кон'югований білірубін потрапляє не лише в жовчні капіляри, а й частково в кров, тому виявляється підвищення його рівня в крові та його наявність у сечі. У результаті цього прямий білірубін надходить у жовчні капіляри та кров. Характерним для синдрому є накопичення гепатоцитами буро-жовтогарячого пігменту.

Синдром Ротора – подібний до синдрому Дабіна-Джонсона, але відсутнє накопичення патологічного пігменту в гепатоцитах.

ПОРУШЕННЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ

Печінка в білковому обміні відіграє як анаболічну, так і катаболічну функцію. Зокрема, вона є місцем синтезу альбумінів, проконвертину, проакцелерину, фібриногену, протромбіну, фактору VII згортання, гепарину, а також переважної частини маси альфа- та бета-глобулінів. Крім того, у цьому органі утворюються комплексні сполуки – ліпопротеїди та глікопротеїди. Водночас у печінці відбувається катаболізм невикористаних продуктів розпаду білків і знешкодження токсичних дериватів білкового обміну (аміаку, що перетворюється печінкою на нетоксичну сечовину).

Таким чином, ушкодження паренхіми печінки можуть супроводжуватися такими порушеннями білкового обміну (*практичне заняття №13*), як:

- **Гіпопротеїнемія за рахунок гіпоальбумінемії** – призводить до гіпоонкії (та, відповідно, периферичних набряків, асциту, зниження АТ), порушення антитоксичної функції печінки, а також порушення транспорту альбумін-зв'язаних речовин.
- **Диспротеїнемія:**

  а) зменшення альбуміново-глобулінового коефіцієнту (внаслідок гіпоальбумінемії);

  б) зміни співвідношень глобулінових фракцій:

- α_1-глобуліни (у нормі складають 2-5%) – збільшуються при ***гострих запальних*** процесах печінки;

- α_2-глобуліни (у нормі складають 7-13%) – збільшуються при ***гострих запальних*** процесах печінки;

- β-глобуліни (у нормі складають 8-14%) – збільшуються при ***холестазі***;

- γ-глобуліни (у нормі складають 12-18%) – збільшуються при ***хронічних запальних*** процесах і цирозі печінки.

- **Зниження синтезу прокоагулянтів** призводить до геморагічного синдрому.
- **Зниження продукції транспортних білків** (наприклад, дефіцит синтезу трансферину порушує транспорт іонів заліза; дефіцит синтезу церулоплазміну порушує синтез іонів міді, дефіцит синтезу ціанокобаламіну порушує синтез іонів кобальту, дефіцит синтезу транскортину порушує синтез глюкокортикоїдів тощо).
- **Розлади дезамінування, трансамінування та декарбоксилювання** амінокислот – призводять до підвищення рівня вільних амінокислот, залишкового азоту у крові, вивидення амінокислот із сечею, зміни утворення біогенних амінів тощо.

Крім того, для хвороб печінки характерними є якісні зміни білкового профілю. Для визначення цього використовуються такі функціональні проби печінки, як осадові (коагуляційні) реакції:

- ***Проба Вельтмана*** – досліджується 10 пробірок із сироваткою крові та розчином $CaCl_2$ у концентрації, що послідовно знижується від пробірки до пробірки. У нормі осад випадає у перших 6-7 пробірках. Зсув проби ліворуч (до 3-4 пробірки) свідчить про *гострі запалення* печінки, а праворуч (до 8-10 пробірок) – про *хронічні запалення* печінки.

- ***Тимолова проба*** – досліджується ступінь каламутності тимолового реактиву при додаванні сироватки крові (у нормі складає 1-5 одиниць

каламутності). Відсутність каламутності (0 одиниць) може спостерігатися при механічний жовтяниці, а збільшення каламутності (6 одиниць і більше) – при запаленнях печінки.

- ***Сулемова проба*** – до сироватки крові поступово додається 0,1% розчин сулеми до появи стійкого помутніння. У норми для цього необхідно 1,8-2,2 мл реактиву. Зниження цього показника спостерігається при гепатитах і цирозі печінки.

- ***Реакція Таката-Ара*** – додавання до біологічної рідини суміші сулеми та фуксину (для крові нормальним є результат проби до 20 умовних одиниць).

ПОРУШЕННЯ ЖИРОВОГО ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ

Печінка відіграє провідну роль у синтезі, розщепленні та підтримці сталості рівня ліпідів у крові. Саме тут відбувається окислення тригліцеридів, утворення ацетонових тіл, синтез тригліцеридів, фосфоліпідів, ліпопротеїдів, холестерину та жовчних кислот (із холестерину). Відповідно, патології печінки можуть призводити до:

- порушення розщеплення та всмоктування жирів їжі в кишечнику внаслідок дефіциту жовчних кислот;

- розладів синтезу й окиснення триацилгліцеролів, ліпопротеїнів, фосфоліпідів, холестерину та накопичення нейтральних жирів;

- пригнічення синтезу й естерифікації холестерину, що призводить до накопичення оцтової кислоти;

- порушення виходу жиру з печінки внаслідок зниження утворення ЛПДНЩ.

Порушення ліпідного обміну є однією з причин розвитку ***стеатозу*** – жирової дистрофії печінки (відомі також позапечінкові причини цього стану). У основі жирового переродження печінки лежать або прямі пошкодження структури печінкових клітин, або дефіцит їхнього енергозабезпечення. Цьому сприяють зниження інтенсивності утилізації жирів печінки, зниження синтезу

білків у печінці (у тому числі білкових компонентів транспортних ліпопротеїдних комплексів), порушення синтезу фосфоліпідів, зниження рівню речовин, що є донорами метильних груп (наприклад, похідне метіоніну *S-аденозилметіонін*).

Зменшення вмісту ліпідів, фосфоліпідів і холестерину в крові спостерігається при ушкодженні паренхіми печінки, а **збільшення** – при порушенні відтоку жовчі та закупорці жовчовивідних шляхів.

ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ

Печінка відіграє провідну роль у багатьох реакціях обміну вуглеводів, а порушення цих процесів може призводити до значних метаболічних зсувів. Передусім, йдеться про такі біохімічні процеси:

- Перетворення галактози на глюкозу – відбувається через проміжні етапи синтезу в печінці глюкозо-1-фосфату. Цей процес є специфічним для печінки – він не відбувається в інших органах і тканинах, також на цю реакцію не впливають гормони. Тому оцінку вуглеводній функції печінки дають на підставі *проби з навантаженням галактозою*. При недостатності функції печінки крива цукру буде повертатися до норми повільніше.
- Перетворення фруктози на глюкозу.
- Синтез, депонування та розпад глікогену.
- Глюконеогенез.
- Участь в інактивації інсуліну.
- Участь у обміні глюкуронової кислоти.

Таким чином, при ушкодженні печінки закономірним є розвиток гіпоглікемії (внаслідок зниження вмісту глікогену в печінці, пригнічення глюконеогенезу, пригнічення реакції гепатоцитів на глюкагон, збільшення вмісту в крові інсуліну).

ПОРУШЕННЯ ФЕРМЕНТНОГО ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ

У зв’язку з високою інтенсивністю метаболічних процесів у печінці, її клітини багаті на ферменти. Деякі з них є органотропними для печінки, що

дозволяє використовувати їх як маркери ураження клітин печінки. Передусім, йдеться про трансамінази:

- *Аланінамінотрансфераза (АЛТ)* – у нормі становить не більше 41 МО/л у дорослих чоловіків і не більше 31 МО/л у дорослих жінок.

- *Аспартатамінотрансфераза (АСТ)* – у нормі становить не більше 37 МО/л у дорослих чоловіків і не більше 31 МО/л у дорослих жінок.

Ці ферменти є внутрішньоклітинними, відповідно, їхній рівень у крові зростає при руйнуванні та некрозі відповідних клітин. Таким чином, **одночасне підвищення рівня АЛТ і АСТ** у крові відбувається при гепатитах, токсичному й алкогольному ураженні печінки, травмах печінки, злоякісних пухлинах і метастазах печінки, прийомі гепатотоксичних ліків. Важливо пам'ятати, що ізольоване зростання рівня лише АСТ є характерним для пошкодження клітин серця (*практичне заняття №20*).

Іншим важливим ферментом є *лужна фосфатаза (ЛФ)*, яка секретується клітинами жовчних ходів і становить у нормі не більше 270 МО/л у дорослих чоловіків і не більше 240 МО/л у дорослих жінок. **Підвищення рівня ЛФ** у крові спостерігається при механічних жовтяницях, холестазі, цирозі печінки, паразитарних хворобах печінки, злоякісних пухлинах печінки та біліарного тракту, метастатичних ураженнях печінки, прийомі гепатотоксичних ліків. Однак існують і позапечінкові причини підвищення рівня ЛФ (хвороба Педжета, метастатичне ураження кісток, вагітність тощо) – підтвердити печінкове походження лабораторних змін можна за допомогою визначення ізоферментної форми ЛФ при проведенні електрофорезу або шляхом вимірювання вмісту деяких інших ферментів (**підвищення рівня γ-глутамінтранспептидази, 5'-нуклеотидази** або **лейцинамінопептидази** на фоні зростання ЛФ).

ПОРУШЕННЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ

Значні пошкодження печінки часто супроводжуються **затримкою води** в організмі, що призводить до формування набряків і асциту. Це відбувається внаслідок:

а) *розвитку гіпоальбумінемії*, шо призводить до зниження онкотичного тиску крові;

б) *розладів інактивації печінкою альдостерону* (вторинний гіперальдостеронізм).

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ГОРМОНІВ І ВІТАМІНІВ У ПЕЧІНЦІ

У нормі печінка здійснює ферментативну інактивацію та кон'югацію інсуліну, андрогенів, естрогенів, тироксину, а також впливає на регуляцію рівня глюкокортикоїдів. Таким чином, пошкодження печінки можуть призводити до збільшення вмісту активних форм зазначених гормонів у крові та бути причиною ендокринних розладів.

Крім того, печінка бере участь у інактивації біогенних амінів (гістаміну, серотоніну) – ці реакції обмежуються при пошкодженні гепатоцитів, що може призводити до гуморальних розладів.

Печінка відіграє важливу роль у обміні багатьох вітамінів шляхом їх депонування, часткового руйнування – ця динамічна рівновага порушується при різних хворобах печінки. Це може мати різноманітні наслідки, оскільки багато водорозчинних вітамінів (особливо групи В) є *кофакторами* ферментів – отже, недостатність функцій печінки може призводити до суттєвих метаболічних розладів.

Також печінка бере участь у адекватному всмоктуванні жиророзчинних вітамінів (емульгуюча дія жовчі). Отже, при недостатній продукції печінкою компонентів жовчі (внаслідок недостатності функції клітин печінки) та механічній перешкоді її проходженню біліарним трактом, відбувається *порушення всмоктування* у кишечнику та, відповідно, надходження у кров вітамінів А, D, Е, К. Це може призводити до розладів сутінкового зору, геморагічного діатезу, інтенсифікації процесів ПОЛ тощо.

ПОРУШЕННЯ АНТИТОКСИЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

Печінка забезпечує біотрансформацію та знешкодження таких токсичних речовин, як фенол, крезол, скатол, індол, аміак, отрути, ліки тощо. Це відбувається завдяки ферментам мікросомального окиснення, процесам гідролізу, кон'югації, відновлення, метилювання й

іншим реакціям. Найбільш відомим прикладом вважається знешкодження токсичного аміаку шляхом синтезу сечовини та утворення глутаміну. Також у печінці відбувається елімінація продуктів розпаду та життєдіяльності тканин, антигенів, бактерій, імунних комплексів, іонів важких металів за допомогою активності клітин Купфера.

При патологіях, що супроводжуються недостатністю функцій печінки, ці процеси порушуються. Це до призводить стрімкого збільшення концентрації в крові токсичних речовин.

Із метою оцінки збереженості антитоксичної функції печінки використовують *пробу Квика-Пителя*, принцип якої полягає у зв'язуванні з гліцином печінки введеного до організму бензойнокислого натрію, у результаті чого утворюється та виділяється з організму гіппурова кислота. У нормі виділяється більше 80% гіппурової кислоти від прийнятої кількості бензойнокислого натрію, а зниження цього показника гіппурової кислоти свідчить про порушення антитоксичної функції печінки.

З прогресуванням печінкової недостатності тяжкі метаболічні порушення набувають такого характеру, що призводять до ураження центральної нервової системи, що носить назву печінкової енцефалопатії (гепатоцеребральний синдром). У разі вчасної корекції вона вважається умовно зворотнім станом. Виділяють такі її форми:

- синдром Рейе;
- дефіцит ферментів орнітинового циклу (гіпераммоніємія I та II типів);
- фульмінантна печінкова недостатність;
- псевдопортосистемна енцефалопатія;
- портосистемна енцефалопатія.

Загальний *патогенез* печінкової енцефалопатії складається з наступних наслідків накопичення токсинів:

- Порушення функціонування гематоенцефалічного бар'єру – підвищення його проникності.
- Поява та стрімке зростання рівня ендогенних нейротоксинів у крові (аміак, мекраптани, похідні метіоніну, феноли, коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти) – на фоні підвищення проникності ГЕБ вони потрапляють до нервової тканини, де, передусім, впливають на астроглію, а згодом – на енергозабезпечення усіх нервових клітин шляхом зниження синтезу макроергів внаслідок пригнічення або повної блокади нейрональної Na^+-K^+-АТФази.

- Амінокислотний дисбаланс – підвищення рівня ароматичних амінокислот і зниження рівня амінокислот із розгалуженим радикалом.
- Дисбаланс нейтротрансміттерів – зростання рівня хибних нейротрансміттерів (октопамін, фенілетаноламін) і гальмівних медіаторів (ГАМК, серотонін), а також зниження рівня збудливих нейротрансміттерів (норадреналін, дофамін).
- Розлади роботи постсинаптичних рецепторів – зростання активності бензодіазепінових рецепторів.

Відомо про 5 стадій печінкової енцефалопатії (0, I, II, III, IV) у залежності від збереженості свідомості, інтелектуального статусу, поведінки та нейром'язових функцій. Стадія IV відповідає *печінковій комі* – це загрозливе нейрофізіологічне ускладнення печінкової недостатності, що супроводжується важким пригніченням центральної нервової системи. За патогенезом її поділяють на печінково-клітинну, портокавальну та змішану.

СИНДРОМИ УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Ті чи інші порушення функцій печінки формують характерні синдроми. До лабораторних синдромів, які визначаються при оцінці функціональних проб печінки, відносять:

- **Синдром недостатності гепатоцитів** – характеризується лабораторними ознаками порушення антитоксичної та вуглеводної функцій печінки, підвищенням рівню білірубіну, зменшенням кількості альбуміну, протромбіну, холестерину.
- **Синдром цитолізу** – характеризується підвищенням рівня трансаміназ (АЛТ, АСТ), також лактатдегідрогенази (ЛДГ) за рахунок ізоформи ЛДГ 5. Про активність синдрому опосередковано може свідчити *коефіцієнт Де Pimica* (співвідношення АСТ/АЛТ за умови їхнього збільшення).
- **Синдром запалення** – характеризується позитивними осадовими пробами (проба Вельтмана, сулемова та тимолова проби, реакція Таката-Ара) та диспротеїнемією – збільшенням α_1- і α_2-глобулінів (гостре запалення) або γ-глобулінів (хронічне запалення).

- **Синдром холестазу** – характеризується гіпербілірубінемією за рахунок кон'югованого білірубіну, збільшенням рівню β-глобулінів, холестерину, фосфоліпідів, лужної фосфатази або інших ферментів (γ-глутамінтранспептидази, 5'-нуклеотидази, лейцинамінопептидази).

Серед найбільш поширених клінічних печінкових синдромів виділяють:

Синдром портальної гіпертензії – симптомокомплекс внаслідок підвищення тиску в системі ворітної вени через утруднення кровотоку в портальній вені, та/або печінкових венах, та/або нижній порожнистій вені. Можливі *причини*:

- тромбоз або оклюзія портальної або селезінкової вен;

- тромбоз або оклюзія печінкових вен, нижньої порожнистої вени;

- збільшення портального венозного кровотоку (лейкози, хвороба Вакеза, хвороба Рандю-Ослера, гепатоцелюлярна карцинома);

- хвороби печінки (гепатити, алкогольна хвороба печінки, жирова дистрофія печінки, гемохроматоз, хвороба Вільсона-Коновалова тощо);

- хвороби серця (кардіоміопатія, констриктивний міокардит, ураження клапанного апарату серця).

Портальна гіпертензія може бути:

- *передпечінкова* – при тромбозі портальної та селезінкової вен, атрезії або стенозі портальної вени, стисканні портальної вени пухлинами, збільшенні кровотоку в портальній вені, спленомегалії;
- *внутрішньопечінкова* – при аномаліях розвитку судин печінки, хронічних дифузних хворобах печінки, первинних і вторинних пухлинах печінки й інших причинах структурної перебудови тканини печінки, яка призводить до порушення кровотоку через змінений орган;
- *постпечінкова* – при ***синдромі Бадда-Кіарі*** (порушення відтоку крові від печінки внаслідок висхідного тромбозу в нижній порожній вені з подальшою облітерацією гирл печінкових вен), підвищенні тиску в

правих відділах серця (при констриктивному перикардиті, кардіоміопатії тощо).

Портальна гіпертензія призводить до:

- формування *асциту* (скупчення вільної рідини в черевній порожнині) – внаслідок підвищення тиску у ворітній вені (призводить до виходу рідини за межі судини) і гіпопротеїнемії через зниження функції печінки;

- розширення *портокавальних анастомозів* – у ділянці кардіального відділу шлунку та абдомінального відділу стравоходу, у ділянці передньої черевної стінки (***caput medusae***), у ділянці прямокишкового венозного сплетення, у заочеревинному просторі.

- *кровотеч* із варикозно розширених вісцеральних вен;

- *гепато-* і *спленомегалії.*

Гепатолієнальний синдром – збільшення печінки (гепатомегалія) та селезінки (спленомегалія), що зумовлені залученням до патологічного процесу обох цих органів. Поєднаність ураження печінки та селезінки пояснюється не лише близьким гістологічним походженням органів, а й з їхнім тісним зв'язком із системою ворітної вени, спільністю іннервації та шляхів лімфовідтоку. Важливо, що спленомегалія може супроводжуватися гіперспленізмом.

До найбільш поширених хвороб і станів, що поєднують у різній мірі ураження печінки та селезінки, відносять:

- хвороби печінки (цирози печінки, активні гепатити);

- порушення перфузії у системах портальної і селезінкової вен (їхні тромбози, хвороба та синдром Бадда-Кіарі);

- інфекційні та паразитарні хвороби (малярія, сифіліс, інфекційний мононуклеоз, альвеолококоз, бруцельоз, деякі форми туберкульозу, вісцеральний лейшманіоз);

- метаболічні хвороби (гемохроматоз, хвороба Гоше, амілоїдоз печінки);

- хвороби крові (гемолітичні анемії, лейкози, хвороба Ходжкіна, парапротеїнемічні гемобластози).

Гепаторенальний синдром – розвиток ниркової недостатності на фоні декомпенсованого цирозу печінки з асцитом за відсутності інших причин ушкодження нирок. Окрім цирозу, цей синдром також можуть викликати гострий гепатит і злоякісні пухлини печінки.

Гепатопульмональний синдром – розвиток артеріальної гіпоксемії та внутрішньолегеневої судинної дилатації на фоні триваючого захворювання печінки.

Холемічний синдром – комплекс змін внаслідок надходження жовчних кислот у кров. Системна дія жовчних кислот полягає в роздратуванні *n. vagus*, рецепторів кровоносних судин, чутливих нервових закінчень шкіри, а також у прямій токсичній дії на центральну нервову систему.

Ахолічний синдром – комплекс змін внаслідок порушення надходження жовчі в кишечник при обтурації жовчних шляхів або розладів екскреторної функції гепатоцитів (механічна та паренхіматозна жовтяниця). Це призводить до порушення активації ліпази й емульгування жирів, через що значна частина жирів не всмоктується, а виділяється з калом – розвивається стеаторея, погіршується всмоктування жиророзчинних вітамінів, знижується моторика кишечника.

ДЕЯКІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Гепатит – дифузне запалення печінкової тканини внаслідок токсичного, інфекційного чи аутоімунного процесу. Об'єдную велику кількість клінічних форм, які можна поділити на такі групи:

- вірусні гепатити;
- алкогольні гепатити;
- токсичні (у тому числі лікарські) гепатити;
- аутоімунні гепатити;
- специфічні гепатити (туберкульозний, опісторхозний, ехінококовий тощо);
- вторинні гепатити;
- криптогенний гепатит.

Гострий гепатит розвивається або внаслідок безпосереднього ураження печінки гепатотоксичними факторами чи вірусною інфекцією, або внаслідок розвитку аутоімунної реакції. Це призводить до пошкодження та руйнування гепатоцитів, формування запального набряк та зниження функціональної діяльності органу, у тому числі утворення й екскреції жовчі. Недостатність жовчорідної функції печінки є першопричиною білірубінемії та, як наслідок, жовтяниці. Перерозтягнення добре іннервованої капсули печінки внаслідок її запального збільшення призводить до вираженого болю.

Хронічний гепатит зазвичай розвивається як наслідок гострого гепатиту, що не був належним чином вилікуваним. При цьому запальний процес набуває хронічного характеру, виникають вогнища дистрофії та переродження печінкової тканини, що посилює порушення функцій органу та може призводити до формування цирозу печінки.

Цироз печінки – хронічне прогресуюче захворювання печінки, що характеризується дифузним розростанням сполучної тканини з утворенням фіброзних септ, функціонально неактивних вузлів гіперрегенерації печінкової

тканини та зміною архітектоніки органу. Його класифікують за такими критеріями:

- За *етіологією*:

- вірусний;
- алкогольний;
- цироз печінки, індукований медикаментами;
- токсичний;
- пов'язаний із порушеннями метаболізму (при хворобі Вільсона-Коновалова, гемохроматозі);
- пов'язаний із ураженнями жовчовивідних шляхів (первинний та вторинний біліарний цироз);
- застійний;
- криптогенний.

- За *активністю*:

- активний;
- неактивний.

- За *морфологією* (залежить від інтенсивності та темпів процесу):

- мікронодулярний – вузли мають діаметр менше 3 мм, а печінка незначно збільшена або не змінена в розмірах;
- макронодулярний – вузли мають діаметр більше 3 мм, а печінка або збільшена, або зменшена в розмірах;
- змішаний.

Провідну роль у *патогенезі* цирозу має прогресуюче розростання фіброзної тканини, порушення характеру регенерації з утворенням вузлів, формування нових судинних анастомозів (між ворітною веною, печінковою артерією та веною), стискання й ішемія незміненої печінкової паренхіми аж до ішемічного некрозу з подальшим формуванням псевдочасточок.

Поділ на прогностичні групи (A, B, C) дозволяє робити ***шкала Чайлд-П'ю***, яка враховує показники альбуміну та загального білірубіну крові, протромбінового індексу, а також наявність і ступінь прояву асциту й енцефалопатії.

Алкогольна хвороба печінки – гетерогенна група станів, що включає алкогольний стеатоз, алкогольний фіброз, алкогольний гепатит (гострий та хронічний), алкогольний цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному.

Вирішальне значення при алкогольному ураженні печінки має токсичний вплив на гепатоцити алкоголю та деяких його метаболітів (передусім, ***ацетальдегіду***), а в цитоплазмі деяких гепатоцитів знаходять глибки алкогольного гіаліну (***тільця Меллорі***).

Паразитарні хвороби печінки. Найчастіше доводиться диференціювати ехінококове та альвеококове ураження печінки, особливо в ендемічних регіонах.

Ехінококові кісти стискають тканини печінки, навколишніх органів і жовчних протоків. Вміст кіст може нагноюватися або прориватися в жовчні протоки чи черевну порожнину. *Альвеококоз* відрізняється інвазивним характером росту в сусідні органи та судини («паразитарній рак»), а за будовою нагадує багатокамерний ехінококоз із меншим розміром камер.

Хвороба Вільсона-Коновалова – це системна хвороба, що пов'язана з відкладенням міді переважно в печінці та центральній нервовій системі. У основі цього захворювання лежать генні мутації, що призводять до порушення внутрішньоклітинного транспорту міді та різкого зниження її екскреції з жовчю. У гепатоцитах іони міді сприяють утворенню вільних радикалів, які пошкоджують клітини аж до некрозу, що в подальшому завершується формуванням фіброзу.

Патогномонічним є ***кільце Кайзера-Флейшера*** по периферії рогівки (відкладення зеленувато-бурого пігменту, що містить мідь), а також зниження концентрації ***церулоплазміну*** (мідь-вмісний білок) в сироватці крові.

ДЕЯКІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ ЖОВЧНОГО МІХУРА ТА БІЛІАРНОГО ТРАКТУ

Жовчокам'яна хвороба – захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням метаболізму холестерину та/або білірубіну, що призводить до утворення конкрементів у жовчному міхурі (*холелітіаз*) та/або жовчних протоках (*холедохолітіаз*). ***Конкременти*** за своїм складом поділяються на:

- білірубінові;
- пігментні чорні;
- пігментні коричневі;
- змішані.

У *патогенезі* каменеутворення переважає тріада факторів:

1. Перенасичення жовчі холестерином. У складі жовчі він знаходиться в розчинному стані завдяки міцелярній будові та наявності лецитину і солей жовчних кислот. Індекс літогенності демонструє можливі зсуви розчинності холестерину – якщо він перевищу 1,0, то холестерин випадає в осад.

2. Посилення нуклеації – процесу конденсації та агрегації у перенасиченій холестерином жовчі, через що утворюються кристали моногідрату холестерину. Пронуклеарну роль має муцин-глікропротеїнов гель слизової оболонки жовчного міхура, який захоплює ці кристали, а солі кальцію (фосфати, карбонати, білірубінати) мають цементуючу роль – і згодом кристали твердіють і нарощують свій розмір.

3. Зниження скорочувальної здатності жовчного міхура, оскільки такий жовчний міхур вважається «відстійником жовчі». За таких умов застій жовчі сприяє утворенню конкрементів, оскільки відбувається концентрація

кристалів і збільшується час для їхньої подальшої нуклеації – формуються конкременти.

Повна обтурація біліарного тракту призводить спочатку до *водянки* жовчного міхура, а після приєднання інфекції – до його *емпієми*. Такі стани небезпечні розривом жовчного міхура з розвитком перітоніту.

Хронічний холецистит – запалення жовчного міхура, що виникає при дискінезіях біліарного тракту, паразитарних інвазіях або наявності конкрементів. Розвиток хронічного холециститу спричиняють колі-бацилярні, кокові або інші бактерії, які потрапляють до жовчного міхура такими шляхами:

- *контактним* – із кишечника (загальною жовчною або міхуровою протокою – висхідний контактний шлях) або внутрішньопечінкових жовчних шляхів (низхідний контактний шлях);

- *гематогенним* із будь-якого іншого осередку інфекції;

- *лімфогенним* із будь-якого іншого осередку інфекції.

Після інвазії мікробної флори у стінці жовчного міхура поступово розвивається катаральне запалення, де згодом виникають інфільтрати та сполучно-тканинні розростання (тому однією з головних УЗ-ознак хронічного холециститу є ***збільшення товщини стінки*** жовчного міхура більше 4 мм за відсутності патології печінки, серця, нирок). Тривале запалення призводить до деформації жовчного міхура, зміни pH жовчі, порушення її складу та підвищення літогенності, а за несприятливих умов може загострюватися аж до розвитку гострого холециститу.

Гострий холецистит – це запалення жовчного міхура зі стрімким перебігом. Провідним патогенетичним фактором вважається ***підвищення внутрішньоміхурового тиску*** (до 200-300 мм вод.ст.), що зазвичай є наслідком:

- обтурації протоків конкрементами;

- обмеження прохідності протоків густою жовчю;

- спазму сфінктера протоки міхура.

Внутрішньоміхурова гіпертензія призводить до порушення перфузії слизової оболонки жовчного міхура, що сприяє склеротичним змінам і проникненню мікроорганізмів. Через це запальна ексудація в просвіт міхура збільшується, що веде до подальшого збільшення внутрішньоміхурового тиску – завершується «зачароване коло» патогенезу.

Відомі такі ***форми*** гострого холециститу – катаральний, флегмонозний і гангренозний.

Можливі ***ускладнення*** гострого холециститу представлені перивезикальним інфільтратом чи абсцесом, емпіємою жовчного міхура, перфорацією міхура з розвитком перитоніту тощо.

Функціональні розлади біліарного тракту – такі патології жовчного міхура, які виникають внаслідок моторно-тонічної дисфункції міхура або сфінктерів жовчовивідних шляхів. Їх поділяють на *первинні* (внаслідок розладів нейрогуморальної регуляції біліарної системи) та *вторинні* (внаслідок хвороб інших органів черевної порожнини).

Найбільш поширені такі дві форми:

1. Дисфункція жовчного міхура – порушення скоротливої активності жовчного міхура за відсутності органічної причини таких змін. Різновиди:

- гіперкінетична дисфункція;

- гіпокінетична дисфункція.

2. Дисфункція сфінктера Одді – функціональний розлад, зумовлений порушенням скоротливої активності сфінктера Одді за відсутності органічної причини наявних порушень відтоку жовчі та панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку. Різновиди:

- біліарний тип;

- панкреатичний тип.

23.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про печінкову недостатність. Класифікація печінкової недостатності.

2. Печінкові знаки. Поняття про функціональні проби печінки.

3. Порушення пігментного обміну в печінці. Нормальний метаболізм білірубіну. Зміна механізму білірубіну при жовтяницях.

4. Диференційна діагностика жовтяниць.

5. Порушення білкового обміну в печінці. Ознаки змін.

6. Порушення жирового обміну в печінці. Ознаки змін.

7. Порушення вуглеводного обміну в печінці. Ознаки змін.

8. Порушення ферментного обміну і печінці. Роль трансаміназ при патологіях печінки.

9. Порушення водно-електролітного обміну в печінці. Розлади обміну гормонів і вітамінів у печінці.

10. Порушення антитоксичної функції печінки. Причини та ознаки змін.

11. Патогенез печінкової енцефалопатії. Печінкова кома.

12. Лабораторні синдроми ушкодження печінки (недостатності гепатоцитів, цитолізу, запалення, холестазу).

13. Синдром портальної гіпертензії. Холемічний і ахолічний синдроми. Гепатолієнальний, гепаторенальний і гепатопульмональний синдроми.

14. Класифікація та патогенез гепатитів. Алкогольна хвороба печінки. Диференційна діагностика ехінококозу й альвеококозу печінки. Хвороба Вільсона-Коновалова.

15. Патогенез цирозів печінки.

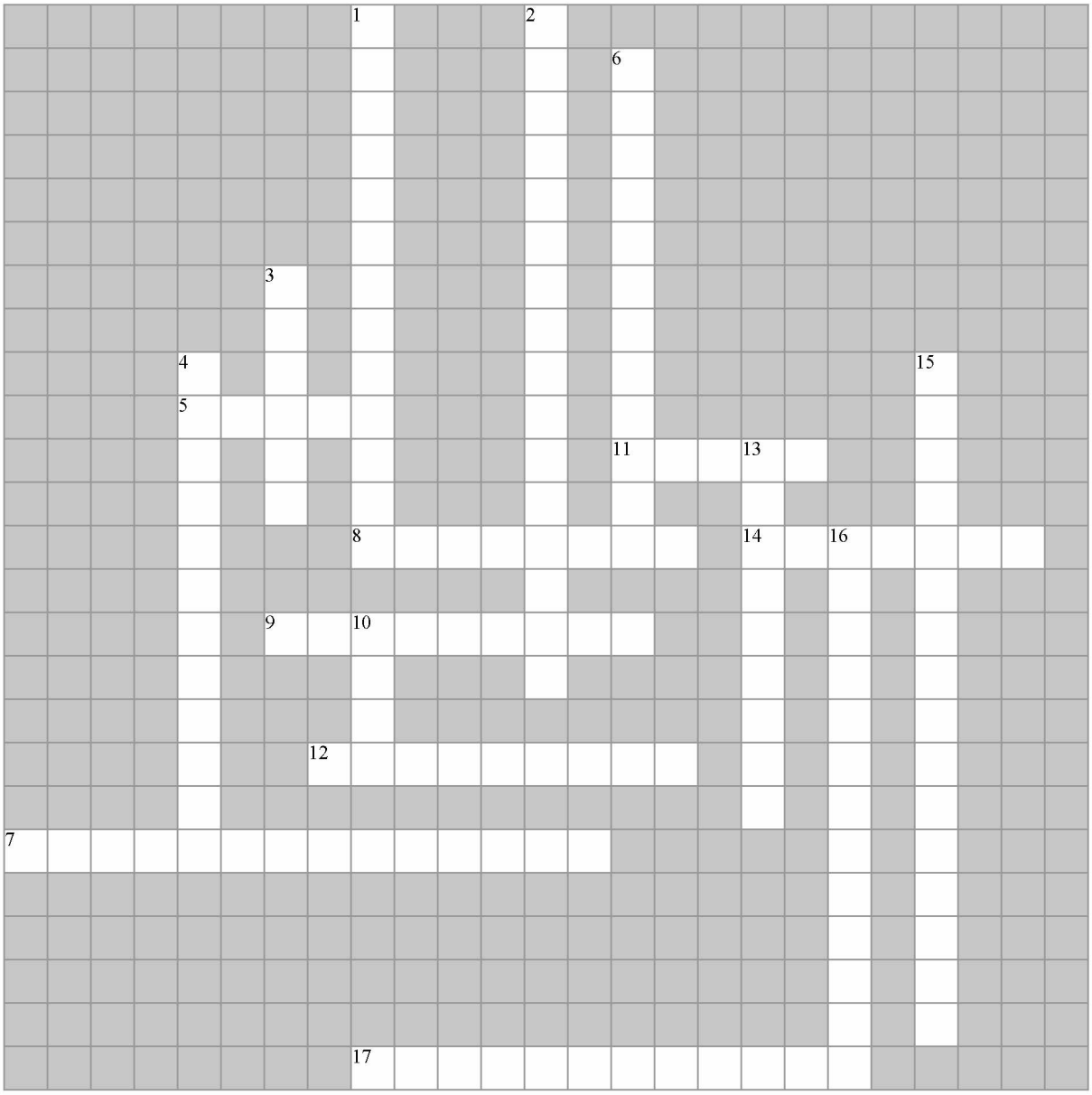
16. Патогенез жовчнокам'яної хвороби. Холецистити. Функціональні біліарні розлади.

17. Інтерпретація функціональних проб печінки – патогенетичне обґрунтування.

18. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Спадкові жовтяниці. Алкогольний цироз печінки.

23.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

5. Хронічне прогресуюче захворювання печінки, що характеризується дифузним розростанням сполучної тканини з утворенням фіброзних септ, функціонально неактивних вузлів гіперрегенерації печінкової тканини та зміною архітектоніки органу.

7. Наявність конкрементів у жовчних протоках.

8. Білірубін, який підвищується при гемолітичній жовтяниці.

9. Кал при механічній жовтяниці.

11. Глобуліни, рівень яких у крові зростає при гострих запаленнях печінки.

12. Кислота, за рівнем екскреції якої роблять висновок про антитоксичну функцію печінки при пробі Квика-Пителя.

14. Накопичення жиру в клітинах печінки.

17. Лабораторний симптом у сечі, що є характерним для паренхіматозної жовтяниці.

За вертикаллю:

1. Мідь-вмісний білок, зменшення рівня якого в крові є характерним для хвороби Вільсона-Коновалова.

2. Печінкова недостатність внаслідок первинних порушень кровообігу в печінці.

3. Жовтяниця новонароджених, за якої жовчні пігменти та дегенеративні зміни виявляють у ядрах великих півкуль і деяких інших тканинах головного мозку.

4. Метаболіт етилового спирту, який є дуже токсичним для печінки.

6. Назва групи ферментів, до якої відносяться АЛТ і АСТ.

10. Сфінктер, ураження якого часто призводить до функціональних біліарних розладів (*за автором*).

13. Фермент, підвищення рівня якого характерно для холестазу – це лужна …

15. Збільшення печінки та селезінки, що зумовлені залученням до патологічного процесу обох цих органів.

16. Загрозливе ураження ЦНС внаслідок прогресії порушення функції печінки – це печінкова …

ІІ. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У хворого з яскраво вираженою жовтушністю шкіри, склер та слизових оболонок, сеча має колір темного пива, кал світлий. У крові підвищений вміст

прямого білірубіну, в сечі визначається білірубін. Який тип жовтяниці у хворого?

A. Жильбера

B. Кон'югаційна

C. Гемолітична

Д. Обтураційна

E. Паренхіматозна

2. Хворий після прийому жирної їжі відчуває нудоту, млявість, з часом з'явилися ознаки стеатореї. В крові: холестерин -9,2 ммоль/л. Причиною такого стану є нестача:

A. Жовчних кислот

B. Фосфоліпідів

C. Жирних кислот

Д. Хіломікронів

E. Тригліцеридів

3. У парубка діагностовано спадковий дефіцит УДФ-глюкуронілтрансферази. Підвищення якого показника крові підтверджує цей діагноз?

A. Непрямий (некон'югований) білірубін

B. Прямий (кон'югований) білірубін

C. Уробілін

D. Стеркобіліноген

E. Тваринний індикан

4. У хворого гострий напад жовчнокам'яної хвороби. При лабораторному дослідженні калу хворого буде спостерігатися:

A. Негативна реакція на стеркобілін

B. Позитивна реакція на стеркобілін

C. Наявність сполучної тканини

D. Наявність перетравленої клітковини

E. Наявність крохмальних зерен

5. У дитини із гемолітичною хворобою новонародженого розвинулась енцефалопатія. Збільшення вмісту якої речовини в крові спричинило ураження ЦНС?

A. Вільний білірубін

B. Комплекс білірубін-альбумін

C. Білірубін-глюкуронід

D. Вердоглобін

E. Жовчні кислоти

6. У хворого з жовтяницею встановлено: підвищення у плазмі крові вмісту загального білірубіну за рахунок непрямого (вільного), в калі та сечі - високий вміст стеркобіліну, рівень прямого (зв'язаного) білірубіну в плазмі крові в межах норми. Про який вид жовтяниці можна думати?

A. Гемолітична

B. Паренхіматозна (печінкова)

C. Механічна

D. Жовтяниця немовлят

E. Хвороба Жильбера

7. У хворого на жовчно-кам'яну хворобу спостерігаються ознаки холемічного синдрому. Який симптом з перерахованих зумовлений відсутністю надходження жовчі у кишечник?

A. Стеаторея

B. Брадикардія

C. Гіпотонія

D. Шкірний свербіж

E. Астенія

8. Пацієнт звернувся зі скаргами на гострий біль у правому підребер'ї. При огляді лікар звернув увагу на пожовтіння склер хворого. Лабораторно: підвищена активність АлАТ та негативна реакція на стеркобілін в калі. Для якого захворювання характерні такі симптоми?

A. Гепатит

B. Гемолітична жовтяниця

C. Хронічний гастродуоденіт

D. Хронічний коліт

E. Хронічний гастрит

9. У хворого на хронічний гепатит виявлено значне зниження синтезу і секреції жовчних кислот. Який процес у найбільшій мірі буде порушений у кишечнику цього хворого?

A. Всмоктування амінокислот

B. Травлення вуглеводів

C. Всмоктування гліцерину

D. Емульгування жирів

E. Травлення білків

10. Хвора 48-ми років надійшла до клініки із скаргами на слабкість, дратівливість, порушення сну. Об'єктивно: шкіра та склери жовтого кольору. У крові: підвищення рівня загального білірубіну з переважанням прямого. Кал - ахолічний. Сеча - темного кольору (жовчні пігменти). Яка жовтяниця має місце в хворої?

A. Гемолітична

B. Механічна

C. Синдром Кріглера-Найяра

D. Синдром Жільбера

E. Паренхіматозна

11. У хворого з'явилися жовтушність шкіри, склер та слизових оболонок. У плазмі крові підвищений рівень загального білірубіну, в калі - рівень стеркобіліну, в сечі - уробіліну. Який вид жовтяниці у хворого?

A. Паренхіматозна

B. Холестатична

C. Гемолітична

D. Хвороба Жільбера

E. Обтураційна

12. У юнака 16-ти років після перенесеного захворювання знижена функція синтезу білків у печінці внаслідок нестачі вітаміну К. Це може призвести до порушення:

A. Осмотичного тиску крові

B. Утворення еритропоетинів

C. Зсідання крові

D. Швидкості осідання еритроцитів

E. Утворення антикоагулянтів

13. У хворого на жовтяницю у крові підвищений вміст прямого білірубіну та жовчних кислот; у сечі відсутній стеркобіліноген. При якій жовтяниці можлива наявність цих ознак?

A. Гемолітична

B. Надпечінкова

C. Печінкова

D. Механічна

E. Паренхіматозна

14. При копрологічному дослідженні встановлено, що кал знебарвлений, у ньому знайдено краплі нейтрального жиру. Найбільш вірогідною причиною цього є порушення:

A. Секреції підшлункового соку
B. Секреції кишкового соку
C. Надходження жовчі до кишечнику
D. Кислотності шлункового соку
E. Процесів всмоктування в кишечнику

15. При токсичному ушкодженні клітин печінки з порушенням її функцій у хворого з'явилися набряки. Які зміни складу плазми крові є провідною причиною розвитку набряків?

A. Збільшення вмісту альбумінів
B. Зниження вмісту альбумінів
C. Зменшення вмісту глобулінів
D. Збільшення вмісту глобулінів
E. Зменшення вмісту фібриногену

III. Намалюйте схему нормального обміну білірубіну та його зміни при гемолітичній, паренхіматозній і механічній жовтяниці.

23.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу – функціональні проби печінки:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

_____

Практичне заняття	24	Патологія органів сечової системи

24.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Відповідно до прес-релізу ВООЗ 2019 року, хвороби нирок є причиною 1,3 млн смертей щорічно, що становить на 59% більше, аніж у 2000 році. Хвороби нирок призводять до значних розладів гомеостазу, що зумовлює велику актуальність вивчення цих станів.

24.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію типових форм патології нирок, етіопатогенез найбільш поширених хвороб і синдромів сечової системи.

24.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність порушень клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції та канальцевої секреції.
- Обґрунтовувати зміни параметрів гомеостазу при патологіях нирки.
- Розрізняти патогенез і прояви гострої та хронічної ниркової недостатності.
- Володіти інформацією про методи детоксикації при нирковій недостатності.
- Пояснювати етіопатогенез найбільш поширених хвороб сечової системи.
- Давати оцінку аналізу сечі та функціональним пробам нирок.

24.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Нирки є головними екскреторними органами. Вони беруть участь в утворенні сечі та сечовиділенні, регуляції гомеостазу (підтримання осмотичного тиску, pH, артеріального тиску й ОЦК, виділення токсинів і

дериватів метаболізму, екскреція ксеноречовин), регуляції гемопоезу (за рахунок синтезу еритропоетину), синтезі й інкреції БАР (реніну, кінінів, простогландинів, серотоніну) тощо.

Причини патології нирок можна поділити наступним чином:

- За рівнем дії причини:

- *преренальні* – ендокринопатії (зміни концентрації антидіуретичного гормону, альдостерону, тиреоїдних гормонів, катехоламінів), нервово-психічні фактори (стрес, біль), розлади кровообігу (гіпо- та гіпертензія);
- *ренальні* – інфекційні та неінфекційні пошкодження (паренхіми, судин), місцеві розлади ренальної перфузії (ішемія, стаз, венозна гіперемія);
- *постренальні* – порушення відтоку сечі (обтурація або стискання сечових шляхів пухлинами, набряком, каменями), що призводить до збільшення внутрішньониркового тиску.

- За походженням:

- *первинні* – генні мутації (ферментопатії, мембранопатії, нирковий нецукровий діабет, аміноацидурія, фосфатурія) та порушення морфогенезу нирок (полікістоз, дисплазія, атрезія);
- *вторинні* – набуті причини.

- За природою:

- *біологічні* (цитотоксичні АТ, імунні комплекси, макрофаги, NK-клітини, надлишок чи дефіцит БАР, гормонів);
- *фізичні* (травми, вплив радіації та екстремальних температур);
- *хімічні* (нефротоксичні лікарські засоби, сполуки миш'яку, свинцю, ртуті та інші).

ТИПОВІ ФОРМИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК

ПОРУШЕННЯ ФІЛЬТРАЦІЇ

Як відомо, **клубочкова фільтрація** залежить від:

- кількості функціонуючих нефронів;
- стану ниркової перфузії;
- фільтраційного тиску.

Загалом за добу фільтрується приблизно 180 літрів рідини (первинна сеча).

Причини ***зниження*** клубочкової фільтрації:

1. Зниження фільтраційного тиску в клубочкових капілярах:
   - АТ<80 мм рт. ст. (шок, колапс, гіповолемія, ↓ фракції викиду);
   - ↓ ниркової перфузії (гіперкатехоламінемії);
   - ↑ внутрішньониркового тиску (блокада сечових шляхів);
   - ↑ $P_{онк}$ плазми крові за умови її згущення.
2. Зниження кількості функціонуючих нефронів (некроз нирки, множинна мієлома, гострий гломерулонефрит, гостра та хронічна ниркова недостатність).
3. Зниження проникності фільтраційного бар‘єру – його потовщення чи реорганізація (амілоїдоз, цукровий діабет, хронічний гломерулонефрит).

Причини ***підвищення*** клубочкової фільтрації:

1. Підвищення фільтраційного тиску в клубочкових капілярах:
   - ↓ $P_{онк}$ плазми крові (голодування, порушення білок-синтетичної функції печінки, тривала протеїнурія);
   - ↓ тонусу гладеньких міоцитів **приносної** артеріоли (↑ кінінів, простогландинів);
   - ↑ тонусу гладеньких міоцитів **виносної** артеріоли (вплив катехоламінів, вазопресину, ангіотензину).

2. Підвищення проникності фільтраційного бар'єру (дія гістаміну, кінінів, протеїназ).

ПОРУШЕННЯ РЕАБСОРБЦІЇ

Канальцева реабсорбція представляє собою транспорт іонів, рідини та інших речовин із первинної сечі до крові:

- активний (із затратою енергії) – білки, амінокислоти, глюкоза, Na^+, Ca^{2+};
- пасивний (за осмотичним градієнтом) – вода, сечовина.

Причини ***зниження*** канальцевої реабсорбції:

1. Пошкодження епітелію канальців:
   - функціональна декомпенсація епітеліоцитів (хронічна ниркова недостатність);
   - незрілість епітеліоцитів після некрозу та регенерації (гостра ниркова недостатність).
2. Дефіцит ферментних систем:
   - генетичні дефекти (спадкові тубулопатії);
   - блокада пермеаз інгібіторами (сполуками важких металів, флоридзином, лікарськими засобами);
3. Дефіцит енергії – гіпоксія (ішемія, венозний стаз).
4. Дефіцит стимулюючих гормонів – вазопресину, альдостерону.
5. «Осмотичний діурез» – ↓ пасивної реабсорбції при ↑ $P_{осм}$ первинної сечі (глюкозурія).

Причини ***збільшення*** канальцевої реабсорбції – надлишок стимулюючих гормонів:

- ↑ вазопресину (нецукровий діабет);
- ↑ альдостерону (синдром Конна).

ПОРУШЕННЯ СЕКРЕЦІЇ

Канальцева секреція представляє собою транспорт іонів і інших речовин із клітин епітелію канальців до сечі. Цей транспорт є активним (із затратою енергії) і забезпечує секрецію NH_3, K^+, H^+, сечової кислоти, лікарських засобів – у вторинній сечі з'являються речовини, яких не було в первинній.

Причини ***зниження*** канальцевої секреції – аналогічні причинам зниження реабсорбції, за винятком «осмотичного діурезу». Приклади:

- ↓ секреції сечової кислоти при подагрі;
- ↓ секреції K^+ при канальцевій гіперкаліємії;
- ↓ секреції H^+ при канальцевому ацидозі.

Причини ***збільшення*** канальцевої секреції – гіперальдостеронізм, генні дефекти. Приклади:

- ↑ секреції цистину при цистинурії;
- ↑ секреції K^+ при канальцевій гіпокаліємії;
- ↑ секреції H^+ при канальцевому алкалозі.

ПОРУШЕННЯ ПЕРФУЗІЇ НИРОК

Відомо, що інтенсивність кровообігу нирок перевершує усі інші органи та складає приблизно 1,3 літри щохвилини у нормі. Можливі зміни:

- **Підвищення** кровообігу нирок реалізується через мозкову речовину (централізація кровообігу, еректильна стадія шоку) і призводить до:
  - подальшого зниження кровообігу у корковій речовині, скиданню крові через юкстагломерулярні шунти;
  - спочатку поліурії, згодом – олігурії.
- **Зменшення** кровообігу призводить до гіпоксії нефронів і енергетичного дефіциту. Це призводить до зниження інтенсивності процесів фільтрації, реабсорбції та секреції, але водночас активуються юкстамедулярні клітини та збільшується продукція еритропоетину та реніну.

РОЗЛАДИ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ НИРОК

ПОРУШЕННЯ ВОДНОГО БАЛАНСУ

Недостатнє виведення води:

- *Причини:* зниження клубочкової фільтрації або інтенсифікація канальцевої реабсорбції (підвищення секреції альдостерону чи вазопресину)

- *Наслідки:* олігурія, анурія, гіпергідратація.

Надмірне виведення води:

- *Причини:* інтенсифікація клубочкової фільтрації (при підвищенні гідростатичного тиску в гломерулярних капілярах, помірній гіперкатехоламінемії, активації симпатоадреналової системи, при зниженні онкотичного тиску крові, збільшеній секреції передсердного натрійуретичного пептиду) або зниження канальцевої реабсорбції (при гіпоальдостеронізмі, прийомі діуретиків, зниженні секреції вазопресину).

- *Наслідки:* гіпогідратація (у залежності від втрати іонів – ізо-, гіпо- чи гіперсмотична).

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ НАТРІЮ

Недостатнє виведення натрію:

- *Причини* – гіперальдостеронизм, серцева недостатність, печінкова недостатність, гломерулонефрити та деякі інші хвороби нирок.

- *Наслідки:* підвищення концентрації натрію в крові призводить до практично пропорційної затримки води внаслідок посилення реабсорбції. Розвивається ізоосмотична гіпергідратація, основним проявом якої є набряки. Крім того, затримка натрію може спричинити артеріальну гіпертензію.

Надлишкове виведення натрію:

- *Причини* – зниження канальцевої реабсорбції на фоні наступних станів:

1. Первинне зниження функціональної активності епітеліоцитів:

- при ХНН, коли вони виснажені;
- при ГНН у поліуричну фазу, коли вони після тубулонекрозу і регенерації ще не досягають достатньої зрілості.

2. Гіпоальдостеронізм:

- гостра недостатність надниркових залоз, хвороба Аддісона;
- застосування препаратів – антагоністів Альдостерону.

3. Блокування ферментних систем натрієвого насоса.

4. Енергетичний дефіцит канальців:

- їхня ішемія, венозний застій;
- дія інгібіторів окисних процесів, роз'єднання окислення та окисного фосфорилювання.

- *Наслідки:* знижується осмолярність плазми, що призводить до зменшення секреції вазопресину та, відповідно, до зниження реабсорбції води з розвитком поліурії. У важких випадках може розвинутись ізоосмотична гіпогідратація, а у деяких випадках виведення натрію перевищує втрату води, що призводить до гіпоосмотичної гіпогідратації.

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ КАЛІЮ

Недостатнє виведення калію:

- *Причини:*

1. Олігоанурія з різким зниженням або повним припиненням клубочкової фільтрації (ГНН та ХНН).

2. Зниження канальцевої секреції калію:

а) гіпоальдостеронізм;

б) зменшення кількості функціонуючих нефронів – ХНН;

в) метаболічний ацидоз.

- *Наслідки:* деполяризація клітинних мембран та нервових і м'язових клітин. Внаслідок цього знижується потенціал спокою, підвищується їх збудливість. Гіперкаліємія спричиняє аритмію, тахікардію, атріовентрикулярну дисоціацію, фібриляцію шлуночків або асистолію. Крім того, можуть спостерігатися парестезії та паралічі, а також діарея внаслідок підвищення тонусу органів ШКТ тощо.

Надлишкове виведення калію:

- *Причини:*

1. Порушення реабсорбції калію (наприклад, у поліуричну стадію ГНН).

2. Підвищення секреції калію:

а) при гіперальдостеронізмі;

б) при алкалозі;

в) при застосуванні канальцевих діуретиків.

- *Наслідки:* гіпокаліємія веде до порушення функцій серцево-судинної системи (брадикардія, серцеві блокади, зниження скорочувальної здатності міокарда, артеріальна гіпотензія). Також уражається ЦНС, розвиваються дисфагія, ригідність кінцівок, слабкість, гіпокінезія шлунку та кишечника (аж до динамічної кишкової непрохідності).

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ КАЛЬЦІЮ ТА ФОСФАТІВ

Нирки беруть участь у регуляції рівню кальцію та вітаміну D. Зниження рівня кальцію в крові призводить до посилення секреції паратгормону та резорбції кісткової тканини. **Гіпокальціємія** супроводжується тетанічними судомами, аритміями, гіпотензією, зниженням серцевого викиду та «ренальною остеопатією».

При хворобах нирок нерідко спостерігається підвищення фосфатів у крові. **Гіперфосфатемія** при хронічній нирковій недостатності обумовлена зниженням клубочкової фільтрації в міру зменшення кількості

функціонуючих нефронів, а також мобілізацією фосфатів при резорбції кісткової тканини під дією паратгормону. **Гіпофосфатемія** може бути обумовлена порушеннями реабсорбції фосфатів, наприклад, при тубулопатіях, а також гіперпаратиреоїдизмі.

Ниркова остеодистрофія – комплекс дистрофічних змін кісткової тканини, що виникає при нирковій патології внаслідок порушень фосфорно-кальцієвого обміну.

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АЗОТУ

Азотемія – підвищений вміст у крові продуктів азотистого обміну (сечовина, креатинін, креатин, сечова кислота, аміак, індол, скатол, крезол). Вона буває:

- ***Продукційна*** – така, що не пов'язана з порушенням функції нирок і спричинена значним посиленням розпаду білків у організмі (опікова хвороба, кахексія, кишкова непрохідність).

- ***Ретенційна*** – зумовлена недостатнім виведення продуктів азотистого обміну з сечею:

а) преренальна – при порушенні перфузії нирок;

б) ренальна – при ураження нирок із порушенням їхньої екскреторної функції;

в) постренальна – при блокаді пасажу сечі.

ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО БАЛАНСУ

Порушення кислотно-лужного балансу при патологіях нирок представлені такими станами:

1. Клубочковий ацидоз – розвивається при зниженні швидкості клубочкової фільтрації, при цьому порушується виведення кислих продуктів метаболізму (уратів, фосфатів, сульфатів).

2. Проксимальний канальцевий ацидоз – розвивається при ураженнях проксимальних канальців внаслідок зниження реабсорбції бікарбонатів та їхнього прискореного виведення.

3. Дистальний канальцевий ацидоз – розвивається при ураженнях дистальних канальцях нефронів внаслідок порушення активної секреції нефроцитами протонів (ацидогенез) та іонів амонію (амоніогенез).

РОЗВИТОК НАБРЯКІВ ПРИ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

Виділяють три ***механізми розвитку набряків*** при хворобах нирок:

- Гідростатичний – характерний для хвороб, що супроводжуються олігурією. Затримка в організмі рідини викликає гіперволемію та підвищення гідростатичного тиску

- Онкотичний – характерний для хвороб, що супроводжуються протеїнурією з розвитком гіпопротеїнемії.

- Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – призводить до ізоосмотичної гіпергідратації.

РОЗВИТОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

Виділяють три ***механізми розвитку АГ*** при хворобах нирок:

- **Гіперволемічний** – внаслідок затримки рідини в позаклітинному секторі при зниження швидкості клубочкового кровотоку за рахунок збільшення ОЦК і серцевого викиду.
- **Реноваскулярний** – активується у разі зниження кровопостачання нирки. При цьому юкстагломерулярний апарат секретує підвищену кількість реніну, що призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Підвищений ангіотензин-II підвищує тонус резистивних судин і продукцію альдостерону. Збільшується периферичний опір судин, а також відбувається затримка ізоосмотичної рідини з розвитком гіперволемії та підвищенням серцевого викиду.

- **Ренопаренхіматозний –** розвивається при дифузному ураженні ниркової паренхіми і пов'язаний із порушенням секреції нирками периферичних вазодилататорів, що зумовлює підвищення периферичного опору судин.

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

Хвороби нирок можуть супроводжуватися:

- ***анемією*** (внаслідок зниження продукції еритропоетинів при дифузних ураженнях ниркової тканини, гемолізу під впливом уремічних токсинів, а також гематурії при ураженнях клубочкової мембрани);

- ***порушеннями гемостазу*** (з одного боку – через втрату факторів згортання з сечею при нефротичному синдромі, дію уремічних токсинів, а з іншого боку – через зниження продукції ниркою активатора урокінази, антитромбіну III тощо).

СИНДРОМИ УРАЖЕННЯ НИРОК

У нефрології найбільш поширеними синдромами є сечовий синдром, нефротичний синдром, нефритичний синдром, а також синдроми артеріальної гіпертензії (розглянутий вище) та гострої і хронічної ниркової недостатності (розглянуті нижче).

СЕЧОВИЙ СИНДРОМ. СЕМІОТИКА ЗМІН СЕЧІ

Сечовий синдром – це лабораторний синдром змін в аналізах сечі у вигляді протеїнурії (не більше 3,5 г/добу), яка може супроводжуватися мікрогематурією та циліндрурією.

Раніше сечовий синдром розглядали більш широко (як наявність будь-яких змін у аналізі сечі). Семіотика кількісних і якісних змін сечі представлена розладами таких показників:

Макроскопічне дослідження сечі:

1. Кількість сечі (має значення при визначенні добового діурезу під час проведення функціональних проб нирок). Можливі відхилення:

- **Анурія** – відсутність сечі в сечовому міхурі або зниження діурезу менше 100 мл/добу:

  - ***фізіологічна*** – може спостерігатися в новонароджених в перші дні життя;

  - ***патологічна*** – представлена такими варіантами:

  а) *ренальна* – зазвичай є наслідком порушення перфузії нирок (шок, крововтрата, артеріальна гіпотонія, стискання судин пухлиною тощо);

  б) *ренальна* – може розвиватися при гострому гломерулонефриті, гострій нирковій недостатності, термінальній стадії хронічної ниркової недостатності, інфаркті нирок, синдромі тривалого роздавлювання, отруєнні сулемою чи миш'яком;

  в) *постренальна* – може розвиватися при механічній перешкоді у верхніх сечових шляхах (конкрементами, згустками крові, пухлинами, або при помилковому накладанні лігатури);

  г) *рефлекторна* – є наслідком впливу компрометованої нирки на здорову.

  NB! Важливо не плутати анурію з **ішурією** – це стан, за якого людина не здатна вивільнити *реально наявну* в сечовому міхурі сечу (при наявності механічної перешкоди, комі або ураженні спинного мозку), але вона може бути вивільнена за допомогою сечового катетера. Іншим терміном – **дизурія** – визначають біль при сечовипусканні.

- **Олігурія** – зниження діурезу менше 500 мл/добу:

  - ***фізіологічна*** – при обмеженому питному режимі та посиленому потовиділенні в умовах спеки чи фізичного навантаження;

  - ***патологічна*** – при опіковому та гемотрансфузійному шоках, після крововтрати, при гарячці, серцево-судинної недостатності, проносах, рвоті, набряках, асциті, облітерації сечоводів, при отруєнні сулемою чи миш'яком, гострій нирковій недостатності, гострому гломерулонефриті.

- **Поліурія** – збільшення діурезу більше 2000 мл/добу:

- ***фізіологічна*** – при вживанні великої кількості кавунів, винограду, рясному питті;

- ***патологічна*** – при хронічному пієлонефриті (у початковому періоді), цукровому та нецукровому діабеті, первинному гіперальдостеронізмі, поліуричній стадії гострої ниркової недостатності, розсмоктуванні випітних рідин і набряків, після нападу епілепсії.

NB! При поліурії можливі три варіанти діурезу:

а) *водний* – виділення гіпоосмічної сечі внаслідок зниження реабсорбції води (при надмірному вживанні рідини, цукровому діабеті);

б) *осмотичний* – внаслідок зниження осмотичного градієнта між фільтратом у канальцях та нирковим інтерстицієм за рахунок збільшення осмотичності первинної сечі (через збільшення надходження до неї нереабсорбованих осмотично активних речовин – глюкоза, сечовина, манніт, моно- та дисахарди);

в) *гіпертензивний* – внаслідок зниження осмотичного градієнта між фільтратом у канальцях та нирковим інтерстицієм за рахунок зниження осмотичного тиску в інтерстиції (при артеріальній гіпертензії, коли внаслідок прискорення кровотоку в судинах мозкового шару нирок відбувається посилене виведення осмотично активних електролітів (натрію, хлору, сечовини) з інтерстицію нирки, що також призводить до зниження реабсорбції в ділянці петлі Генле).

- **Ніктурія** – переважання нічного діурезу над денним або їхня тотожність (у нормі денний діурез складає 2/3 добового діурезу). Свідчить про зниження функціональних можливостей нирок, а в поєднанні з олігурією є характерною для серцевої недостатності.
- **Ізурія** – приблизно однакова кількість сечі в різних порціях сечі за добу. Свідчить про зниження здатності нирок адаптуватися до зміни умов.
- **Полакіурія** – збільшення кількості актів сечовипускання за добу за умови нормального або зменшеного добового діурезу.
- **Странгурія** – болісне сечовипускання невеликими порціями.

- **Опсоурія** – виділення великої кількості сечі через добу і більше після попереднього прийому великої кількості рідини.
- **Нетримання сеч**і – це неконтрольоване пацієнтом мимовільне виділення сечі, що виникає без позивів до нього (нетримання під час сну називається ***енурезом***).
- **Позитивний діурез** – переважання діурезу над кількістю випитої рідини.
- **Негативний діурез** – виділення з сечею менше 75% випитої рідини.

2. Колір сечі (у нормі від солом'яно-жовтого до янтарно-жовтого за рахунок урохромів і інших речовин). Можливі **відхилення кольору** сечі:

- ***фізіологічні*** – більш концентрований колір після фізичного навантаження з втратою рідини, менш концентрований колір після рясного вживання води, а також різні варіанти кольору (червоний, коричневий, бурий, зеленувато-жовтий тощо) при вживанні деяких продуктів харчування та ліків;

- ***патологічні*** – колір пива (при деяких жовтяницях), темно-коричневий або чорний (при гемолітичних анеміях, алкаптонурії, дії деяких отрут), червоний виду ***м'ясних помиїв*** (при ниркових коліках, травмах, інфаркті нирки, гострих гломерулонефритах), молочно-білий (при ліпурії, ***піурії***), безбарвна сеча (при нецукровому діабеті).

3. Прозорість сечі (у нормі відразу після сечовипускання прозора, згодом стає каламутною). **Збільшення каламутності** характерно для наявності гною, бактерії, клітин, жиру, слизу.

4. Відносна щільність (питома вага) сечі (у нормі становить 1010-1020 для ранкової порції, змінюється протягом доби). Можливі відхилення свідчать про порушення концентраційної функції нирок:

- **гіпостенурія** – виділення сечі з низькою відносною щільністю (при нецукровому діабеті, аліментарній дистрофії, розсмоктуванні набряків і випітних рідин) – її поєднання з олігурією свідчить про ураження клубочків і канальців нефронів, а із поліурією – лише про ураження канальців нефронів;

- **гіперстенурія** – виділення сечі з великою відносною щільністю (при цукровому діабеті, гострому гломерулонефриті, нефротичному синдромі, діареї, утворенні набряків);

- **ізостенурія** – відсутність значущих коливань відносної щільності сечі протягом доби (при нирковій недостатності).

5. pH-реакція сечі (у нормі сеча нейтральна або слабокисла). Можливі **відхилення**:

- ***фізіологічні***: *лужна* реакція – при вживанні в їжу овочів, харчової соди, чорного хліба, лужних мінеральних вод, а також хибний результат аналізу при тривалому зберіганні сечі, *кисла* реакція – при голодуванні, при вживанні м'яса, жирів, білого хліба, при посиленому фізичному навантажені, а також у новонароджених дітей;

- ***патологічні***: *лужна* реакція – при інфекціях сечових шляхів, розпаді пухлин, гематурії, після блювання та проносів і розсмоктування набряків і випітних рідин, *кисла* реакція – при гарячці, гострій і хронічній нирковій недостатності, туберкульозі нирок, гломерулонефритах, ацидозі, голодуванні.

6. Запах сечі (у нормі свіжа сеча має нерізкий характерний запах, згодом при контакті з повітрям з'являється аміачний запах). **Більш різкий запах** у свіжій порції спостерігається при запаленнях слизової оболонки сечовивідних шляхів (цистит, пієліт, пієлонефрит), також для деяких екстранефральних хвороб є характерними **специфічні запахи** сечі (наприклад, при хворобі кленового сиропу або при цукровому діабеті).

Мікроскопічне дослідження сечі:

1. Наявність еритроцитів у сечі (у нормі їх немає в сечі). Еритроцити можуть потрапляти до сечі при пошкодженні клубочкового фільтру або домішуватися в сечовивідних шляхах – це **гематурія**. Якщо вона виявляється лише мікроскопічно – то йдеться про ***мікрогематурію (еритроцитурію)***, а

якщо вона виявляється навіть макроскопічно – то йдеться про ***макрогематурію***. За характером виділяють ініціальну (на початку акту сечовипускання), термінальну (наприкінці акту сечовипускання) та тотальну гематурію.

Гематурія спостерігається при гострому та хронічному гломерулонефриті, циститі, хронічній нирковій недостатності, травмах сечового міхура та нирок, при сечо-кам'яній хворобі, пухлинах, туберкульозі нирок та сечових шляхів, прийомі деяких ліків (великі дози антикоагулянтів, сульфаніламідів тощо), коагулопатіях, деяких інфекціях і системних хворобах.

Розрізнити джерело еритроцитів можна завдяки оцінці протеїнурії. Якщо вона значна – імовірне гломерулярне походження гематурії, якщо ні – імовірне походження гематурії з сечовивідних шляхів.

Окремо виділяють **гемоглобінурію** – виділення з сечею вільного гемоглобіну. Такий стан є характерним для гемоглобінопатій, хвороби Маркіафави-Мікелі (*практичне заняття №16*).

2. Наявність лейкоцитів у сечі. Лейкоцити в сечі здорової людини представлені в основному у вигляді нейтрофілів і містяться в невеликій кількості (до 6-8 у полі зору).

Збільшення числа лейкоцитів у сечі – **лейкоцитурія** – свідчить про запальні процеси в нирках або сечовивідних шляхах (уретрити, простатити, цистити, пієлонефрити, туберкульоз нирок, пухлини з розпадом тощо), вона є переважно ***нейтрофільною*** при пієлонефриті, а ***лімфоцитною*** – при гломерулонефриті.

3. Наявність епітеліальних клітин у сечі:

- плоский епітелій – у невеликій кількості може бути в нормі, а також спостерігається при взятті сечі без попереднього туалету статевих органів чи при супутньому гінекологічному захворюванні в жінок;

- **перехідний** епітелій – у невеликій кількості може бути в нормі, а також спостерігається при запаленні уретри в чоловіків, при циститі, пієліті, пієлонефриті;

- **нирковий** епітелій – у нормі в сечі не міститься, з'являється при гломерулонефритах, ліпоїдному нефрозі, амілоїдозі нирки, отруєннях.

4. Наявність циліндрів у сечі. Циліндри – це білкові або клітинні утворення канальцевого походження, що мають цілиндричну форму. Вони можуть бути гіалінові, зернисті, воскоподібні, епітеліальні, еритроцитарні, гемоглобінові та лейкоцитарні тощо. **Циліндруія** буває:

- ***фізіологічна*** – може спостерігатися після купання в холодній воді, інтенсивного фізичного навантаження, при роботі в гарячих цехах і в умовах спеки (при дегідратації в здорових людей відзначаються гіалінові циліндри).

- ***патологічна*** – спостерігається при нефротичному синдромі, гломерулонефритах, нефропатії вагітних, пієлонефриті, туберкульозі нирок, новоутвореннях нирок, при отруєнні сулемою та важкими металами тощо.

5. Наявність бактерій у сечі (бактеріологічне дослідження). **Бактеріурією** вважається виділення цих мікробів із сечею в кількості, що перевищує 100 000 на 1 мл.

6. Наявність інших домішок у сечі. При патологіях у сечі можуть з'являтися такі **компоненти осаду**, як кристали сечової кислоти, аморфні урати, оксалати, трипельфосфати, кислий сечокислий амоній, кристали цистину, лейцину та тирозину, кристали холестерину та жирних кислот, хілурія, а також яйця чи сколекси паразитів.

Біохімічне дослідження сечі:

1. Наявність білку в сечі (у нормі відсутній або присутній у слідовій кількості). **Протеїнурія** – це наявність у сечі білку в кількості більше 50 мг/добу. Вона буває:

- ***функціональна***:

- *маршова* (робоча, протеїнурія напруги) – при великих фізичних навантаженнях у спортсменів, солдатів;
- *ортостатична* (постуральна) – поява білка в сечі у молодих осіб після ходьби або при тривалому стоянні (частіше в осіб астенічної статури з лордозом в ділянці нирок);
- *аліментарна* – після вживання їжі, багатої на білок;
- *пальпаторна* – після тривалої пальпації живота;
- *центрогенна* – при струсі мозку, епілепсії;
- *емоційна* – під час або після стресу;
- *гарячкова* – при гарячці або лихоманкоподібних станах;
- *застійна* – при уповільненні ниркового кровотоку на фоні серцевої недостатності;

- ***органічна:***

- *ниркова*:

а) клубочкова – пов'язана з пошкодженням структурних елементів клубочкового фільтру або втратою ним негативного заряду (при гломерулонефритах, амілоїдозі, гіпертонічній хворобі, тромбозі ниркових вен тощо), така протеїнурія може бути ***селективною*** (коли втрачаються лише низькомолекулярні білки) та ***неселективною*** (коли пошкодження гломерул досягає такого ступеня, що втрачаються білки будь-якої молекулярної маси);

б) канальцева – пов'язана з нездатністю проксимальних канальців реабсорбувати плазмові низькомолекулярні білки, що профільтрувалися в клубочках (при тубулоінтерстиційних хворобах нирок);

- *позаниркова*:

а) преренальна – при підвищеному утворенні плазмових низькомолекулярних білків (легких ланцюгів імуноглобулінів, гемоглобіну, міоглобіну й інших, які фільтруються нормальними клубочками у кількості, що перевищує здатність канальців до реабсорбції);

б) постренальна – при підвищеній секреції сечовивідних шляхів та допоміжних залоз;

в) хибна – при розпаді спермій при тривалому стоянні сечі.

2. Наявність цукру в сечі. Сеча здорової людини містить лише слідову кількість глюкози. Поява глюкози в більш значній кількості – **глюкозурія** – може бути при хворобах нирок або внаслідок значної гіперглікемії (*«нирковий поріг» глюкози* зазвичай складає 10 ммоль/л). Глюкозурія може бути:

- ***фізіологічною*** – при надмірному вживанні вуглеводів і кофеїну, стресах, прийомі стероїдних гормонів;

- ***патологічною*** – при цукровому діабеті, «ренальному діабеті», захворюваннях печінки, гіпертиреозі, синдромі Іценко-Кушинга, феохромоцитомі, інсульті, менінгіті, амілоїдозі, деяких гломерулонефритах.

3. Наявність кетонових тіл у сечі. Зазвичай у сечі кетонові тіла (ацетон, ацетооцтова кислота, β-оксимасляна кислота) не зустрічаються, а їхня наявність в сечі іменується **кетонурією**. Найчастіше вона є наслідком підвищеного утворення кетонових тіл (з білків та жирів) або порушення їхнього розпаду. Кетонурія буває:

- ***фізіологічною*** – у дітей за умов безвуглеводної дієти;

- ***патологічною*** – при цукровому діабеті, гарячці, неприборканій блювоті чи проносі, тиретоксикозі, голодуванні, еклампсії, тривалому введенні надлишку інсуліну, субарахноїдальних крововиливах, черепно-мозкових травмах тощо.

4. *Наявність пігментів* у сечі. **Білірубінурія** й **уробілінурія** не характерні для норми та вказують на патології з боку печінки або інших органів (*практичне заняття №23*).

НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ

Нефротичний синдром – це клініко-лабораторний синдром, що характеризується протеїнурією (більше 3,5 г/добу), гіпопротеїнемією (за рахунок гіпоальбумінемії), гіпер- α_2-глобулінемією, гіперліпідемією та генералізованими набряками. Він буває:

- *первинний* – при первинних хворобах нирок (гломерулонефрити, гломерулосклероз, ліпоїдний нефроз тощо);

- *вторинний* – при системних хворобах, за яких нирки є органом-мішенню (цукровий діабет, амілоїдоз, злоякісні пухлини, колагенози, сироваткова хвороба, інтоксикації, деякі інфекції).

У основі розвитку нефротичного синдрому лежить підвищена проникність базальної мембрани капілярів клубочків для білків (переважно – альбумінів). Саме це пояснює не лише масивну протеїнурію та пов'язану з нею гіпопротеїнемію, а й диспротеїнемію, у сечі знаходять циліндри. У подальшому це може супроводжуватися втратою факторів антиінфекційної резистентності (компоненти системи комплементу, антитіла), компонентів систем згортання, протизгортання та фібринолітичної систем.

Зниження колоїдно-осмотичного тиску призводить до виходу рідини з судин у міжклітинний простір та серозні порожнини тіла та розвитком гіповолемії, що, у свою чергу, викликає посилення продукції альдостерону через активацію РААС – знижується екскреція натрію та збільшується його концентрація в крові. Зазначений вторинний гіперальдостеронізму призводить до зниження добового діурезу.

Водночас розвивається гіперліпідемія за рахунок підвищення вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ за нормального рівня ЛПВЩ, у плазмі крові підвищується

вміст холестерину та триацилгліцеролів, що підвищує атерогенність і призводить до розвитку атеросклерозу.

НЕФРИТИЧНИЙ СИНДРОМ

Нефритичний синдром – це поєднання протеїнурії (у межах сечового синдрому), мікро- або макрогематурії, циліндрурії з можливим порушенням азотвидільної функції нирок і екстраренальними ознаками хвороб (набряки, артеріальна гіпертензія тощо).

Цей синдром перебігає на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту, IgA-нефропатії, гострого тубулоінтерстиційного нефриту та вторинних уражень нирок (при системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, системних васкулітах, бактеріальному ендокардиті).

Нефритичний синдром розвивається раптово, бурхливо, але може зазнавати швидкого зворотного розвитку.

НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Ниркова недостатність – синдром порушення всіх функцій нирок, що призводить до розладу водного, електролітного, азотистого та інших видів обміну.

ГОСТРА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Гостра ниркова недостатність (ГНН) – переважно оборотне порушення гомеостатичної функції нирок, що швидко розвивається та супроводжується азотемією та важкими водно-електролітними розладами. За походженням поділяється на такі типи:

- ***Преренальна (гемодинамічна)*** – зумовлена порушенням ниркової гемодинаміки. У основі лежить зменшення ниркового кровообігу з шунтуванням, що веде до ішемії коркового шару нирки та зниження

швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Це відбувається за станів, що супроводжуються зниженням серцевого викиду, гострою судинною недостатністю або гіповолемією:

- травматичний шок, реперфузійний синдром, турнікетний шок;
- електротравми, опіки й обмороження;
- крововотрати;
- анафілактичний шок, гемотрансфузійний шок;
- перитоніт, гострий панкреатит, гострий холецистит;
- важкі інфекційні хвороби, септичний шок;
- акушерські ускладнення;
- кардіогенний шок;
- масивний гемоліз, ДВЗ-синдром;
- значна дегідратація

NB! При погіршенні ниркової ішемії преренальна гостра ниркова недостатність може перейти до ренальної за рахунок ішемічного некрозу епітелію ниркових звивистих канальців.

- ***Ренальна (паренхіматозна)*** – зумовлена пошкодженням ниркової паренхіми:

  - гострий канальцевий некроз – ішемічний (внаслідок ускладнення шоку, коми та дегідратації) або нефротоксичний (внаслідок прямої токсичної дії хімічних сполук, у тому числі деяких ліків – аміноглікозиди, промислові нефротоксини, органічні розчинники тощо);
  - запалення ниркової паренхіми чи інтерстицію (гломерулонефрити, інтерстиційні нефрити).

- ***Постренальна (обструктивна)*** – зумовлена гострим порушенням відтоку сечі з нирок внаслідок гострої обструкції (оклюзії) сечових шляхів. У основі розвитку лежить аферентна ниркова вазоконстрикція, що розвивається у відповідь на різке підвищення внутрішньоканальцевого тиску з викидом ангіотензину II та тромбоксану A_2. Можливі причини:

  - сечокам'яна хвороба;

- заочеревинні пухлини;
- ретроперитонеальний фіброз.

Основний ***патогенетичний механізм*** розвитку ГНН полягає в перебудові ниркового кровотоку, що призводить до порушення кровопостачання ниркових канальців та їх ішемічне та/або токсичне пошкодження. Слідом за ішемічним та/або токсичним некрозом епітелію звивистих канальців розвивається витік гломерулярного фільтрату в інтерстицій через пошкоджені канальці, які блокуються клітинним детритом. Інтерстиціальний набряк посилює ішемію нирки та сприяє подальшому зниженню клубочкової фільтрації.

У розвитку ГНН виділяють ***чотири стадії***:

1. *Початкова.*

2. *Оліго-* або *анурічна* – характеризується найбільш інтенсивними змінами (гипоосмолярна гіперволемія аж до «водного отруєння» організму, відносна гіпонатріємія, гіперкаліємія, азотемія, ацидоз).

3. *Поліурічна.*

4. *Одужання.*

ХРОНІЧНА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) – зумовлений значним зменшенням кількості та функції нефронів, що призводить до порушення екскреторної та інкреторної функції нирок, розладу всіх видів обміну речовин, кислотно-лужної рівноваги та діяльності різних органів і систем організму. Можливі ***причини*** її розвитку:

- ураження клубочків, канальців, інтерстиції нирок (тривалий перебіг гломерулонефриту, хронічного пієлонефриту, амілоїдозу, туберкульозу нирок);

- парапротеїнемічні гемобластози (множинна мієлома);

- системні захворювання (системний червоний вовчак, системна склеродермія, ревматоїдний артрит, вузликовий поліартеріїт, дерматоміозит, геморагічний васкуліт);

- обструкції верхніх (конкременти, пухлини) та нижніх (аденома і рак передміхурової залози, стриктури уретри, аномалії шийки сечового міхура та сечовипускального каналу) сечовивідних шляхів з приєднанням хронічного пієлонефриту;

- хвороби серця та судин (гіпертонічна хвороба, вторинні артеріальні гіпертензії, стеноз ниркових артерій);

- ендокринні та метаболічні хвороби (цукровий діабет, подагра, гіперпаратиреоз);

- вроджені захворювання нирок (полікістоз, гіпоплазія, синдром Альпорта).

Патогенез ХНН зумовлений зменшенням кількості функціонуючих нефронів і клубочкової фільтрації, розвитком фібропластичних процесів, які супроводжуються заміщенням нефронів сполучною тканиною та збільшенням навантаження на функціонуючі нефрони. Водночас це призводить до:

- затримки продуктів азотистого обміну в кровотоці (сечової кислоти, креатиніну, амінокислот, гуанітидину, сульфатів, фосфатів, фенолів), що сприяє розвитку уражень ЦНС;
- порушення водно-електролітного обміну (у тому числі гіперкаліємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія);
- порушення кислотно-лужного стану (декомпенсований метаболічний ацидоз);
- активації пресорної функції нирок із розвитком вторинної артеріальної гіпертензії;
- порушення кровотворної функції нирок (анемія);

- гіперкатехоламінемії, гіперглікемії;
- ураження інших органів і систем.

За важкістю перебігу розрізняють ***ступені*** ХНН (0, I, II, III, IV) відповідно до *швидкості клубочкової фільтрації* та *рівня креатиніну крові*.

Клінічна маніфестація ХНН починається при зниженні кількості нефронів до 30% від норми. У розвитку ХНН виділяють ***чотири стадії***:

1. Початкова.

2. *Рання поліурічна.* Зростання добового діурезу на початку розвитку ХНН пов'язано з тим, що зменшення кількості функціонуючих нефронів призводить до зниження осмолярності ниркового інтерстицію. Поліурія носить ніктурічний, гіпостенурічний та ізостенурічний характер

3. *Пізня олігурічна.* Прогресуюче зменшення кількості функціонуючих нефронів призводить до вираженого зниження клубочкової фільтрації. На певному етапі обсяг первинного фільтрату стає настільки низьким, що поліурія змінюється олігурією, незважаючи на втрату концентраційної функції.

4. *Термінальна.* Внаслідок триваючого зниження клубочкової фільтрації посилюється затримка в організмі продуктів азотистого обміну: характерним є розвиток **уремії** – аутоінтоксикації організму продуктами метаболізму, «уремічними токсинами» й екзогенними сполуками, що в нормі виводяться нирками. Йдеться про надлишок амонійних сполук (аміак і його похідні), продукти метаболізму ароматичних амінокислот (феноли, індоли), сечовину та продукти її обміну, гуанідин, аліфатичні аміни, паратгормон тощо. Це посилює ацидоз і пошкодження клітинних мембран, а також призводить до іонного дисбалансу, розладів електрогенезу в збудливих тканинах. Найбільш тяжкою формою уремії є ***уремічна кома*** – повна втрата свідомості (що можуть чергуватися з епізодами психомоторного збудження та галюцинаціями) та

рефлексів із пригніченням життєво важливих функцій. Характерним є дихання Кусмауля.

ДЕТОКСИКАЦІЯ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Основою патогенетичної терапії важкої ниркової недостатності є **методи екстракорпоральної та інтракорпоральної детоксикації** організму, серед яких:

- *екстракорпоральний гемодіаліз* – метод корекції водно-електролітної та кислотно-лужної рівноваги та виведення різних токсичних метаболітів з організму, заснований на діалізі та ультрафільтрації крові спеціальним апаратом шляхом селективної дифузії речовин через напівпроникну мембрану, яка з одного боку омивається кров'ю, а з іншого боку – діалізним розчином;

- *постійна вено-венозна гемофільтрація та постійний вено-венозний гемодіаліз* – методи, за яких рідина та розчинені в крові речовини видаляються з невеликою контрольованою швидкістю;

- *гемосорбція* – метод детоксикації шляхом контакту крові з сорбентом поза організмом;

- *перитонеальний діаліз* – метод детоксикації, при якому в черевну порожнину вводиться катетер, через який надходить та видаляється діалізний розчин, а роль напівпроникної мембрани виконує очеревина;

- *лімфодіаліз* – метод детоксикації організму шляхом діалізу лімфи, що отримується зовнішнім дренуванням грудної протоки;

- *лімфосорбція* – метод детоксикації, за якого сорбенти очищають лімфу, дреновану з грудної лімфатичної протоки з подальшим вливанням її після очищення.

- *плазмаферез* – метод детоксикації організму, заснований на видаленні плазми крові з організму (зі збереженням формених елементів крові) та заміщенні плазми кровозамінними рідинами або свіжою донорською плазмою.

ДЕЯКІ ХВОРОБИ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА

Сечокам'яна хвороба (уролітіаз) – це захворювання обміну речовин із проявами в сечовій системі, що характеризується утворенням конкрементів у сечових шляхах внаслідок порушення фізико-хімічних властивостей сечі під впливом ендогенних та екзогенних факторів. При цьому конкременти можуть локалізуватися в будь-яких відділах сечових шляхів (вид ниркових мисок до зовнішнього отвору уретри), але найчастіше – у нирках, сечоводах і сечовому міхурі.

Етіологія сечокам'яної хвороби представлена причинами:

а) *екзогенними* – місце проживання та склад питної води, особливості харчування, побутові та виробничі умови, гіподинамія;

б) *ендогенними*:

- загальними – гіперкальціємія, авітамінози А та D, передозування вітаміну D, тривала іммобілізація при переломах великих кісток, септичні інтоксикації, дія деяких ліків,

- місцевими – вроджені ензимопатії, хвороби сечових шляхів із порушеннями уродинаміки (звуження мисково-сечовідного сегменту та сечоводу, нефроптоз, аномалії нирок та сечових шляхів, міхурово-сечовідний рефлюкс, інфекція сечовивідних шляхів, тривале перебування дренажів у сечових шляхах).

Патогенез камнеутворення розглядають з позиції двох теорій:

- *кристалізаційна* – пояснює початок утворення камню через процес кристалізації солей, після чого до складу конкременту включаються згодом і органічні компоненти (клітинний детрит, колаген, фібрин тощо);

- *колоїдна* – передбачає початок утворення конкрементів з формування органічної матриці, навколо якої згодом кристалізуються солі.

У цілому процес каменеутворення починається з *порушення колоїдно-кристалоїдних взаємин* у сечі. У таких умовах відбувається кристалізація важкорозчинних речовин, які у нормі перебували в стані термодинамічної рівноваги. Проникнення в сечу глікопротеїдів і білків із сироватки крові різко порушує колоїдно-кристалоїдну рівновагу і сприяє формуванню центрів каменеутворення, якими можуть бути кристали солей, що випали в осад, або білково-глікопротеїдні субстанції (відповідно до зазначених теорій).

Отже, при сечокам'яній хворобі відбувається ***поєднання таких факторів***:

1. Надмірна концентрація розчинених речовин (перевищує їх розчинність у сечі).

2. Дисбаланс факторів, що в нормі перешкоджають кристалізації в сечі.

3. Епітеліальні аномалії, які сприяють прикріпленню та подальшому зростанню цих кристалів до каменю.

Конкременти класифікують таким чином:

- За походженням:

- *метаболічні* – кальцій оксалат, кальцій фосфат, сечова кислота;
- *інфекційні* – магній-амонію фосфат, карбонат апатит, урат амонію;
- *генетично зумовлені* – цистин, 2,8-дігідроксіаденін, ксантин;
- *викликані прийомом ліків* (алопуринол, цефтріаксон, фторхінолони, тріамтерен, індинавір тощо);
- ідиопатичні.

- За хімічним складом:

- *кристалічні неорганічні*:

а) при pH сечі 6,5 – кальцій оксалат (вевелліт, ведделліт);

б) при pH сечі 6,0 – кальцій фосфат (гідроксіапатит, витлокіт);

в) при pH сечі 7,0 – амоній магній фосфат (струвіт);

- *кристалічні органічні*:

а) при pH сечі 5,5-6,0 – сечова кислота та її солі (урати), цистин, ксантин;

б) при pH сечі 6,0 – урат амонію;

- *білкові* – при pH сечі 6,0-7,5.

- За розміром:

- *великі* – більше 2 см у максимальному діаметрі;
- *середні* – від 1 до 2 см у максимальному діаметрі;
- *дрібні* – менше 1 см у максимальному діаметрі.

- За рентген-контрастністю:

- *рентген-контрастні* – кальцій оксалат моно- та дигідрат, кальцій фосфат;
- *слабкі рентген-контрастні* – цистин, апатит, амоній магній фосфат;
- *рентген-неконтрастні* – сечова кислота, ксантин, урат амонію.

- За локалізацією:

- верхньої/середньої/нижньої групи *чашок*;
- ниркової *миски*;
- *сечоводу*;
- *сечового міхура*.

Найчастіше сечокам'яна хвороба розвивається в нирках – це **нефролітіаз**. Він характеризується тріадою симптомів: болем, гематурією та відходженням каменю із сечею (патогномонічна ознака). Ще однією ознакою нефролітіазу є ***ниркова коліка*** – гострий біль, що виникає внаслідок раптового порушення відтоку сечі із чашечно-мискової системи нирки.

Для підтвердження діагнозу використовують як лабораторні та фізикальні (симптом Пастернацького), так і інструментальні методи – оглядова й екскреторна урографія (у залежності від типу каменю дозволяє

візуалізувати конкремент або дефект наповнення, що відповідає йому), ультразвукова діагностика, радіонуклідні методи (радіоізотопна ренографія, динамічна та статична сцинтиграфія), хромоцистоскопія тощо.

Найбільш важкою формою сечокам'яної хвороби є **коралоподібний нефролітіаз** – утворення великого конкременту, що заповнює чашечно-мискову систему нирок у вигляді зліпка.

Камені сечового міхура зустрічаються переважно в літніх чоловіків і дітей. Вони можуть мігрувати з верхніх сечових шляхів або утворюватися безпосередньо в сечовому міхурі.

Камені сечівника спостерігаються лише в чоловіків. Вони можуть або формуватися безпосередньо в уретрі (за наявності її звужень, клапанів або дивертикулів), або потрапляти в сечівник із сечових шляхів, розташованих вище.

ГЛОМЕРУЛОПАТІЇ

Гломерулопатіями називають хвороби, пов'язані з пошкодженням клубочків нефронів. Умовно їх можна поділити на:

І. Гломерулонефрити – група імунних двобічних захворювань нирок, що характеризуються первинним ураженням клубочків і подальшим залученням до патологічного процесу інтерстицію з тенденцією до прогресування, переходом у нефросклероз та розвитком ниркової недостатності.

Найчастіше причиною гострого гломерулонефриту є ***β-гемолітичний стрептокок групи А*** (латентний період між інфікуванням і появою симптомів ураження нирок триває від 7 до 21 днів). На фоні інфікування через явища антигенної мімікрії синтезується титр антитіл до базальної мембрани клубочків та імунокомплекси, що спричиняють ушкодження клубочків. Гострий гломерулонефрит поділяють на:

- Проліферативні форми:
  - гострий дифузний проліферативний;
  - швидкопрогресуючий з півмісяцями (екстракапілярний);
  - IgA-нефропатія;
  - мезангіопроліферативний;
  - мезангіокапілярний.
- Непроліферативні форми:
  - мембранозний;
  - хвороба мінімальних змін;
  - фокально-сегментарний гломерулосклероз.

Причини хронічного гломерулонефриту є більш різноманітними та включають:

- інфекційно-імунні (після гострого постстрептококового нефриту);
- при системних хворобах (сироватковій хворобі, геморагічному васкуліті, вузликовому поліартеріїті, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, системній склеродермії);
- на фоні інших хвороб нирок (нефротичного нефриту й інших);
- через прийом ліків, охолодження, дію радіації, травму нирки.

II. Набуті незапальні гломерулопатії

- ***Хвороба накопичення моноклональних імуноглобулінів*** – накопичення моноклональних субодиниць імуноглобулінів у ниркових клубочках у вигляді зернистих включень, що призводить до вузлового гломерулосклерозу.

- ***Нефропатії при системних хворобах*** (при системному червоному вовчаку – *практичне заняття №6*, при цукровому діабеті – *практичне заняття №12* тощо).

III. Спадкові гломерулопатії:

- ***Синдром Альпорта*** – спадкова нефропатія, спричинена порушенням синтезу ланцюгів α-колагену IV типу, що призводить до пошкодження структури базальної мембрани ниркових клубочків.

- ***Хвороба Фабрі*** – тезаурісмоз, спричинений значним зниженням активності або відсутністю ферменту α-галактозидази А та призводить до накопичення глікосфінголіпідів в органах (у тому числі і в нирках).

- ***Нефропатія тонких базальних мембран*** (доброякісна сімейна гематурія) – спадкова гломерулопатія, що характеризується зменшеною товщиною капілярного шару базальної мембрани клубочка.

ТУБУЛОПАТІЇ

Тубулопатії – це хвороби з порушенням канальцевого транспорту органічних речовин і електролітів у нирках. Відповідно до ураженого сегменту канальців їх поділяють на тубулопатії:

- Із ураженням *проксимальних* канальців:

  - первинні – ***синдром Фанконі***, глюкозаміновий діабет, ниркова глюкозурія, фосфат-діабет, аміноацидурія (цистинурія, імуногліцеринурія, хвороба Хартнупа, гліцеринурія);

  - вторинні – синдром Лоу, цистиноз, тирозинемія, галактоземія, глікогенози, спадкова непереносимість фруктози, при отруєнні важкими металами, хвороба Вільсона-Коновалова, первинний гіперпаратиреоїдизм, целіакія, синдром Альпорта.

- Із ураженням *дистальних* канальців і збиральних протоків – тільки первинні (нирковий нецукровий діабет, нирковий тубулярний ацидоз 1 типу, нирковий сольовий діабет).

- Із ураженням *усього канальцевого* апарату – тільки вторинні (при хронічній нирковій недостатності).

ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНІ ХВОРОБИ НИРОК

Пієлонефрит – інфекційно-запальне захворювання нирок з переважним ураженням чашково-лоханкової системи, тубулоінтерстиціальної тканини та подальшим залученням у процес клубочкового апарату.

Найчастіше хворіють жінки через анатомо-фізіологічні особливості сечівника (уретра коротша, розташовується поруч із піхвою і прямою кишкою).

У основі ***етіології*** лежить інфікування ендогенними чи екзогенними мікробами (найчастіше – кишкова паличка, протей, стафілокок, ентерокок, синьогнійна паличка та клебсієла, а також віруси, гриби, мікоплазми). Вони можуть потрапляти до нирки такими шляхами:

- *уриногенним* – зі зворотним струмом сечі (рефлюксом);

- *гематогенним* – із током крові з первинного запального вогнища іншого органу;

- *висхідним* – по стінці сечеоводу до нирки (завдяки здатності деяких мікробів до адгезії та просування вгору по уротелію).

Факторами ризику розвитку пієлонефриту є стреси, перехолодження, гіповітамінози, супутні важкі соматичні патології, цукровий діабет, перенесені ендоскопічні втручання на нирці, а також ***порушення уродинаміки*** верхніх сечових шляхів.

За перебігом пієлонефрит класифікують на *гострий*, *хронічний* і *рецидивуючий*, а за ураженістю нирок – на *однобічний* (зустрічається набагато частіше) та *двобічний*. За морфологічною формою виділяють:

- апостематозний пієлонефрит;

- карбункул нирки;

- абсцес нирки;

- некротичний папіліт.

Тубулоінтерстиційний нефрит – група запальних і метаболічних уражень інтерстиційної тканини нирок. Їх розвиток можуть спричиняти інфекції, токсини, пухлини, імунні та судинні порушення тощо.

Амілоїдоз нирок – ураження інтерстицію нирок (а згодом – і клубочків нефронів) при амілоїдозі (це системне захворювання, у основі якого лежать зміни, що призводять до позаклітинного випадання в тканині амілоїду).

ДЕЯКІ ІНШІ ХВОРОБИ НИРОК

Піонефроз – наслідок гнійно-деструктивного процесу в нирці, внаслідок чого її тканина повністю розплавляється, а сам орган складається з вогнищ гнійного детриту, порожнин, заповнених сечею, і ділянок паренхіми, що розпадаються.

Паранефрит – інфекційно-запальний процес у паранефральній жировій клітковині.

Полікістоз нирок – генетично детерміноване захворювання, що проявляється кістозним переродженням паренхіми нирок.

Пухлини нирок. Розрізняють ***карциноми ниркової паренхіми*** (походять безпосередньо з тканини нирки) та ***пухлини з уротелія*** чашково-мискової системи та сечоводу. Для дітей характерна ***пухлина Вільмса***.

Для злоякісних пухлин нирок характерним є розвиток такого паранеопластичного синдрому, як **синдром Штауффера** – це неметастатичне порушення функції печінки, яке проявляється підвищенням рівня непрямого білірубіну, α_2-глобулінів, γ-глобулінів, лужної фосфатази крові та подовженням протромбінового часу.

24.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про порушення клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції та канальцевої секреції. Причини та наслідки.

2. Порушення гемодинаміки нирок.

3. Розлади водно-електролітного та кислотно-лужного балансу при патології нирок.

4. Етіопатогенез продукційної та ретенційної азотемії. Уремія. Уремічна кома.

5. Механізми розвитку набряків при патології нирок.

6. Механізми розвитку артеріальної гіпертензії при патології нирок.

7. Семіотика якісних і кількісних змін сечі.

8. Патофізіологія сечового, нефротичного та нефритичного синдромів.

9. Етіопатогенез гострої та хронічної ниркової недостатності, їхні стадії.

10. Патофізіологія сечокам'яної хвороби. Теорії камнеутворення. Класифікація конкрементів. Особливості коралоподібних конкрементів.

11. Етіопатогенез і класифікація гломерулопатій (гломерулонефрити, набуті незапальні гломерулопатії, спадкові гломерулопатії).

12. Етіопатогенез і класифікація тубулопатій.

13. Патофізіологія тубулуінтерстиційних хвороб нирок (пієлонефрит, амілоїдоз нирок, тубулоінтерстиційний нефрит).

14. Сутність піонефрозу і паранефриту.

15. Полікістоз нирок – визначення.

16. Особливості пухлин нирок. Синдром Штауффера як паранеопластичний синдром.

17. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Поняття про екстракорпоральний та перитонеальний гемодіаліз, лімфодіаліз та гемосорбцію.

24.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Інфекційно-запальне захворювання нирок з переважним ураженням чашково-лоханкової системи, тубулоінтерстиціальної тканини та подальшим залученням у процес клубочкового апарату.

4. Діурез при збільшенні осмотичного тиску первинної сечі.

7. Паранеопластичний синдром, характерний для злоякісних пухлин нирок (*за автором*).

9. Вроджена або набута дифузна дисфункція проксимальних звивистих ниркових канальців у поєднанні з генералізованою гіпераміноацидурією, глюкозурією, гіперфосфатурією, а також втратою бікарбонату та води із сечею на тлі резистентності до вазопресину (*назва синдрому за автором*).

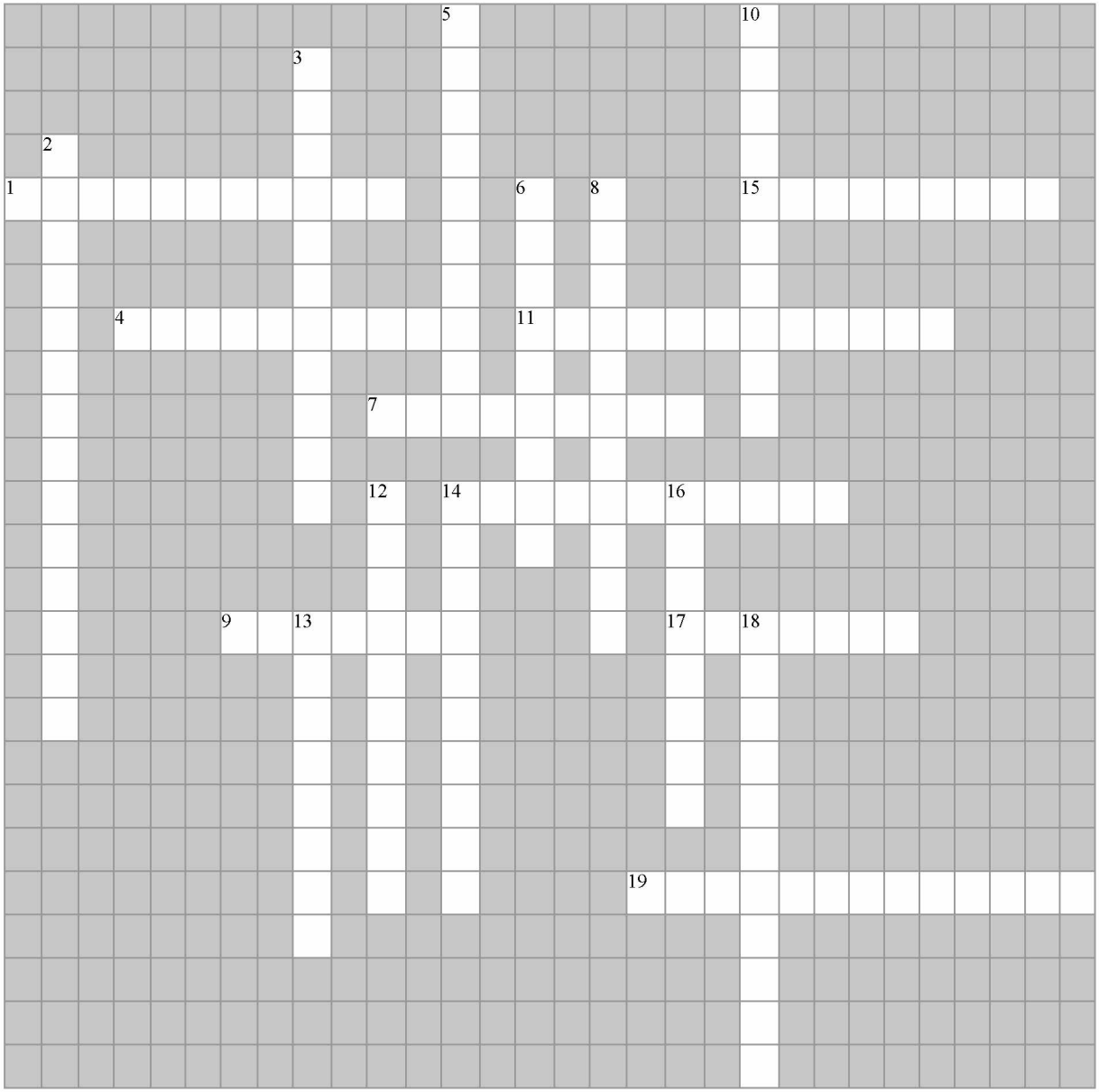
11. Протеїнурія з втратою білків будь-якої молекулярної маси.

14. Азотемія, що спричинена значним посиленням розпаду білків у організмі.

15. Характерна гістологічна ознака швидкопрогесуючого гломерулонефриту.

17. Провідний механізм розвитку гострого гломерулонефриту.

19. Конкременти, що виконують собою чашечно-милкову систему нирок.



За вертикаллю:

2. Еритроцитурія (*синонім*).

3. Синдром, що характеризується протеїнурією (більше 3,5 г/добу), гіпопротеїнемією (за рахунок гіпоальбумінемії), гіпер-α_2-глобулінемією, гіперліпідемією та генералізованими набряками.

5. Азотемія, зумовлена недостатнім виведення продуктів азотистого обміну з сечею.

6. Наслідок гнійно-деструктивного процесу в нирці, внаслідок чого її тканина повністю розплавляється, а сам орган складається з вогнищ гнійного детриту, порожнин, заповнених сечею, і ділянок паренхіми, що розпадаються.

8. Відсутність коливань відносної щільності сечі протягом доби.

10. Мікроорганізм, який найчастіше викликає імунну реакцію, що призводить до розвитку гострого гломерулонефриту.

12. Найпоширеніший метод екстракорпоральної детоксикації при нирковій недостатності.

13. Переважання нічного діурезу над денним або їхня тотожність.

14. Друга стадія хронічної ниркової недостатності.

16. Білкові або клітинні утворення канальцевого походження.

18. Параметр, зміна якого сприяє розвитку пієлонефриту.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Пацієнт 64-х років має гостру серцеву недостатність, артеріальний тиск 80/60 мм рт.ст., добовий діурез – 530 мл, істотно збільшену концентрацію сечовини та креатиніну в крові. Назвіть патогенетичний механізм розвитку азотемії та олігурії:

A. Зменшення об'єму циркулюючої крові

B. Спазм проносних артеріол клубочка

C. Зменшення фільтраційного тиску в нирках

D. Гіпернатріємія

E. Збільшення продукції вазопресину

2. Внаслідок захворювання нирок у пацієнта відзначаються набряки. В аналізах сечі визначається масивна протеїнурія. Який механізм є основним у виникненні набряків у такого пацієнта?

A. Онкотичний тиск плазми крові

B. pH

C. Гематокритний показник

D. Осмотичний тиск

E. Щільність крові

3. У хворого внаслідок отруєння сулемою розвинулась гостра ниркова недостатність, перебіг якої включав 4 стадії: перша – початкова, друга – оліго-,анурії, четверта – одужання. Як називається третя стадія гострої ниркової недостатності?

A. Патохімічна

B. Поліурична

C. Ішемічна

D. Гемодинамічна

E. Метаболічна

4. Введення пацієнту знеболювального перед екстракцією зуба призвело до розвитку анафілактичного шоку, який супроводжувався розвитком олігурії. Який патогенетичний механізм зумовив зменшення діурезу в даній клінічній ситуації?

A. Зниження гідростатичного тиску в капілярах клубочків

B. Підвищення гідростатичного тиску в капсулі Шумлянського-Боумена

C. Пошкодження клубочкового фільтру

D. Збільшення онкотичного тиску крові

E. Зменшення кількості функціонуючих нефронів

5. У хворого після автомобільної травми артеріальний тиск - 70/40 мм рт.ст. Хворий у непритомному стані. За добу виділяє близько 550 мл сечі. Яке порушення функції нирок спостерігається у хворого?

A. Хронічна ниркова недостатність

B. Гострий дифузний гломерулонефрит

C. Тубулопатія

D. Гостра ниркова недостатність

E. Пієлонефрит

6. У 12-річного хлопчика в сечі виявлено високий вміст усіх амінокислот аліфатичного ряду. При цьому відмічена найбільш висока екскреція цистину

та цистеїну. Крім того, УЗД нирок показало наявність каменів у них. Виберіть можливу патологію:

A. Цистинурія

B. Алкаптонурія

C. Цистит

D. Фенілкетонурія

E. Хвороба Хартнупа

7. У хворого на хронічний дифузний гломерулонефрит розвинулася хронічна недостатність нирок. В термінальній стадії ХНН розвивається оліго- та анурія, що спричиняється:

A. Зниженням маси діючих нефронів

B. Ішемією коркової речовини нирок внаслідок спазму судин

C. Зменшенням фільтраційного тиску та фільтрації

D. Збільшенням реабсорбції води в дистальних канальцях

E. Дисемінованим внутрішньосудинним зсіданням крові

8. При диспансерному обстеженні у хворого знайдено цукор в сечі. Який найбільш імовірний механізм виявлених змін, якщо вміст цукру в крові нормальний?

A. Порушення реабсорбції глюкози в канальцях нефрона

B. Порушення фільтрації глюкози в клубочковому відділі нефрона

C. Недостатня продукція інсуліну підшлунковою залозою

D. Інсулінорезистентність рецепторів клітин

E. Гіперпродукція глюкокортикоїдів надниркovими залозами

9. У чоловіка 24 років діагностований гострий дифузний гломерулонефрит. З анамнезу: за 18 днів до прояву хвороби переніс ангіну. Який механізм ураження ниркових клубочків буде спостерігатися у цьому випадку?

A. Імунний

B. –

C. Нефротоксичний

D. Ішемічний

E. Медикаментозний

10. Хворий 55-ти років хворіє на хронічний гломерулонефрит протягом 15-ти років. Які зміни складу крові або сечі найбільш характерно свідчать про обмеження секреторної функції нирок?

A. Гіперазотемія

B. Гіперглікемія

C. Гіпопротеїнемія

D. Протеїнурія

E. Гіпо-, ізостенурія

11. У хворого з масивними опіками розвинулась гостра недостатність нирок, що характеризується значним і швидким зменшенням швидкості клубочкової фільтрації. Який механізм її розвитку?

A. Зменшення ниркового кровотоку

B. Зменшення кількості функціонуючих нефронів

C. Емболія ниркової артерії

D. Збільшення тиску канальцевої рідини

E. Ушкодження клубочкового фільтра

12. В результаті землетрусу чоловік 50-ти років два дні перебував під завалом. Після звільнення з-під завалу рятівниками у нього був встановлений синдром тривалого розчавлення. Виникнення якого ускладнення в подальшому найбільш вірогідне?

A. Гостра серцева недостатність

B. Гостра дихальна недостатність

C. Гостра печінкова недостатність

D. Гостра ниркова недостатність

E. Гостра судинна недостатність

13. У фізично здорових молодих курсантів після важкого фізичного навантаження при одноденному пішому переході на 50 км в сечі виявлено білок, рівень якого в середньому не перевищував 1 г/л. Який різновид протеїнурії мав місце?

A. Аліментарна

B. Маршова

C. Несправжня

D. Дегідратаційна

E. Органічна

14. У хворого, який скаржиться на поліурію і полідипсію, знайдено цукор в сечі. Вміст цукру в плазмі крові у нормі. З чим пов'язаний механізм глюкозурії у хворого?

A. Порушення реабсорбції глюкози в канальцях нефрону

B. Порушення фільтрації глюкози в клубочковому відділі нефрону

C. Гіперпродукція глюкокортикоїдів надниркovими залозами

D. Недостатня продукція інсуліну підшлунковою залозою

E. Інсулінорезистентність рецепторів клітин

15. У хворого 48-ми років на хронічний гломерулонефрит наявні набряки, АТ-210/100 мм рт.ст., ЧСС - 85/хв., межі серця розширені. Який механізм розвитку артеріальної гіпертензії є головним?

A. Активація ренин-ангіотензин- альдостеронової системи

B. Підвищення продукції вазопресину

C. Підвищення ОЦК

D. Гіперфункція серця

E. Підвищення активності симпатичного відділу нервової системи

23.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу (аналізи сечі):

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	25	**Узагальнення матеріалу «Патологія крові, серцево-судинної, дихальної, сечової та травної системи».** ***Модульна контрольна робота №1***

25.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Узагальнення вивченого матеріалу покликано посилити його запам'ятовування, що в подальшому допоможе використовувати ці знання в практиці.

25.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію порушень крові, серцево-судинної, дихальної, сечової та травної системи (у тому числі печінки).

25.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність патологічних процесів і хвороб крові, серцево-судинної, дихальної, сечової та травної системи.
- Володіти практичними навичками використання вивченого матеріалу – оцінювати гемограми, спірограми, функціональні проби печінки.

25.4. СТРУКТУРА МОДУЛЬНОЇ КОНТРОЛЬНОЇ РОБОТИ.

1. Теоретичне запитання з патофізіології крові (блок питань №1 – практичні заняття №16, №17, №18) з розгорнутою відповіддю ***(максимум – 2 бали)***.

2. Теоретичне запитання з патофізіології серцево-судинної або дихальної системи (блок питань №2 – практичні заняття №19, №20, №21) з розгорнутою відповіддю ***(максимум – 2 бали)***.

3. Теоретичне запитання з патофізіології травної або сечової системи (блок питань №3 – практичні заняття №22, №23) з розгорнутою відповіддю ***(максимум – 2 бали)***.

4. Оцінка аналізу крові з формулюванням заключення та наданням короткої патогенетичної характеристики визначеного стану ***(максимум – 1 бал)***.

5. Оцінка спірограми з формулюванням заключення та наданням короткої патогенетичної характеристики визначеного стану ***(максимум – 1 бал)***.

6. Оцінка функціональних проб печінки з формулюванням заключення та наданням короткої патогенетичної характеристики визначеного стану ***(максимум – 1 бал)***.

7. Зобразити криву ЕКГ однієї з аритмій або криву амплітуди одного з патологічних видів дихання, надати коротку патогенетичну характеристику відповідного стану ***(максимум – 1 бал)***.

25.5. ПЕРЕЛІК ЗАПИТАНЬ БІЛЕТІВ.

Блок питань №1:

1. Характеристика змін загального об'єму крові. Гіповолемія, гіперволемія – види, патогенетична сутність, приклади станів.

2. Крововтрата. Компенсаторні механізми при крововтраті. Геморагічний шок. Кровотеча як різновид крововтрати. Патогенетична характеристика та класифікації кровотеч.

3. Патофізіологічна характеристика змін фізико-хімічних властивостей крові (ШОЕ, в'язкості крові, осмотичної резистентності, онкотичного тиску). Гемоліз, плазмоліз.

4. Регенеративні, ембріональні та дегенеративні форми еритроцитів. Патологічні включення еритроцитів.

5. Загальна характеристика анемій. Класифікація анемій. Анемічний синдром. Характеристика еритроцитозів.

6. Постгеморагічні анемії – гостра та хронічна. Етіологія, патогенез, прояви, гематологічна картина.

7. Дисеритропоетичні анемії – залізодефіцитна анемія, залізорефрактерна анемія, IRIDA. Етіологія, патогенез, прояви, гематологічна картина.

8. Дисеритропоетичні анемії – мегалобастні (B_{12}-дефіцитна анемія, фолієводефіцитна анемія, B_{12}-рефрактерна анемія). Етіологія, патогенез, прояви, гематологічна картина.

9. Дисеритропоетичні анемії – гіпопластична анемія, апластична анемія. Етіологія, патогенез, прояви, гематологічна картина.

10. Гемолітичні анемії – набуті (імунні та неімунні). Етіологія, патогенез, прояви, гематологічна картина. Види гемолізу.

11. Гемолітичні анемії – спадкові (мембранопатії, ферментопатії, гемоглобінопатії). Етіологія, патогенез, прояви, гематологічна картина.

12. Лейкоцитози та лейкопенії – етіологія, патогенез, види за типом клітин.

13. Дегенеративні зміни лейкоцитів. Порушення функцій лейкоцитів. Зсуви лейкограми вліво та вправо. Фізіологічні перехрести лейкоцитарної формули.

14. Характеристика агранулоцитозу. Алейкія. Лейкемоїдні реакції.

15. Патофізіологія гострого лейкозу та його різновидів. Патофізіологія хронічного лейкозу та його різновидів.

16. Ходжкінська та неходжкінська лімфоми. Парапротеїнемічні гемобластози.

17. Геморагічні діатези – вазопатії та патології тромбоцитарного гемостазу. Класифікація, етіологія та патогенез.

18. Геморагічні діатези – коагулопатії (спадкові та набуті). Класифікація, етіологія та патогенез.

19. Тромбофільні діатези. Класифікація, етіологія та патогенез.

20. Тромбогеморагічні стани – ДВЗ-синдром. Етіологія, патогенез, стадії.

Блок питань №2:

1. Поняття недостатності кровообігу та серцевої недостатності. Етіологія, гемодинамічні зміни та клінічні прояви серцевої недостатності. Класифікація

серцевої недостатності. Механізми екстреної та довгострокової адаптації при серцевій недостатності.

2. Серцева недостатність від перенавантаження. Поняття перед- і постнавантаження. Мітральні й аортальні вади серця – класифікація, гемодинамічні зміни, клінічні ознаки.

3. Міокардіальна серцева недостатність. Етіопатогенез інфекційного ендокардиту. Міокардит, кардіоміопатія, міокардіодистрофія. Некоронарогенні некрози міокарда. Позаміокардіальна серцева недостатність, патогенетична характеристика тампонади серця та перикардиту.

4. Форми та механізми коронарної недостатності. Гострий і хронічний коронарні синдроми. Патогенез гіпоксичного пошкодження серця.

5. Ішемічна хвороба серця – форми, етіопатогенетична характеристика. Гібернований міокард, феномен no-reflow.

6. Гострий інфаркт міокарда як форма ІХС. Етіологія, патогенез, стадії, форми. Біохімічні маркери некрозу міокарда. Ускладнення інфаркту міокарда.

7. Аритмії. Класифікація та патофізіологічна характеристика окремих форм аритмій.

8. Характеристики артеріального тиску. Артеріальна гіпотонія.

9. Артеріальна гіпертензія – класифікація, етіологія, патогенез, ускладнення. Гіпертонічна хвороба. Вторинні артеріальні гіпертензії.

10. Атеросклероз – етіологія, патогенез, прояви.

11. Характеристика поширених форм артеріосклерозу (окрім атеросклерозу). Портальна гіпертензія. Коарктація аорти. Аневризми судин. Варикозна хвороба.

12. Сутність і класифікація дихальної недостатності. Поняття про порушення вентиляції, дифузії та перфузії. Визначення та сутність, класифікація.

13. Види порушень альвеолярної вентиляції (нерівномірна вентиляція, гіпо-, гіпервентиляція). Поняття про обструкцію та рестрикцію. Патогенез найбільш розповсюджених хвороб, у патогенезі яких домінують порушення

альвеолярної вентиляції (ХОЗЛ, БА, емфізема, плеврит, гідро-, гемо-, пневмоторакс, бронхоектатична хвороба).

14. Види порушень дифузії. Сутність і патогенез найбільш деяких хвороб і станів, у патогенезі яких домінує порушення дифузії (пневмоконіоз, пневмосклероз, опік дихальних шляхів, вдихання диму, пухлини легень, паразитарні хвороби легень, гнійні ураження легень, муковісцидоз, утоплення).

15. Етіопатогенез і класифікація пневмоній. Патофізіологія набряку легень. Ателектаз. Характеристика інтерстиціальних хвороб легень.

16. Туберкульоз органів дихання – етіологія, патогенез, види.

17. Респіраторний дистрес-синдром новонароджених, роль і функції сурфактанту. Відмінності від гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослих.

18. Види порушень перфузії (гіпо-, гіперперфузія). Легенева гіпертензія. Тромбоемболія легеневої артерії – етіологія, патогенез, класифікація.

19. Види та механізми порушень дихального акту. Види патологічного дихання.

20. Асфіксія. Види механічної асфіксії. Етіопатогенез синдрому обструктивного апное уві сні.

Блок питань №3:

1. Визначення недостатності травлення. Диспепсія. Розлади харчової поведінки. Види та причини порушень апетиту та спраги.

2. Порушення пережовування – причини та наслідки. Сутність і патогенез найбільш поширених стоматологічних хвороб. Причини та наслідки гіпо- та гіперсалівації. Дисфагія. Види, класифікація, етіопатогенез дисфагій.

3. Етіопатогенез ГЕРХ, ахалазії кардії, езофагоспазму, дивертикулів і стриктур стравоходу. Синдром Меллорі-Вейса.

4. Порушення секреторної функції шлунку. Види порушень моторики шлунку, їхні наслідки. Характеристика розладів резервуарної, евакуаторної, видільної та всмоктувальної функцій шлунку.

5. Етіопатогенез гастритів, виразкової хвороби, хвороб оперованого шлунку.

6. Порушення екзокринної частини підшлункової залози. Етіопатогенез гострого та хронічного панкреатиту. Синдром Золлінгера-Еллісона.

7. Визначення мальдигестії та мальабсорбції. Причини та наслідки порушень порожнинного та пристінкового травлення. Порушення всмоктувальної та моторної функцій кишечника. Запор. Діарея.

8. Види кишкової непрохідності. Етіопатогенез неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, синдрому подразненого кишечника, целіакії, хвороби Гіршпрунга.

9. Поняття про печінкову недостатність. Класифікація печінкової недостатності. Патофізіологія порушень білкового, жирового, вуглеводного, ферментного та водно-електролітного обміну в печінці.

10. Порушення пігментного обміну в печінці. Нормальний метаболізм білірубіну. Зміни метаболізму білірубіну при жовтяницях. Диференційна діагностика жовтяниць.

11. Порушення антитоксичної функції печінки. Причини та ознаки змін. Патогенез печінкової енцефалопатії. Печінкова кома.

12. Синдром портальної гіпертензії. Холемічний і ахолічний синдроми. Гепатолієнальний, гепаторенальний і гепатопульмональний синдроми. Хвороба Вільсона-Коновалова.

13. Класифікація й етіопатогенез гепатитів. Патогенез цирозів печінки.

14. Патогенез жовчнокам'яної хвороби. Холецистити. Функціональні біліарні розлади.

15. Поняття про порушення клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції та канальцевої секреції. Причини та наслідки. Порушення

гемодинаміки нирок. Розлади водно-електролітного та кислотно-лужного балансу при патології нирок.

16. Механізми розвитку набряків при патології нирок. Механізми розвитку артеріальної гіпертензії при патології нирок. Семіотика якісних і кількісних змін сечі.

17. Патофізіологія сечового, нефротичного та нефритичного синдромів. Етіопатогенез гострої та хронічної ниркової недостатності, їхні стадії. Етіопатогенез продукційної та ретенційної азотемії. Уремія. Уремічна кома. Методи екстра- та інтракорпоральної детоксикації.

18. Патофізіологія сечокам'яної хвороби. Теорії камнеутворення. Класифікація конкрементів. Особливості коралоподібних конкрементів.

19. Етіопатогенез і класифікація гломерулопатій (гломерулонефрити, набуті незапальні гломерулопатії, спадкові гломерулопатії).

20. Етіопатогенез і класифікація тубулопатій. Патофізіологія тубулуінтерстиційних хвороб нирок (пієлонефрит, амілоїдоз нирок, тубулоінтерстиційний нефрит), гнійні ускладнення.

Перелік станів у аналізах крові (практичне завдання):

- Поліцитемія, еритроцитоз/еритропенія, лейкоцитоз/лейкопенія, тромбоцитоз/тромбоцитопенія.
- Патологічні форми еритроцитів і лейкоцитів.
- Анемія легкого/середнього/важкого/вкрай важкого ступеня.
- Нормохромна/гіпохромна/гіперхромна анемія.
- Арегенераторна/гіпорегенераторна/норморегенераторна/гіперрегенераторна анемія.
- Мікроцитарна/нормоцитарна/макроцитарна/мегалобластна анемія.
- Приклади анемій на підставі гематологічної картини.
- Бластемія, лейкемічний провал.
- Лейкемоїдні реакції.

- Зсув лейкоцитарної формули вліво (гіпорегенеративний, регенеративний, гіперрегенеративний, дегенеративний, регенеративно-дегенеративний).

- Зсув лейкоцитарної формули вправо.

- Приклади лейкозів на підставі гематологічної картини.

Перелік заключень спірограм (практичне завдання):

- Показники спірограми у межах норми.

- Спірографічні ознаки обструктивного синдрому (незворотна обструкція).

- Спірографічні ознаки обструктивного синдрому (зворотна обструкція).

- Спірографічні ознаки рестриктивного синдрому.

Перелік синдромів у функціональних пробах печінки (практичне завдання):

- Гемолітична (надпечінкова) жовтяниця.

- Паренхіматозна (печінкова) жовтяниця.

- Механічна (підпечінкова) жовтяниця.

- Синдром запалення печінки (гостре, хронічне).

- Синдром холестазу.

- Синдром цитолізу гепатоцитів.

- Синдром недостатності гепатоцитів.

Перелік патологій для схематичного зображення кривих (практичне завдання):

- Синусова тахікардія, синусова брадікардія, синусова аритмія.

- Надшлуночкова та шлуночкова екстрасистолія.

- Тріпотіння та фібриляція (мерехтіння) передсердь.

- Тріпотіння та фібриляція шлуночків.

- Синоатріальна блокада, внутрішньопередсердна блокада.

- Атріовентрикулярна блокада (I ступінь, II ступінь Мобітц-I, II ступінь Мобітц-II, III ступінь).

- Блокада лівої та правої ножки пучка Гіса.

- Дихання Чейна-Стокса, дихання Біота.

- Дихання Грокко, дихання Кусмауля.

- Апнейстичне дихання, гаспінг-дихання.

25.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

Повторення вивченого матеріалу практичних занять №16 – №23.

25.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

Проведення модульного контролю за білетами зазначеної структури.

Дата складання МКР №1	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА МКР №1**	Підпис викладача

Практичне заняття	26	Розлади гіпоталамо-гіпофізарної системи. Патологія щитоподібної та прищитоподібних залоз. Хвороби надниркових залоз

26.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Ендокринна система включає спеціалізовані органи, які синтезують і секретують безпосередньо в кров біологічно активні речовини. Ці органи називаються ендокринними залозами (залозами внутрішньої секреції). Біологічно активні речовини, які синтезуються в цих залізах, називаються гормонами. Вони регламентують важливі параметри гомеостазу, тому численні розлади порушень цього балансу підлягають ретельному та відповідальному вивченню.

26.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію типових порушень функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, епіфіза, щитоподібної та паращитоподібних залоз, надниркових залоз.

26.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Пояснювати механізми відомих видів ендокринопатій.
- Наводити приклади хвороб, що супроводжуються патологіями ендокринних залоз.
- Розуміти патогенез найбільш поширених ендокринних хвороб.
- Обґрунтовувати патогенетичну терапію ендокринних захворювань.

26.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ЗАГАЛЬНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИНОПАТІЙ

Ендокринопатії – це патології ендокринних залоз. Як відомо, організаційна *структура ендокринної системи* виглядає наступним чином:

1. Центральні регуляторні утворення ендокринної системи – гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз.

2. Периферичні ендокринні залози – щитоподібна залоза, паращитоподібні залози, надниркові залози.

3. Органи, що виконують як ендокринні, так і неендокринні функції – плацента, гонади (яєчки, яєчники – *практичне заняття №27*), підшлункова залоза (*практичне заняття №12*).

4. Окремі гормонпродукуючі клітини – нейроендокринні клітини APUD-системи, поодинокі ендокринні клітини, що секретують стероїди й інші гормони.

ВИДИ ЕНДОКРИНОПАТІЙ

Ендокринопатії поділяють на ***гіперфункціональні*** (такі, що супроводжуються надлишковим ефектом відповідного гормону) та ***гіпофункціональні*** (такі, що супроводжуються недостатнім ефектом відповідного гормону). Крім того, ендокринопатії за кількістю заохочених залоз можна розділити на *моногландулярні* та *плюригландулярні*.

У клінічній практиці периферичні ендокринопатії поділяють на:

- *первинні* – патологічний процес локалізований у самій периферичній залозі;
- *вторинні* – гіпофізарні (такі, що пов'язані з порушення секреції відповідних тропних гормонів гіпофіза);
- *третинні* – гіпоталамічні (такі, що пов'язані з порушенням рівню відповідних ліберинів чи статинів).

NB! Подібна номенклатура є специфічною для ендокринології, оскільки такий принцип іменування «первинних», «вторинних» і «третинних» порушень відрізняється від звичного для багатьох інших галузей (у яких

навпаки первинними називають порушення «центрального» регулятора, а вторинними [і так далі] – порушення з боку робочих органів).

РІВНІ УРАЖЕННЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

Ендокринні розлади можуть виникати при порушенні будь-якої ланки контурів регуляцій, тому патогенетично їх можна поділити на:

- **Гіпоталамо-гіпофізарний рівень** – порушення центральної регуляції функцій периферичних ендокринних залоз:
  - психогенні розлади;
  - при стисканні або подразненні пухлинами;
  - внаслідок травм, крововиливів, ішемії;
  - при запальних процесах, радіаційному ураженні.

- Порушення гормоноутворення через **патології в периферичних ендокринних залозах**:

  А. Гіперфункціональні:

  - надлишкова стимуляція гормонутворюючих клітин антитілами-агоністами рецепторів тропних гормонів (гіпертиреоз), при зниженні серцевого викиду (вторинний альдостеронізм);
  - гомонпродукуючі пухлини ендокринних залоз (хвороба Кона, хвороба Кушинга);
  - метаболічний блок у взаємоперетвореннях гормонів (вроджена гіперплазія кори надниркових залоз);

  Б. Гіпофункціональні:

  - негормонутворюючі пухлини, метастази неендокринних пухлин, інфільтрація;
  - інфекційне запалення;
  - неінфекційне запалення (аутоімунне чи травматичне);
  - гостре порушення кровообігу (синдром Уотерхауза-Фредеріксена, синдром Шихана, синдром Сіммондса);

- дефіцит компонентів, з яких синтезується гормон (ендемічний зоб);
- інтоксикації;
- генетично обумовлений дефект біосинтезу гормону;
- блокада рецепторів до тропних гормонів.

- **Незалозисті порушення** – транспорту, активності, рецепції гормонів та пострецепторних процесів:
  - гіпопротеїнемія (порушення білкового транспорту);
  - нездатність печінки здійснювати кліренс гормонів;
  - порушення переходу неактивної форми гормону в активну;
  - циркуляція в крові антагоністів гормону – антитіла, ліки, метаболіти;
  - периферична рецепторна гормонорезистентність;
  - периферична пострецепторна гормонорезистентність – порушення утворення пострецепторних посередників, порушення взаємодії рецептора з пострецепторними посередниками;
  - атрофія чи пошкодження клітин-мішеней;
  - ектопічна продукція гормонів пухлинами;
  - аутоантитіла до рецепторів, що імітують дію відповідних гормонів.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ

Гіпоталамус – вищий нейроендокринний орган, в якому відбувається інтеграція вегетативної нервової та ендокринної систем і який представляє собою сукупність деяких ядер проміжного мозку. У цих ядрах секретуються:

- Гіпофізотропні гормони, які стимулюють або гальмують синтез та секрецію тропних гормонів гіпофіза – тиреотропін-рилізинг-гормон, кортикотропін-рилізинг-гормон, гонадотропін-рилізинг-гормон, соматотропін-рилізинг-гормон, пролактин-стимулюючий гормон,

соматостатин, дофамін. Після синтезу в нейронах гіпоталамуса надходять до передньої долі гіпофіза.

- Вазопресин (антидіуретичний гормон) і окситоцин. Їхня продукція відбувається в тілах нейронів (що формують ядра гіпоталамуса), а за аксонами цих нейронів (що формують ніжку гіпоталамуса) вазопресин і окситоцин потрапляють до задньої долі гіпофіза, де кумулюються та секретуються в кров.

Гіпоталамус контролює установчі точки гомеостазу, завдяки чому регламентує теплопродуцію та тепловіддачу, спрагу та діурез, апетит і насичення, сон, артеріальний тиск, маткові скорочення, лактацію, роботу лімбічної системи, відчуття болю.

Гіпофіз – мозковий придаток, що розташований у турецькому сідлі та виробляє тропні гормони. Складається з двох частин:

- ***аденогіпофіз*** (передня доля та залишок проміжної долі гіпофіза) – утворений епітеліальною тканиною та секретує тропні гормони:
  - передня доля гіпофіза: тиреотропний (ТТГ), адренокортикотропний (АКТГ), гонадотропні (фолікулостимулюючий – ФСГ, лютеїнізуючий – ЛГ), соматотропний (СТГ), пролактин;
  - залишок проміжної долі гіпофіза: меланоцитстимулюючий гормон (МСГ);
- ***нейрогіпофіз*** (задня доля гіпофіза) – утворений нервовою тканиною та накопичує й секретує в кров гормони, що надходять з гіпоталамуса (вазопресин, окситоцин).

Для **оцінки функції** гіпоталамо-гіпофізарної системи використовують тест із тиреоліберином, тест із кортикотропін-рилізинг-гормоном, інсулін-гіпоглікемічний тест, тест із навантаженням глюкозою тощо.

ТИПОВІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ ГІПОТАЛАМУСА

Ураження функції гіпоталамусу можливо через:

- пухлинні патології (гормонпродукуючі та гормонально неактивні пухлини підбугорнох області та прилеглих відділів головного мозку);

- запальні процеси;

- променеві фактори;

- родові травми, гідроцефалія, ядерна жовтяниця – у новонароджених;

- токсичні фактори – переважно в осіб зрілого віку;

- судинні патології (атеросклероз, крововиливи, ангіопатія при цукровому діабеті, наслідки артеріальної гіпертензії) – переважно в осіб похилого віку.

Порушення функції гіпоталамуса призводять до:

- розладів харчової поведінки (анорексія, гіперрексія аж до булімії тощо – *практичне заняття №22*);
- розладів терморегуляції;
- розладів свідомості та сну (коми, безсоння, сомноленція);
- розладів когнітивних функцій і патологія емоцій;
- розладів водно-сольового обміну (при порушеннях утворення та секреції вазопресину);
- гіпоталамічних ендокринних розладів (гіпоталамічний дисгонадизм, гіпоталамічний гіпотиреоз, гіпоталамо-адреналові дисфункції, гіпоталамічні порушення інших регульованих функцій);
- інших хвороб і станів (діенцефальний епілептичний синдром).

У структурі клінічної практики захворювання гіпоталамуса не відіграють помітної ролі. Зазвичай про хвороби гіпоталамуса йдеться в контексті розгляду пухлин ЦНС (краніофарингіома, пінеолома й інші).

ТИПОВІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ АДЕНОГІПОФІЗА

Семіотика порушень функції аденогіпофіза представлена:

- гіпофункцією, що у залежності від кількості компрометованих гормонів буває:

а) парціальною – гіпопітуїтаризм,

б) тотальною – пангіпопітуїтаризм;

- гіперфункцією – гіперпітуїтаризм.

Ці патології бувають *первинними* (внаслідок прямого ушкодження аденогіпофіза) та *вторинними* (гіпоталамічними).

Г і п о п і т у ї т а р и з м :

Гіпопітуїтаризм – це недостатність секреції та/або ефектів одного або декількох гормонів аденогіпофіза. Можливі ***причини***:

- руйнування аденогіпофіза (кістами, пухлинами, метастазами, при травмах чи хірургічних втручаннях, внаслідок імунної аутоагресії);

- крововилив у тканину аденогіпофіза (при травмах, артеріальній гіпертензії);

- ішемія аденогіпофіза з подальшим некрозом (внаслідок гіповолемії або емболізації);

- запальні процеси (у тому числі специфічні – при туберкульозі чи сифілісі);

- інфільтративні процеси (гемохроматоз, саркоїдоз, гістіоцитоз Х);

- ятрогенні (хірургічне видалення аденом гіпофіза, опромінення гіпофіза);

- синдром порожнього турецького сідла (збільшення розмірів турецького сідла та зменшення розмірів гіпофізу);

- вроджені патології (генетичні дефекти синтезу тропних гормонів, вади розвитку гіпофіза).

У залежності від окремої патології, це може призводити до таких ***наслідків***:

- *Гормональна недостатність:*

- СТГ: інсулінорезистентність, гіперліпідемія, сухість шкіри, ламкість волосся, декальцифікація кісток, випадання зубів, а якщо виникає в дітей – розвивається ***гіпофізарний нанізм***;
- ТТГ: розвиток ***вторинного гіпотиреозу***;
- АКТГ: розвиток ***вторинної надниркової недостатності;***
- гонадотропіни: розвиток ***вторинного гіпогонадотропного гіпогонадизму*** (у жінок – ановуляторні менструальні цикли, оліго- й аменорея, безпліддя, а у чоловіків – зниження лібідо, імпотенція, безпліддя);
- пролактин: його дефіцит спостерігається зазвичай лише при важких формах гіпопітуїтаризму з ураженням значної частини аденогіпофізу;

- *Нервово-соматичні розлади* (гіпотермія, гіпотензивні реакції, головний біль на фоні півдищення внутрішньочерепного тиску, розлади зору).
- *Психо-емоційні розлади* (апатія, депресія).

Ізольовані розлади якоїсь однієї осі гормонів спостерігаються рідко, зазвичай йдеться про комбінації різних видів гормональної недостатності, які зумовлюють характерні клінічні синдроми. Прикладами є:

- **Синдром гіпофізарної кахексії**, за якого спостерігається вкрай виражений дефіцит маси тіла внаслідок випадання осей гормонів передньої частки гіпофізу (передусім, АКТГ, ТТГ, СТГ).

- **Адіпозогенітальна дистрофія** (хвороба Фреліха) – розвиток ожиріння та гіпогонадизму внаслідок ушкодження аденогіпофіза та (інколи) гіпоталамуса (зазвичай має інфекційне походження).

- **Синдром Шихана** – гіпопітуїтаризм або пангіпопітуїтаризм внаслідок *ускладнення пологів значною крововтратою* на фоні артеріальної гіпотонії. Гіповолемія призводить до погіршення перфузії гіпофіза, що зумовлює його ішемічне пошкодження та, у подальшому, некроз.

- **Синдром Сіммондса** – гіпопітуїтаризм або пангіпопітуїтаризм внаслідок *септико-емболічного некрозу* аденогіпофіза.

Гіперпітуїтаризм:

Гіперпітуїтаризм – надлишок секреції та/або ефектів одного або декількох гормонів аденогіпофіза. Можливі ***причини*** – аденоми або злоякісні пухлини аденогіпофізу, а також патології гіпоталамуса, що супроводжується гіперпродукцією ліберинів та/або гіпопродукцією статинів.

Гіперпітуїтаризм зазвичай є парціальним. Відомо про розвиток різноманітних ***наслідків*** гіперпітуїтаризму в залежності від заохочення відповідний контурів регуляції гормонів:

- **Хвороба Кушинга** – первинне або вторинне надмірне утворення АКТГ базофільними клітинами аденогіпофіза та інкреція його в кров. Локалізація патологічного процесу **відрізняє** хворобу Кушинга від інших станів, що супроводжуються гіперкортицизмом, серед яких:

ГІПЕРКОРТИЦИЗМ

Пов'язаний із *надмірним утворенням АКТГ*		Пов'язаний із надмірним синтезом кортикостероїдів (*без надлишку АКТГ*)	
Базофільними клітинами аденогіпофіза	Клітинами нейроендокринних гормонпродукуючих пухлин будь-якої локалізації	При ураженні кори надниркових залоз	Внаслідок тривалого прийому глюкокортикоїдних препаратів (у імунологічній, ревматологічній, нефрологічній

			практиці, при лікуванні деяких форм COVID-19)
Хвороба Кушинга	***АКТГ-ектопічний синдром***	***Синдром Кушинга***	***Ятрогенний (медикаментозний) синдром Кушинга***

При гіперпродукції АКТГ збільшується секреція глюкокортикоїдів (пучковою зоною кори надниркових залоз), андрогенів (сітчастою зоною кори надниркових залоз), іноді – й альдостерону (клубочковою зоною кори надниркових залоз). Це супроводжується **ознаками гіперкортицизму**:

а) ***перерозподілом жиру*** – парціальним ожирінням обличчя *(«місяцеподібне обличчя»),* живота, шиї та спини («*бичачий горб*»);

б) ***атрофією м'язів кінцівок із проксимальною слабкістю*** через підвищений катаболізм білка (характерним є *ускладнення вставання*, а також зовнішній вигляд *по типу «павучка»* – худі кінцівки на фоні вісцерального ожиріння);

в) наявністю ***стрій*** (багряно-червоних широких смуг розтягування, що виникають внаслідок збільшення катаболізму білків та зменшення їх анаболізму, а при проведенні пальцем по шкірі над стрією – палець западає);

г) ***остеопорозом*** зі схильністю до патологічних переломів;

ґ) артеріальною ***гіпертензією***;

д) ***гіперглікемією***;

е) наявністю ***гематом***;

є) зниженням резистентності та реактивності організму;

ж) розладами статевої сфери, нервово-психічного статусу.

- Гіпофізарний гігантизм – наслідок гіперпродукції СТГ у дитинстві. Розміри тіла збільшуються пропорційно внаслідок інтенсивного лінійного росту кісток у дітей.

- **Акромегалія** – хвороба хронічної гіперпродукції СТГ в організмі та надмірної його дії на органи та тканини у дорослих (найчастіше внаслідок аденоми передньої частки гіпофіза). Враховуючи те, що в дорослих лінійний ріст кісток неможливий, відбувається диспропорційна активація периостального зростання кісток і хрящів (а також гіпертрофія м'яких тканин і внутрішніх органів). Характерно, що після успішної консервативної або оперативної терапії акромегалії, хрящові зміни можуть регресувати, а кісткові – залишаються незворотними.

Виникає стійка *гіперглікемія*, погіршення зору, статеві розлади. Патогномонічними ознаками є укрупнені риси обличчя, *збільшення дистальних частин кінцівок, потовщення кісток черепа, збільшення надбрівних дуг, щелеп, збільшення носа, губ, вух, язика*, а також трофічні розлади шкіри та зміни голосу.

- **Синдром персистуючої лактації** – зазвичай є наслідком пролактиноми. У жінок проявляється галактореєю й аменореєю, у чоловіків – гінекомастією.

- **Синдром гіпофізарного передчасного статевого розвитку** – внаслідок передчасної секреції гонадоліберинів або гіперсекреції гонадотропінів.

ТИПОВІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ НЕЙРОГІПОФІЗА

При порушенні функції нейрогіпофіза можливі порушення секреції в кров *окситоцину*. При недостатності його виділення або його інактивації можливі **слабкість пологової діяльності** та затримка лактації. Водночас надлишок окситоцину може призводити до **переривання вагітності** та галактореї.

Крім того, патології нейрогіпофіза призводять до порушень водного балансу внаслідок *АДГ*-ендокринопатії – центральні форми нецукрового

діабету (недостатність ефектів вазопресину) та синдром неадекватної секреції АДГ (надмірність ефектів вазопресину):

- **Нецукровий діабет** – група захворювань, обумовлених порушенням реабсорбції води і концентрації сечі в нирках, що клінічно виявляється вираженою спрагою і збільшенням обсягу діурезу.

У основі ***патогенезу*** лежить порушення секреції або дії вазопресину на V_2-рецептор (рецептор до вазопресину 2-го типу) головних клітин збиральних трубочок → не відбувається «вбудовування» вазопресин-чутливих водних каналів (аквапоринів-2) у апікальну клітинну мембрану → немає реабсорбції води → вода у великій кількості втрачається з сечею. Це призводить до таких ***проявів***:

- *спрага* (полідипсія – від 3 до 20 літрів на добу)
- дуже значна *поліурія* (до 20 літрів на добу), *ніктурія*, при цьому сеча має *вкрай низьку відносну щільність* (гіпостенурія);
- при неадекватності поповнення втрат рідини настає різко виражена дегідратація, що проявляється сухістю шкіри та слизових оболонок, *схильністю до тромбозів,* загальною слабкістю, головним болем, судомами, психомоторним збудженням;
- шлунково-кишкові прояви (постійне навантаження водою призводить до розтягування шлунка, також дегідратація може призводити до зниження секреторної функції шлунково-кишкового тракту та запорів);
- порушення сну, пов'язані з необхідністю частого пробудження вночі для сечовипускання та пиття;
- за наявності патології гіпоталамо-гіпофізарної області можуть спостерігатися симптоми, пов'язані з вторинним дефіцитом гормонів передньої частки гіпофізу та неврологічні порушення як результат стискання пухлиною структур головного мозку (наприклад, звуження/випадання полів зору).

У діагностиці використовують визначення ***щільності сечі***, ***осмолярності крові***, а також пробу ***з сухоядінням*** і пробу ***з десмопресином.***

NB! Найчастішою формою є ***транзиторний нецукровий діабет***, який може виникати після операцій на гіпофізі через формування набряку та запалення після оперативного втручання. Через певний час (від декількох днів до декількох місяців) ознаки цієї форми нецукрового діабету зникають самостійно та не потребують подальшого лікування.

- Синдром неадекватної секреції АДГ – постійна надмірна секреція вазопресину, що супроводжується гіпонатріємією та гіпоосмоляльністю сироватки крові. Можливі *причини* – злоякісні пухлини (що секретують ектопічний АДГ), хвороби легень (муковісцидоз, туберкульоз), хвороби ЦНС (епілепсія, розсіяний склероз, гострі порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкові травми), дія деяких ліків (тіазидні діуретики, амітриптилін, циклофосфамід, вінкристин, карбамазепін тощо).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕПІФІЗУ

Шишкоподібне тіло (епіфіз) виділяє гормон ***мелатонін***, утворення якого зменшується в світлу частину доби, а інтенсифікується – в темну (феномен *фотоперіодичності*).

Мелатонін знижує секрецію гонадотропіну та гонадоліберину, меланоцитстимулюючого гормону, тироліберину та тиреотропіну, кортиколіберину та АКТГ. Крім того, мелатонін і епіфізарні пептиди є індукторами синтезу опіатних пептидів у нейросекреторних клітинах, а також активують антиоксидантні системи клітин, стимулюють протипухлинний імунітет.

Патології епіфіза представлені його гіпер-, гіпо- і аплазією, атрофією, ішемічним і геморагічним некрозом, кальцифікацією, запаленням, а також

пухлинами. Останні представляють собою гетерогенну групу хвороб, які за функціональною активністю можна поділити на:

- Гормонпродукуючі пухлини епіфізу. Можуть спричиняти розвиток **гіперпінеалізму** – підвищення секреторної активності епіфізу. Крім того, пухлина може подразнювати або здавлювати оточуючі тканини головного мозку, спричиняючи різноманітні неврологічні й офтальмологічні симптоми.

- Гормонально неактивні пухлини епіфізу. Окрім впливу на оточуючі тканини, іноді вони супроводжуються **гіпопінеалізмом** у вигляді ***синдрому Пеліцці*** (макрогенітосомія – поєднання раннього розвитку вторинних статевих ознак, статевої інфантильності, євнухоїдного вигляду, ожиріння й інсулінорезистентності). Його розвиток пов'язаний зі зниженням секреції меланіну та, відповідно, зменшенням активності гіпоталамічних гонадоліберин-стримуючих центрів.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Щитоподібна залоза (ЩЗ) секретує:

- Йодовмісні гормони T_3 (*трийодтиронін*) і T_4 (тетрайодтиронін, *тироксин*). Переважну більшість із них складає тироксин, який продукується фолікулярними клітинами щитоподібної залози. Трийодтиронін складає значно меншу частину йодвмісних гормонів, однак він володіє набагато більшою біологічною активністю, а утворюється він не лише в щитоподібній залозі (під час постсинтетичної модифікації в складі тиреоглобуліну), а й на периферії (внаслідок дейодинації тироксину).

- Пептидний гормон *кальцитонін* – продукується С-клітинами, є антагоністом паратгормону.

Регуляція функції щитоподібної залози здійснюється за механізмом ***негативного зворотного зв'язку***: ТТГ стимулює функцію залози, а водночас надлишок тироксину (перетворюючись у гіпофізі в трийодтиронін), гальмує синтез та секрецію ТТГ. Крім того, існує механізм ауторегуляції щитоподібної

залози, що не залежить від гіпофізу та пов'язаний із доступністю неорганічного йоду.

Тиреотропний гормон синтезується в тиреотрофах гіпофіза та є глікопротеїном, що складається з двох субодиниць (біологічну дію має β-субодиниця). Рівень ТТГ контролює тироліберин (тиреотропін-рилізинг-гормон), що синтезується в гіпоталамусі.

Для **оцінки функції** щитоподібної залози використовують визначення в сироватці крови тиреоїдних гормонів і ТТГ, визначення в сироватці крові антитиреоїдних антитіл (до тиреоїдної перкосидази, тиреоглобуліну, рецепторів ТТГ), УЗД, сцинтіграфія, поглинання радіофармпрепаратів йоду щитоподібною залозою, МРТ, тонкоголкова пункційна біопсія, проба з перхлоратом калію, інгібуючий тест із T_3, стимулюючий тест із ТТГ.

Візуально можна оцінити ***розміри*** ЩЗ за ступенями (класифікація ВООЗ):

0 – щитоподібну залозу не видно, її розміри в межах норми;

I – розміри долей щитоподібної залози більше кінцевої фаланги великого пальця пацієнта, зоб при пальпації наявний, але його не видно;

II – розміри долей щитоподібної залози більше кінцевої фаланги великого пальця пацієента, зоб пальпується та його видно при огляді.

Семіотика патологій щитоподібної залози представлена синдромами гіпотиреозу та тиреотоксикозу.

Гіпотиреоз:

Гіпотиреоз – це симптомокомплекс, зумовлений стійким дефіцитом тиреоїдних гормонів. Він буває:

- За рівнем:

- первинний (тиреогенний):

а) при руйнуванні або нестачі функціонально активної тканини щитоподібної залози (агенезія та дисгенезія ЩЗ, хронічний аутоімунний

тиреоїдит, підгострий вірусний тиреоїдит, оперативне видалення щитоподібної залози, терапія радіоактивним йодом, пухлини, туберкульоз, амілоїдоз щитоподібної залози, ендемічний зоб),

б) при порушенні синтезу тиреоїдних гормонів (вроджені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів, важкий дефіцит або надлишок йоду, дія тиреостатичних препаратів);

- ***вторинний (гіпофізарний)*** – при ізольованому дефіциті ТТГ, пухлинах аденогіпофіза, його ішемічному некрозі, крововиливах в аденогіпофіз, травмах, деяких інфекційних і аутоімунних хворобах, інфільтруючих процесах, а також при генних мутаціях, що призводять до порушення синтезу ТТГ або рецепторів до нього;

- ***третинний (гіпоталамічний)*** – при пухлинах, інфільтраціях чи судинних патологіях ЦНС із заохоченням ядер гіпоталамуса;

- ***периферичний (тканинний, транспортний)*** – при резистентності тканини до гормонів ЩЗ, нефротичному синдромі.

- За перебігом:

- ***субклінічний*** – із безсимптомним перебігом або неспецифічними проявами (при цьому ТТГ підвищений, однак вільний T_4 в нормі);

- ***маніфестний*** – із наявністю характерних симптомів гіпотиреозу (при цьому рівень ТТГ підвищений, а вільного T_4 – знижений);

- ***ускладнений*** – із розгорнутою картиною гіпотиреозу та характерними ускладненнями – полісерозит, серцева недостатність, мікседеатозна кома, енцефалопатія, полінейропатія, кретинізм тощо (при цьому рівень ТТГ підвищений, а вільного T_4 – знижений).

При дефіциті тиреоїдних гормонів розвивається **муцинозний набряк (мікседема)**, найбільш виражений у сполучнотканинних структурах внаслідок надмірного накопичення в інтерстиціальних тканинах гіалуронової кислоти та

інших глікозаміногліканів, які через гідрофільність затримують надлишок води.

При гіпотиреозі відбувається зниження споживання кисню тканинами, витрати енергії та утилізації енергетичних субстратів. Це призводить до зниження апетиту, однак маса тіла може помірно збільшуватися. Може відзначатися позитивний азотистий баланс, підвищення вмісту альбумінів у сироватці крові.

При тривалому перебігу гіпотиреозу можливий розвиток атрофії нейронів, гліоз, фокуси дегенерації, а також скупчення муцинозного матеріалу та круглих глікогенових (нейрональних мікседематозних) тілець. Відбувається уповільнення кісткового ремоделювання, генералізована гіпертрофія скелетної мускулатури, що поєднується з помірною м'язовою слабкістю та повільністю в рухах (синдром Хофмана).

Такі патогенетичні зміни зумовлюють характерну симптоматику гіпотиреозу – хворі люди є «загальмованими» й ***апатичними***, вони ***одутловаті***, ***амімічні***, мають блідо-жовтушний відтінок шкіри та вузькі очні щілин. Може бути ***набряклість*** язика з відбитками зубів, зміну тембру голосу, зниження слуху, скарги на ***мерзлякуватість*** через зниження основного обміну.

Розвивається ***епідермальний синдром*** – поріднення волосся на голові, при цьому волосся сухе, ламке, може рясно випадати. Брови починають рідшати і випадати з латерального краю (*симптом королеви Анни*). У чоловіків при гіпотиреозі відзначають уповільнення росту та поріднення бороди та вусів. Іноді спостерігають гіперкератоз шкіри ліктів (*симптом Бера*).

Також відомі «маски» гіпотиреозу, серед яких:

- гастроентерологічні: запори, дискінезія жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, паренхіматозна жовтяниця;
- кардіологічні: діастолічна гіпертензія, дисліпідемія, гідроперикард;

- легеневі: синдром нічного апное уві сні, ексудативний плеврит, хронічний ларингіт;
- неврологічні: тунельні синдроми;
- ревматологічні – поліартрит, полісиновіт, прогресуючий остеоартроз;
- гінекологічні: порушення менструального циклу, безпліддя;
- гематологічні – нормохромна нормоцитарна, гіпохромна залізодефіцитна або макроцитарна B_{12}-дефіцитна анемія;
- психіатричні – депресія, деменція.

До хвороб і станів, які супроводжуються синдромом гіпотиреозу, відносять:

Вроджений гіпотиреоз – захворювання, викликане зниженням або повним випадінням функції щитоподібної залози при народженні. У новонароджених і в дитинстві нервова тканина є вкрай чутливою, тому дефіцит гормонів ЩЗ призводить до її пошкодження – у випадках відсутності лікування може розвиватися ***кретинізм***.

Аутоімунний тиреоїдит Хашимото – це безболісне запалення щитоподібної залози, пов'язане з антитілами до тиреопероксидази (***анти-ТПО***, мають провідне клініко-діагностичне значення) і до тиреоглобуліну (анти-ТГ) з формуваннями лімфоцитарних інфільтратів в щитоподібній залозі. Може проявлятися в атрофічній і гіпертрофічній формі.

Функція щитоподібної залози при хворобі Хашимото варіабельна, що відображають фази розвитку цього захворювання:

- після дебюту хвороби спостерігається ***гіпертиреоз*** внаслідок викиду в кров великої кількості раніше синтезованих тиреоїдних гормонів (бо відбувається *деструкція тканини ЩЗ* у результаті аутоімунного процесу);

- після виснаження попередньо наявних запасів тиреоїдних гормонів зі зруйнованих тканин ЩЗ спостерігається короткочасна фаза ***еутиреозу***;

- надалі спостерігається ***гіпотиреоз***, оскільки всі «старі» тиреоїдні гормони вже елімінovані, а «нові» тиреоїдні гормони щитоподібна залоза вже нездатна синтезувати в належному обсязі з тієї ж самої причини (тканина ЩЗ *була зруйнована* аутоімунним процесом, що не дозволяє їй виконувати функцію синтезу гормонів).

Таким чином, процес деструкції тканини ЩЗ пояснює всі фази аутоімунного тиреоїдиту Хашимото, а наявність конкретної фази визначає час після виникнення хвороби.

Підгострий тиреоїдит (тиреоїдит де Кервена) – негнійне запалення щитовидної залози, що розвивається після перенесеної вірусної інфекції. *Є єдиною формою тиреоїдиту, який супроводжується болем,* дає позитивну відповідь на тест Крайля.

Ендемічний зоб – є наслідком дефіциту екзогенного надходження йоду, характерний для окремих ендемічних регіонів.

NB! Не слід плутати цей зоб із іншими формами зобу (у тому числі еутиреоїдним, за якого не спостерігається змін рівню гормонів ЩЗ).

Тиреоїдит Ріделя – форма тиреоїдиту, що характеризується гіпотиреозом і заміщенням тканини щитоподібної залози сполучною тканиною, через що ЩЗ набуває кам'янистої щільності.

Ятрогенний гіпотиреоз – розвивається після повного або часткового видалення щитоподбіної залози або після терапії радіоактивним йодом.

Аміодарон-індукований гіпотиреоз – зниження функції щитовидної залози, що розвинулося на фоні прийому аміодарону. Аміодарон є доволі ефективним і поширеним антиаритміком, однак вміст йоду в ньому в тисячі разів перевищує добову норму для дорослої людини. Відповідно, патогенез

цього стану пояснює ***гострий ефект Вольфа-Чайкова*** – блокування органіфікації йоду у ЩЗ у відповідь на надходження надлишкової кількості йоду.

Тиреотоксикоз:

Тиреотоксикоз – клінічний синдром, зумовлений негативним впливом стійкого надлишку тиреоїдних гормонів на організм, що спричиняє «пожежу обміну» та низку впливів на органи-мішені.

NB! Не слід плутати тиреотоксикоз із ***гіпертиреозом*** – тиреотоксикоз є більш широким визначенням, яке об'єднує всі причини збільшення рівня тиреоїдних гормонів, у той час як гіпертиреоз визначає лише підвищення активності ЩЗ будь-якого генезу. Отже, не всі стани з тиреотоксикозом супроводжуються або мають у свої основі гіпертиреоз.

Тиреотоксикоз класифікують наступним чином:

- За етіологією:

- ***внаслідок порушень центральної регуляції*** (синдром неадекватної секреції ТТГ, ТТГ-продукуюча аденома гіпофіза);

- ***внаслідок надмірної активності ЩЗ*** (хвороба Грейвса-Базедова, функціональна автономія ЩЗ, йод-індукований тиреотоксикоз, аутоімунний тиреоїдит у тиреотоксичній фазі, трофобластичний тиреотоксикоз, гестаційний транзиторний тиреотоксикоз);

- ***внаслідок продукції тиреоїдних гормонів поза ЩЗ*** (гормонпродукуючі метастази раку ЩЗ, struma ovarii).

- За патогенезом:

- ***гіпертиреоїдний*** – гіперпродукція тиреоїдних гормонів (при токсичному зобі, хворобі Грейвса-Базедова);

- ***деструктивний (тиреолітичний)*** – внаслідок руйнування фолікулів ЩЗ та виходу надлишку тиреоїдних гормонів колоїду в кров (при тиреоїдиті де Кервена);

- ***ятрогенний (медикаментозний)*** – при передозування препаратів тиреоїдних гормонів.

- За перебігом:

- ***субклінічний*** – із безсимптомним перебігом або неспецифічними проявами (при цьому ТТГ знижений, однак вільні T_3 і T_4 в нормі);

- ***маніфестний*** – із наявністю характерних симптомів тиреотоксикозу (при цьому рівень ТТГ знижений, а вільних T_3 і T_4 – підвищений);

- ***ускладнений*** – із розгорнутою картиною тиреотоксикозу та характерними ускладненнями – миготлива аритмія, серцева недостатність, дистрофічні зміни паренхіматозних органів, різкий дефіцит маси тіла (при цьому рівень ТТГ знижений, а вільних T_3 і T_4 – підвищений).

Хворі з синдромом тиреотоксикозу є стривоженими, неспокійними, метушливими. Скаржаться на розлади сну, *підвищену збудливість*. У важких випадках розвивається *тиреотоксичний психоз*.

Є характерними синусова *тахікардія*, екстрасистолія, *миготлива аритмія*, збільшення величини пульсового тиску, *міокардіодистрофія («тиреотоксичне серце»)*, недостатність кровообігу за правошлуночковим типом.

«Катаболічний синдром» представлений *втратою маси тіла*, підвищеним апетитом, *субфебрилітетом*, пітливістю, м'язовою слабкістю. Шкіра над ЩЗ гаряча, пітлива.

З боку інших органів і систем характерні абдомінальний біль, тиреотоксичний гепатоз, діареї, вітіліго, ламкість і смугастість нігтів (аж до оніхолізісу – *ніготь Пламмера*), пальмарна еритема, ламкість і випадіння волосся, дисфункція яєчників у жінок. Характерним є тремор пальців

витягнутих рук (*симптом Марі*), а іноді – й усього тіла (*симптом телеграфного стовпа*); можливі транзиторні паралічі та парези.

Іноді може розвиватися ендокринна офтальмопатія, яка включає в себе *екзофтальм* (внаслідок протрузії ока), *диплопію* (є характерною ознакою загострення тиреоторксикозу), сльозотечу, зниження гостроти зору.

Окремо виділяють офтальмологічні ознаки тиреотоксикозу внаслідок порушення вегетативної іннервації ока:

- *симптом Грефе* – відставання верхньої повіки від краю рогівки при русі очного яблука вниз;
- *симптом Кохера* – відставання руху очного яблука від руху верхньої повіки при погляді вгору, у зв'язку з чим виявляється ділянка склери між верхньою повікою і райдужкою;
- *симптом Дальрімпля* – широке розкриття очних щілин;
- *симптом Краузе* – посилений блиск очей;
- *симптом Штельвага* – рідкісні та неповні миготіння повік;
- *симптом Мебіуса* – слабкість конвергенції;
- *симптом Жоффруа* – відсутність зморшок на лобі при погляді вгору;
- *симптом Репрева-Меліхова* – гнівний погляд;
- *симптом Розенбаха* – дрібне та швидке тремтіння замкнутих повік.

Найважчим проявом тиреотоксикозу є ***тиреотоксичний криз*** – ускладнення тиреотоксикозу, що розвивається в результаті виснаження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму і характеризується різким загостренням клінічних проявів хвороби. Може провокуватися оперативними втручаннями, стресами, надмірним дозуванням деяких ліків, введенням йод-вмісних рентген-контрастних речовин, гіпоглікемією, вагітністю та пологами, загостреннями хронічних захворювань.

До хвороб і станів, які супроводжуються синдромом тиреотоксикозу, відносять:

Дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса-Базедова) – аутоімунне захворювання, при якому аутоантигеном є рецептор до ТТГ. Пул аутоантитіл при цій хворобі має активуючий вплив на ці рецептори і, відповідно, призводить до розвитку гіпертиреозу та стимулює ріст щитоподібної залози з посиленням кровотоку – тому при аускультації ЩЗ вислуховується шум. Характерною є наявність *претібіальної мікседеми (*тиреоїдна дермопатія), а також висока частота розвитку ендокринної офтальмопатії (це пов'язано з тим, що рецептори до ТТГ є в ретробульбарній клітковині, тому аутоантитіла атакують і її, спричиняючи локальний набряк, запалення та подальші зміни).

Аміодарон-індукований тиреотоксикоз – тиреотоксикоз, який розвивається на фоні прийому аміодарону та спровокованому цим надлишку йоду в організмі. У залежності від механізму, виділяють 3 типи цього стану (при *першому* відбувається гіперпродукція гормонів ЩЗ за типом хвороби Грейвса-Базедова, при *другому* розвивається деструкція тканини з розвитком «синдрому витоку», а *третій* є змішаним).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПАРАЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

Паращитоподібні залози (ПЩЗ) належать до *аденогіпофізнезалежних залоз*, оскільки секреція паратгормону регулюється концентрацією кальцію в плазмі крові за принципом зворотного зв'язку.

Паратгормон посилює активність остеокластів («вимивання» кальцію з кісток), знижує рівень фосфору в крові (знижуючи його реабсорбцію в нирках), зменшує виділення кальцію нирками, збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Антагоністом цього гормону є кальцитонін щитоподібної залози.

Семіотика патологій паращитоподібних залоз представлена синдромами гіпо- та гіперпаратиреозу.

Г і п о п а р а т и р е о з :

Гіпопаратиреоз – це клінічний синдром, що характеризується зниженою функцією ПЩЗ зі зниженням рівню паратгормону. Також виділяють *псевдогіпопаратиреоз*, зумовлений резистентністю клітин та тканин організму до дії паратгормону

Найчастіша причина гіпопаратиреозу – помилкове ***післяопераційне видалення або пошкодження*** ПЩЗ (зазвичай це може відбуватися після тотальної тиреоїдектомії). Крім того, гіпопаратиреоз може відбуватися при вадах розвитку ПЩЗ, інфільтраційних і запальних процесах у ПЩЗ, деяких спадкових хворобах.

Гіпопаратиреоз призводить до *гіпокальціємії* та *гіперфосфатемії* з розвитком судом, змін на ЕКГ (подовження інтервалу QT), а також розвитку характерних симптомів:

- *симптом Хвостека* – скорочення м’язів обличчя при постукуванні в місці виходу лицевого нерву;

- *симптом Труссо* – поява судом у кисті («рука акушера») через 1-2 хвилини після стискання плеча джгутом чи манжетою для виміру АТ;

- *симптом Вейса* – скорочення круглого м'яза повік при биття біля зовнішнього краю очниці.

При цьому ступінь тетанічної готовності зворотно пропорційна рівню Ca^{2+} у крові. Судоми можуть супроводжуватися підвищенням температури тіла, ларинго- та пілороспазмом, порушеннями функції дихальної мускулатури (аж до асфіксії).

Гіперпаратиреоз:

Гіперпаратиреоз – клінічний синдром, що виникає внаслідок гіперпродукції паратгормону внаслідок первинного ураження ПЩЗ або на тлі порушення фосфорно-кальцієвого обміну та кісткового метаболізму різного генезу. Він буває:

- ***первинний***– підвищення продукції паратгормону внаслідок розвитку об'ємного утворення або гіперплазії однієї чи кількох ПЩЗ

- ***вторинний*** – компенсаторне підвищення продукції паратгормону у відповідь на гіпокальціємію різного генезу (хронічна ниркова недостатність, синдром мальабсорбції, гіповітаміноз D, остеоміляція, фіброзний остеїт);

- ***третинний*** – автономна гіперпродукція паратгормону з формуванням аденоми на фоні гіперплазії ПЩЗ при вторинному гіперпаратиреозі.

Надлишок паратгормону посилює активність остеокластів (що здійснюють резорбцію кістки) та гальмує їх диференціювання в остеобласти (що здійснюють новоутворення кісткової тканини). Розвивається остеопороз, *схильність до патологічних переломів* (найчастіше променевої кістки), грубі деформації скелета.

Водночас у крові збільшується концентрація кальцію, а вміст фосфору знижується. Розвивається *кальциноз тканин* («переміщення скелета в м'які тканини»), у тому числі нефрокальциноз (фактор ризику сечокам'яної хвороби та ниркової недостатності), а також кальцифікація стінок судин зі звуженням їхнього просвіту – порушується перфузія периферичних тканин і зростає артеріальний тиск.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Надниркові залози – парний ендокринний орган, який складається з кіркового та мозгового шару.

Кірковий шар включає в себе три зони:

1. *Клубочкова* зона – забезпечує продукцію мінералокортикоїдів (альдостерону, кортикостерону та дезкортикостерону).

2. *Пучкова* зона – забезпечує продукцію кортикостерону.

3. *Сітчаста* зона – забезпечує продукцію андрогенів.

Мозговий шар є частиною симпатичної нервової системи та відповідає за синтез гормонів стресу – адреналін і норадреналін.

Окрім іншого, надниркові залози беруть участь у розвитку **загального адаптаційного синдрому** – це сукупність загальних захисних реакцій, що виникають в організмі при дії значних за силою та тривалістю зовнішніх та внутрішніх подразників. Ці реакції сприяють відновленню порушеної рівноваги та спрямовані на підтримку сталості гомеостазу і включають у себе:

- реакцію тривоги (аларм-реакція) – включає фази шоку та противошоку;
- стадію адаптації (резистентності);
- стадію виснаження.

ХВОРОБИ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Типові форми патології кори надниркових залоз можна поділити на гіпо- та гіперфункціональні стани.

Гіпофункціональні стани:

І. Гіпоальдостеронізм – синдром, що розвивається через недостатнього вироблення альдостерону корою надниркових залоз. Він буває:

- *первинний* – обумовлений недостатньою активністю однієї з двох ферментних систем: 18-оксидази або 18-гідроксилази;
- *вторинний* – ускладнює перебіг цукрового діабету або розвивається при видаленні гіперальдостеротичного новоутворення надниркової залози (через атрофію клубочкової зони парного органа), застосуванні БРА, інгібіторів АПФ чи деяких інших ліків.

Це призводить до іонного дисбалансу (гіпонатріємія, гіперкаліємія), артеріальної гіпотензії, брадикардії та м'язової слабкості.

Окремо виділяють ***псевдогіпоальдостеронізм***, коли відсутній ефект альдостерону на органи-мішені через несприйнятливість рецепторів за нормальної кількості альдостерону в крові.

II. Хронічна недостатність кори надниркових залоз, яка буває трьох форм:

- *Первинна – хвороба Аддісона («бронзова хвороба»)* – це хронічна первинна недостатність кори надниркових залоз, що виникає при двосторонньому ураженні надниркових залоз і призводить до їх недостатності – зменшення або припинення продукції глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів.

- *Вторинна* (гіпоталамо-гіпофізарна) – при дефіциті кортиколіберину та/або АКТГ.

- *Ятрогенна* – внаслідок припинення введення в організм кортикостероїдів після тривалого їх застосування з лікувальною метою (*синдром відміни глюкокортикоїдів*).

Прояви хронічної надниркової недостатності – м'язова слабкість (внаслідок іонного дисбалансу при недостатності альдостерону та гіпоглікемії), артеріальної гіпертензії, поліурії (внаслідок гіпоальдостеронізму), гіпогідратація, гемоконцентрація, порушення порожнистого і пристінкового травлення, гіпоглікемії (внаслідок дефіциту глюкокортикоїдів і, відповідно, гальмування глюконеогенезу), зменшення оволосіння тіла (внаслідок дефіциту андрогенів), *гіперпігментації* на складках шкіри та слизових оболонках (лише при первинній формі – хворобі Аддісона, – коли в умовах дефіциту кортизолу збільшується продукція як АКТГ, так і МСГ).

III. Гостра недостатність кори надниркових залоз – це гіпоадреналовий криз (***аддісонів криз***). Іноді розглядається як ускладнення хвороби Аддісона.

Можливі *причини*:

- деструкція обох надниркових залоз (при травмі);

- видалення надниркової залози, що призводить до гіпо- або атрофії кіркової речовини другого надниркової залози;

- двосторонній крововилив у мозкову речовину та тканину кори надниркових залоз – ***синдром Уотерхауса-Фрідріксена***.

Проявами гіпоадреналового кризу є гостра гіпотензія (внаслідок гострої недостатності катехоламінів і мінералокортикоїдів), нудота, блювота, біль у животі, гіповолемія та гіпогідратація організму (через дефіцит мінералокортикоїдів і блювання), недостатність кровообігу (через зменшення ОЦК, зниження тонусу судин).

Г і п е р ф у н к ц і о н а л ь н і с т а н и :

І. Гіперальдостеронізм – гетерогенна група синдромів, що виникають внаслідок гіперсекреції або порушень обміну альдостерону (патологія клубочкової зони кіркового шару надниркових залоз). Ці стани можна поділити на такі блоки:

А. ***Первинний гіперальдостеронізм***. *Причини* – альдостеронпродукуюча аденома клубочкової зони кори надниркової залози, первинна двобічна гіперплазія зазначеної зони. *Наслідки* – розвиток ***синдрому Конна*** (включає в себе поліурію, головний біль, слабкість, артеріальну гіпертензію, алкалоз, гіперволемію, *зниження* активності реніну тощо). Також для первинного гіперальдостеронізму характерні гіпокаліємія, м'язова слабкість і гіпотонія, судоми, мляві (нейрогенні) паралічі, парестезії, зниження гостроти зору.

Б. ***Вторинний гіперальдостеронізм***. *Причини* – стани, що супроводжуються зниженням ОЦК чи артеріального тиску, що зумовлює активацію РААС і пояснює двобічну гіперпродукцію альдостерону (серцева недостатність, нефротичний синдром, нефросклероз, цироз печінки). *Наслідки* – схожі з первинним гіперальдостеронізмом, однак характерно *збільшення* активності реніну.

В. ***Псевдогіперальдостеронізм*** – несприятливість рецепторів периферичних тканин до молекул альдостерону.

II. Синдром Кушинга – надлишковий синтез кортикостероїдів при ураженні кори надниркових залоз, зазвичай йдеться про кортизол-продукуючу пухлину (патологія пучкової зони кіркового шару надниркових залоз).

Прояви синдрому відповідають описаним вище симптомам ***гіперкортицизму*** (*сторінка 6*). Але рівень АКТГ при *синдромі* Кушинга знижується (за принципом зворотного зв'язку, бо пухлина надниркової залози продукує багато кортизолу), на відміну від *хвороби* Кушинга та інших видів гіперкортицизму (за яких рівень АКТГ збільшується або не змінюється).

III. Адреногенітальний синдром (вроджена гіперплазія кори надниркових залоз) – спадкове захворювання надниркових залоз, при якому внаслідок функціональної неспроможності ферментів порушується стероїдогенез (патологія пучкової та сітчастої зони кіркового шару надниркових залоз).

Синдром проявляється вірилізацією геніталій, маскуліноподібною статурою, недорозвиненням грудей, гірсутизмом, акне, аменореєю або олігоменореєю, безпліддям. У ході діагностики визначають рівні 17-гідроксипрогестерону, 17-кетостероїдів, андростендіону, АКТГ, проводять УЗД яєчників.

Відомі 3 форми – *сільвтрачаюча, проста вірильна* та *постпубертатна.*

ХВОРОБИ МОЗКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Феохромоцитома – пухлина з хромафінної тканини, що продукує катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін). Якщо такі пухлини знаходяться за межами надниркових залоз – їх називають ***парагангліомами***.

Саме біологічні ефекти катехоламінів (передусім, адреналіну та норадреналіну) зумовлюють патогенез і пояснюють клінічні прояви феохромоцитоми. Серед них:

- *артеріальна гіпертензія*, яка чергується з періодами гіпотензії;

- *непереносимість бета-блокаторів* і погіршення перебігу гіпертензії при їх прийомі;
- *виражена тахікардія*, тахіпное;
- стенокардія;
- виражений головний біль;
- підвищена пітливість;
- постуральна гіпотензія;
- нудота та блювота;
- запори, біль у епігастрії;
- холодна та липка шкіра;
- раптові інфаркти міокарду, розшарування аневризм, відшарування сітківки;
- порушення зору;
- депресії, почуття приреченості.

Характерною ознакою феохромоцитоми є її ***нападоподібний характер***. Пароксизми можуть бути спровоковані пальпацією пухлини, зміною положення тіла, стисненням або масажем черевної порожнини, наркозом, емоційною травмою.

Підтвердити діагноз дозволяє визначення метаболітів катехоламінів – ***метанефрину та норметанефрину в добовій сечі***, а також сучасні методи ***візуалізації***.

Феохромоцитома є *доброякісною хворобою зі злоякісним потенціалом*, що змушує ретельно слідкувати за її перебігом і звертати увагу на несприятливі клінічні зміни (зокрема, на стрімку втрату ваги).

26.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про ендокринопатії, види ендокринопатій. Рівні ураження ендокринологічних функцій.

2. Типові форми патології гіпоталамо-гіпофізарної системи. Синдроми гіпо- та гіперпітуїтаризму. Патогенез і прояви хвороб, у основі яких лежать гіпо- та гіперпітуїтаризм. Нецукровий діабет.

3. Патофізіологія епіфізу. Гіпо- та гіперпінеалізм.

4. Типові форми патології щитоподібної залози. Синдроми гіпотиреозу та тиреотоксикозу. Патогенез і прояви хвороб, у основі яких лежать гіпотиреоз і тиреотоксикоз.

5. Типові форми патології паращитоподібних залоз. Синдроми гіпо- та гіперпаратиреозу, їхні ознаки.

6. Типові форми патології надниркових залоз. Етіопатогенез хвороб коркового та мозкового шару надниркових залоз. Поняття про адаптаційний синдром.

7. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Загальний адаптаційний синдром. Патогенез. Стадії.

26.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Симптом відставання верхньої повіки від краю рогівки при русі ока вниз (*за автором*).

3. Ураження всіх гіпофізарних тропних функцій.

7. Синдром порушення стероїдогенезу при вродженій гіперплазії кори надниркових залоз.

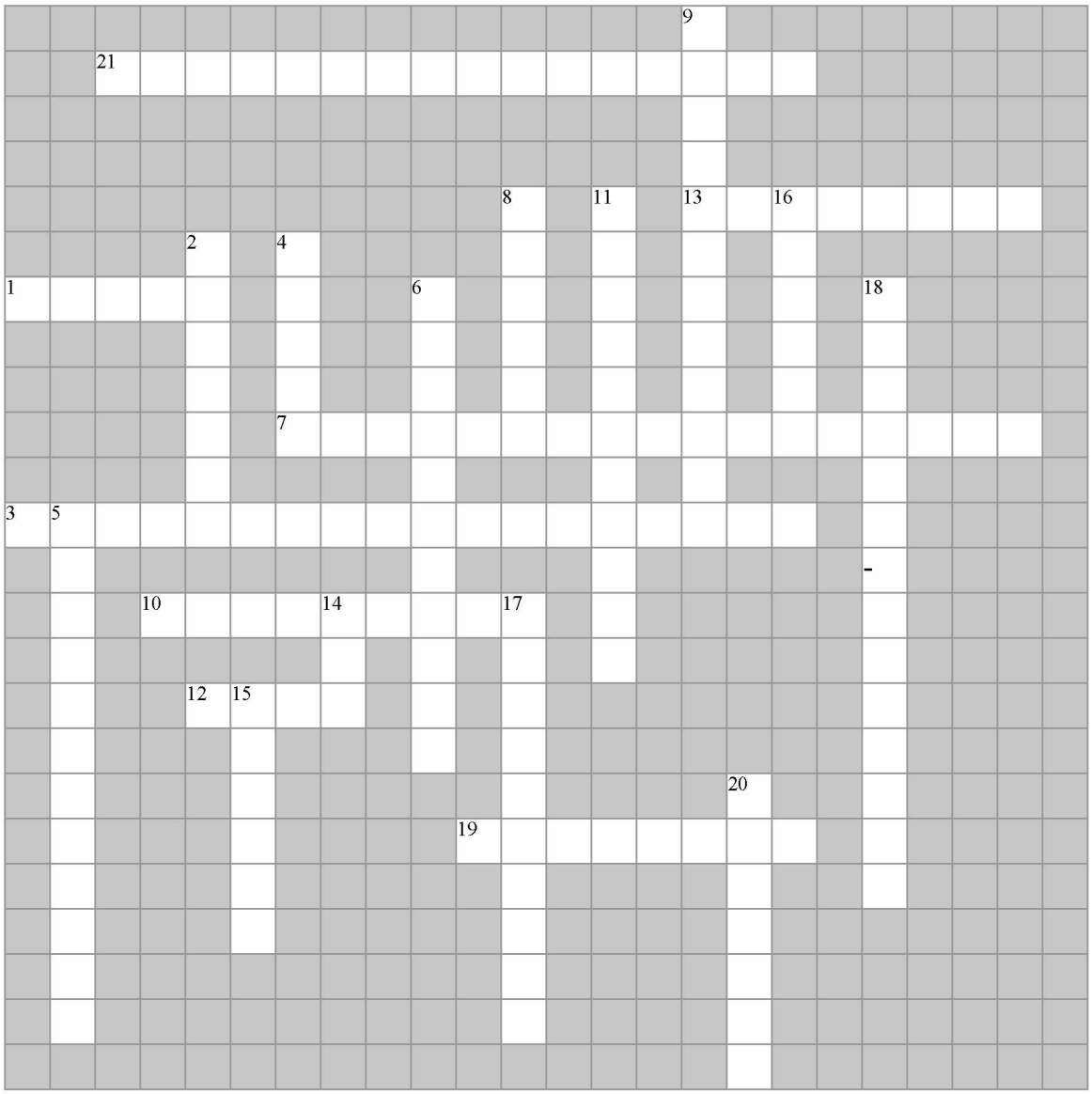
10. Антиаритмічний препарат, який може викликати гіпотериоз або тиреотоксикоз.

12. Гостра недостатність кори надниркових залоз – це аддісонів …

13. Аутоімунний тиреоїдит із фазовим перебігом відповідно до рівня тиреоїдних гормонів (*за автором*).

19. Хвороба Аддісона (*синонім*).

21. Антитіла до якої речовини відзначаються при тиреоїдиті Хашимото?



За вертикаллю:

2. Синдром, що зазвичай супроводжує гіпопінеалізм (*за автором*).

4. Синдром, що я характерним для первинного гіперальдостеронізму (*за автором*).

5. Сукупність загальних захисних реакцій, що виникають в організмі при дії значних за силою та тривалістю зовнішніх та внутрішніх подразників – це … синдром.

6. Перша фаза аутоімунного тиреоїдиту Хашимото (за рівнем гормонів ЩЗ).

8. Поява судом у кисті («рука акушера») через 1-2 хвилини після стискання плеча джгутом чи манжетою для виміру АТ при гіпопаратиреозі (*назва синдрому за автором*).

9. Група речовин, викид яких у кров зумовлює патогенез і прояви феохромоцитоми.

11. Хвороба хронічної гіперпродукції СТГ в організмі та надмірної його дії на органи та тканини у дорослих.

14. Синонім хвороби Грейвса-Базедова (*абревіатура*).

15. Форма тиреоїдиту, що характеризується гіпотиреозом і заміщенням тканини щитоподібної залози сполучною тканиною, через що ЩЗ набуває кам'янистої щільності (*за автором*).

16. Гіпопітуїтаризм або пангіпопітуїтаризм внаслідок ускладнення пологів значною крововтратою на фоні артеріальної гіпотонії.

17. Діабет, зумовлений порушенням реабсорбції води і концентрації сечі в нирках, що клінічно виявляється вираженою спрагою і збільшенням обсягу діурезу внаслідок дефекту синтезу або дії вазопресину.

18. Який ефект пояснює можливий розвиток гіпотиреозу при прийомі аміодарону (*за авторами*)?

20. Форма гіперкортицизму, для якої характерна гіпепродукція АКТГ аденогіпофізом.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. На прийом до лікаря прийшов пацієнт дуже високого зросту, з довгими товстими пальцями рук, великою нижньою щелепою і від високою нижньою губою. Підвищену секрецію якого гормону якої залози можна припустити?

A. Соматотропного гормону передньої частки гіпофіза

B. Гонадотропного гормону передньої частки гіпофіза

C. Гормонів надниркових залоз із групи глюкокортикоїдів

D. Антидіуретичного гормону задньої частки гіпофіза

E. Гормонів щитоподібної залози

2. Обмеження споживання води призвело до зневоднення організму. Який механізм активується для збереження води в організмі?

A. Зменшення секреції кальцитоніну

B. Збільшення секреції вазопресину

C. Збільшення секреції соматостатину

D. Зменшення секреції альдостеронку

E. Збільшення секреції тироксину

3. Після споживання солоної їжі у людини значно зменшилася кількість сечі. Підвищена секреція якого гормону призвела до зменшення діурезу?

A. Ренін

B. Альдостерон

C. Натрійуретичний

Д. Ангіотензин – II

E. Вазопресин

4. У хворої 26 років після перенесеного сепсису з'явився бронзовий колір шкіри, характерний для аддісонової хвороби. Механізм гіперпігментації шкіри полягає в підвищенні секреції такого гормону:

A. Меланоцитостимулюючий

B. Соматотропний

C. Гонадотропний

D. В-ліпотропний

E. Тиреотропний

5. У хворої на гіпофізарну форму нецукрового діабету розвинулося порушення водно-мінерального обміну [ВМО]. Яка форма порушення ВМО має місце у даному випадку?

A. Дегідратація ізоосмолярна

B. Дегідратація гіпоосмолярна

C. Дегідратація гіперосмолярна

D. Гіпергідратація гіпоосмолярна

E. Гіпергідратація гіперосмолярна

6. Тривале перебування в умовах спеки викликало у людини спрагу. Сигналізація від яких рецепторів, перш за все, зумовила її розвиток?

A. Осморецептори гіпоталамусу

B. Натрієві рецептори гіпоталамусу

C. Осморецептори печінки

D. Глюкорецептори гіпоталамусу

E. Барорецептори дуги аорти

7. У чоловіка 25-ти років з переломом основи черепа виділяється великий об'єм сечі з низькою відносною щільністю. Причиною змін сечоутворення є порушення синтезу такого гормону:

A. Вазопресин

B. Тиреотропний гормон

C. Адренокортикотропний гормон

D. Окситоцин

E. Соматотропний гормон

8. Жінка 39 років скаржиться на загальну слабкість, біль в області серця, підвищення апетиту, відсутність менструацій. Об'єктивно: зріст 166 см, вага тіла 108 кг, обличчя місяцеподібне, відкладення підшкірної клітковини переважно області верхнього плечового поясу, тулубу; на шкірі стегон, живота криваво-червоні смуги, пульс 62/хв., АТ-160/105 мм. рт. ст. Для якого із перелічених нижче станів найбільш характерний даний тип ожиріння?

A. Аліментарне ожиріння

B. Хвороба Іценко-Кушинга

C. Мікседема

D. Інсулінома

E. Синдром Бабінського-Фреліха

9. До лікаря звернувся чоловік 24 років. При огляді було виявлено збільшення кистей, стоп та нижньої щелепи. Крім того спостерігалися деформація суглобів (kiphosis), гормональні порушення (імпотенція, атрофія яєчок). Функція якої залози порушена?

A. Передня частка гіпофізу

B. Надниркові залози

C. Шишкоподібне тіло

D. Щитоподібна залоза

E. Прищитоподібні залози

10. У людини виявлена пухлина одного з відділів головного мозку, внаслідок чого в неї порушена здатність підтримувати нормальну температуру тіла. Яка структура головного мозку пошкоджена?

A. Гіпоталамус

B. Таламус

C. Мозочок

D. Стріатум

E. Чорна субстанція

11. До лікаря звернулася мати, син якої за літо виріс на 18 см. При обстеженні хлопця 12 років: зріст – 180 см, вага 68 кг. З гіперфункцією якої ендокринної залози це може бути пов'язано?

A. Гіпофіз

B. Щитоподібна

C. Наднирка залоза

D. Підшлункова

E. Епіфіз

12. Хворий 50 років скаржиться на спрагу, п'є багато води; виражена поліурія. Глюкоза крові -4,8ммоль/л. У сечі глюкози та ацетонових тіл немає, сеча безбарвна, питома вага- 1,002 - 1,004. Яка причина поліурії?

A. Альдостеронізм

B. Гіпотиреоз

C. Інсулінова недостатність

D. Нестача вазопресину

E. Тиреотоксикоз

13. Людина за призначенням лікаря тривалий час приймала препарат з групи глюкокортикоїдних гормонів. Секреція якого (яких) з наведених гормонів буде пригнічена внаслідок цього?

A. Кортикотропний

B. Соматотропний

C. Тиротропний

D. Статеві

E. Мінералокортикоїди

14. У людини осмотичний тиск плазми крові 350 мосмоль/л (норма - 300 мосмоль/л). Це спричинить, перш за все, посилену секрецію такого гормону:

A. Вазопресин

B. Альдостерон

C. Кортизол

D. Адренокортикотропін

E. Натрійуретичний

15. До лікаря звернулася жінка 32-х років зі скаргами на відсутність лактації після народження дитини. Дефіцитом якого гормону можна пояснити дане порушення?

A. Пролактин

B. Соматотропін

C. Вазопресин

D. Тиреокальцитонін

E. Глюкагон

16. Пацієнта турбують поліурія (7 літрів на добу) і полідипсія. При обстеженні не виявлено ніяких розладів вуглеводного обміну. Дисфункція якої ендокринної залози може бути причиною даних порушень?

A. Нейрогіпофіз

B. Аденогіпофіз

C. Острівці підшлункової залози

D. Кора надниркових залоз

E. Мозкова речовина надниркових залоз

17. До пологового відділення госпіталізували жінку зі слабкістю пологової діяльності. Який засіб необхідно використати для стимуляції скорочень матки?

A. Кортиколіберин

B. Вазопресин

C. Гонадоліберин

D. Окситоцин

18. Хворий помилково прийняв надмірну дозу тироксину. До яких змін секреції тиреоліберину та тиреотропіну це призведе?

A. Секреція гормонів зменшиться

B. Секреція гормонів збільшиться

C. Змін секреції гормонів не буде

D. Секреція тиреоліберину збільшиться, тиреотропіну – зменшиться

E. Секреція тиреотропіну збільшиться, тиреоліберину – зменшиться

19. До лікаря звернувся чоловік 27 років. При огляді було виявлено збільшення кистей, стоп та нижньої щелепи. Крім того спостерігалась деформація суглобів (kiphosis), гормональні порушення (імпотенція, атрофія яєчок). Функції якої залози порушені?

A. Надниркових залоз

B. Передньої частини гіпофізу

C. Шишкоподібного тіла

D. Щитоподібної залози

E . Паращитоподібних залоз

20. У хворого 48 років спостерігається артеріальна гіпертензія, головний біль, м'язова слабкість, судоми. В крові знижена концентрація К+ і підвищена концентрація Na^+, що є наслідком гіперсекреції:

A. Альдостерону

B. Адреналину

C. Паратгормону

D. Кортизолу

E. Дигідрохолестеролу

III. Намалюйте контури регуляції розглянутих в темі гормонів у нормі та при патології:

26.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

_____

Практичне заняття	27	Етіологія та патогенез захворювань чоловічої та жіночої статевих систем

27.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Хвороби статевої системи об'єднують велику кількість груп патологій – ендокринологічних, андрологічних, гінекологічних, венерологічних, психологічних тощо. Актуальність вивчення цих хвороб полягає в їхній винятковій медико-соціальній значимості, оскільки можливість відтворення репродуктивної функції є надзвичайно важливим компонентом життя людини. За різними оцінками, проблема безпліддя є актуальною для щонайменше 185 мільйонів людей на планеті.

27.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: етіопатогенез найбільш розповсюджених хвороб чоловічої та жіночої статевих систем, їхні види, клінічні форми, основні прояви та механізм можливих ускладнень.

27.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність типових форм ендокринної патології статевих залоз.
- Пояснювати механізми перебігу найбільш розповсюджених хвороб чоловічої статевої системи.
- Розуміти етіопатогенез найбільш розповсюджених хвороб жіночої статевої системи.
- Давати загальну характеристику хворобам, що передаються статевим шляхом, називати збудників цих хвороб.
- Визначати головні патогенетичні аспекти розвитку чоловічого та жіночого безпліддя.

27.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

ТИПОВІ ФОРМИ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

Типові форми ендокринної патології статевих залоз можна розділити на порушення статевого диференціювання (мають генетичне походження), розлади статевого дозрівання та статевої функції.

ПОРУШЕННЯ СТАТЕВОГО ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ

1. Справжній гермафродитизм – статеві залози представлені тканиною як яєчок, так і яєчників. Генотип або 46 XX, або 46 XY, або мозаїчні варіанти. Фенотипово – ознаки маскулінізації, гінекомастія, циклічна гематурія (внаслідок маткової кровотечі).

2. Чоловічий псевдогермафродитизм – тестикулярна фемінізація за генотипу 46 XY. Тканина яєчок функціонально або морфологічно неповноцінна, синтез тестостерону знижений.

3. Жіночий псевдогермафродитизм – чоловічий фенотип при генотипі 46 XX. Тканина яєчників неповноцінна, формується урогенітальний синус, збільшується клітор. При народженні діти подібні до хлопчиків із крипторхізмом.

4. Змішаний дизгенез гонад – поліморфні зміни будови зовнішніх статевих органів (від чоловічих до повністю жіночих) за генотипу 45X0 або 46 XY.

РОЗЛАДИ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ ТА СТАТЕВОЇ ФУНКЦІЇ

- Передчасне статеве дозрівання хлопчиків – поява якоїсь із вторинних статевих ознак у хлопчиків до 9 років, прояви пов’язані з надлишком чоловічих статевих гормонів (огрубіння голосу, поява лобкового та пахвового оволосіння, збільшення яєчок і статевого члена, низький зріст). Існує дві форми:

а) *істинна* – результат гіперфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи з вірилізацією й активацією сперматогенезу в яєчках (спостерігається при пухлинах в області заднього гіпоталамуса, сірого бугра, епіфіза, травматичних ушкодженнях діенцефальної області);

б) *хибна* – результат автономної гіперпродукції андрогенів (спостерігається при андрогенпродукуючих пухлинах яєчок чи кори надниркових залоз, гіперплазії клітин Лейдіга).

- Передчасне статеве дозрівання дівчат – поява якоїсь із вторинних статевих ознак у дівчин до 7,5 років. Існує три етіопатогенетичні механізми:

а) *центрогенний* (справжній пубертат);

б) *периферичний* (псевдопубертат);

в) *частковий* (неповний).

- Затримка статевого дозрівання хлопчиків – відсутність вторинних статевих ознак у хлопчиків при досягненні віку 14 років. Можливі причини – дефіцит гонадоліберінів гіпоталамуса або гонадотропінів аденогіпофіза, зниження синтезу тестостерону яєчками, зниження чутливості тканин-мішеней до дії тестостерону. Проявляється ознаками євнухоїдизму (недорозвинені яєчка та статевий член, «дівочий» тембр голосу, ожиріння, диспропорції скелету).

- Затримка статевого дозрівання дівчин – відсутність вторинних статевих ознак у дівчин при досягненні віку 14 років або первинна аменорея у віці 16 років за наявності вторинних статевих ознак. Затримка статевого дозрівання у дівчат може бути:

а) *первинною* – наслідок яєчникової недостатності (уродженої або придбаної);

б) *вторинною* – наслідок дефіциту гонадотропних гормонів.

- Тестикулярна недостатність (чоловічий гіпогонадизм) – причини аналогічні затримці статевого дозрівання хлопчиків, але поза залежністю від віку. Прояви – зниження лібідо, імпотенція, безпліддя.

- Ендокриногенна гіпофункція яєчників (первинна або вторинна) – призводить до безпліддя, порушень менструального циклу або аменореї.

- Ендокриногенна гіперфункція яєчників – гіперандрогенія або гіперестрогенія.

ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ДЕЯКИХ ХВОРОБ ЧОЛОВІЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

Репродуктивну систему чоловіків складають:

- *зовнішні статеві органи* – статевий член, яєчка, мошонка;
- *внутрішні статеві органи* – придаток яєчка, сім'явивідні та сім'явивергальні протоки, уретра, сім'яні пухирці, простата (передміхурова залоза), бульбоуретральні залози.

Захворювання чоловічої статевої системи та методи їх лікування вивчає **андрологія**.

Загальна семіотика змін секретів чоловічих статевих залоз представленв наступними станами:

Асперматизм – відсутність виділення еякуляту під час статевого акту при збережених процесах сперматогенезу. Може бути *істинним* (статевий акт не завершується сім'явипорскуванням через непрохідність вивідних протоків) і *хибним* (статевий акт завершується ретроградним сім'явипорскуванням – еякулят виділяється не назовні, а закидається в сечовий міхур).

Аспермія – відсутність у еякуляті сперматозоїдів і незрілих клітин сперматогенезу.

Азооспермія – відсутність у еякуляті сперматозоїдів за наявності у ньому незрілих клітин сперматогенезу. Виникає внаслідок ураження сперматогенного епітелію звивистих канальців яєчка.

Олігозооспермія – зменшення кількості сперматозоїдів у еякуляті ($\leqslant$ 20 млн/мл).

Астенозооспермія – зниження рухливості до 50% сперматозоїдів у еякуляті.

Тератозооспермія – наявність великої кількості патологічних форм сперматозоїдів у еякуляті.

Акіноспермія – наявність у еякуляті живих, але нерухомих сперматозоїдів, у той час як **некроспермія** – це наявність морфологічно нормальних, але загиблих сперматозоїдів.

Гемоспермія – наявність крові в еякуляті. Може бути *істинною* (кров потрапляє в еякулят у яєчках та насіннєвих шляхах) та *хибною* (кров у вигляді прожилок примішується до еякуляту в сечівнику).

ЗАПАЛЬНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ХВОРОБИ ЧОЛОВІЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

Простатит – запалення передміхурової залози; є найчастішим захворюванням статевих органів у чоловіків репродуктивного віку. Може мати різні форми (гострий, хронічний, абсцес простати, атонія простати тощо).

У основі патогенезу лежать інфекційні (спричинені бактеріями, вірусами, грибами) та неінфекційні запальні процеси з розвитком функціональних, мікроциркуляторних і застійних порушень.

Інфекція може потрапляти в простату наступними шляхами:

- *висхідним* – при уретритах, циститах, внаслідок інструментальних (катетеризація сечового міхура, бужування уретри) та ендоскопічних (уретроцистоскопія) втручань;

- *гематогенним* – із гнійних осередків в організмі.

Неінфекційні причини розвитку простатиту – венозний стаз і застій секрету.

Фактори ризику – запори, зловживання алкоголем, тривала гіподинамія, переохолодження, імунодефіцитні стани.

Камені передміхурової залози – наявність конкрементів у вивідних протоках і ацинусах простати. Найчастіше спостерігаються як наслідок хронічного простатиту.

Можливі *причини* утворення конкрементів:

- хронічний запальний процес у передміхуровій залозі;
- зниження вмісту в організмі цинку;
- рефлюкс сечі з уретри за наявності перешкоди до сечовипускання.

Обтурація камінням вивідних протоків ацинусів простати викликає застій секрету передміхурової залози та запалення. Тривалий запальний процес може призвести до утворення абсцесів, а при утрудненні відтоку із насіннєвих бульбашок розвивається везикуліт; передміхурова залоза поступово атрофується.

Везикуліт – запалення насіннєвих бульбашок. Може бути *первинним* (внаслідок висхідного або гематогенного інфікування) або *вторинним* (як ускладнення простатиту, уретриту, епідидиміту).

Орхіт – запалення яєчка (зазвичай, внаслідок гематогенного або висхідного інфікування). Особливістю орхіту є значна роль вірусної етіології, передусім при ***епідемічному паротиті***, який може призводити до ураження паренхіми яєчка з розвитком безпліддя.

Ушкодження тканини яєчка будь-якої етіології призводить до набряку, порушення проникності гемотестикулярного бар'єру та демаскування антигенів яєчка. У зв'язку з початком вироблення аутоантитіл, згодом відбувається порушення сперматогенезу й у раніше інтактному яєчку.

Епідидиміт – запалення придатка яєчка. Інфікування можливо гематогенним і висхідним шляхом. Епідидиміт може поєднуватися із запаленням яєчка (***епідидимоорхіт***).

Баланит – запалення головки статевого члена; ***постит*** – запалення крайньої плоті. Як правило, вони розвивається одночасно у вигляді **баланопоститу**. Він може мати як інфекційне, так і неінфекційне походження (псоріаз, хімічне подразнення, алергія, внаслідок інших хвороб головки статевого члена – кондиломи, шанкери, пухлини тощо). *Фактори ризику*:

- фімоз;
- неналежна гігієна статевих органів;
- хронічний уретрит;
- травматизація головки статевого члена та крайньої плоті;
- імуносупресивні хвороби.

Каверніт – запалення печеристих тіл статевого члена. У основі етіопатогенезу може бути гематогенне інфікування або пошкодження печеристих тіл.

Некротичний фасциїт статевих органів (гангрена Фурньє) – гострий анаеробний запальний процес, що раптово починається і бурхливо протікає в зовнішніх статевих органах із швидким розвитком некрозу тканин. Етіологічний фактор – анаеробні мікроби (найчастіше – *клостридії*).

Бурхливість розвитку процесу пов'язана з тим, що шкіра мошонки є доволі пухкою, шар епідермісу набагато тонший, аніж у шкірі інших ділянок тіла, а підшкірна клітковина розвинена незначною мірою.

ДОБРОЯКІСНА ГІПЕРПЛАЗІЯ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це формування множинних проліферативних центрів із епітеліальних і

стромальних клітин перехідної зони простати; одна з найпоширеніших хвороб чоловічої статевої системи. По мірі подальшого зростання, гіперплазована тканина стискає простатичний відділ уретри, через що відбувається її інфравезикальна обструкція з порушенням спорожнення сечового міхура. Крім того, незмінена тканина простати відтискається на периферію й атрофується, а у більшості випадків ця хвороба супроводжується асептичним простатитом.

У основі розвитку ДГПЗ лежить вікове зниження продукції тестостерону та підвищення рівню естрогенів, а також збільшення активності ***5-α-редуктази***. Крім того, відбувається підвищення адренергічної іннервації та збільшення щільності гладенької мускулатури.

Інфравезикальна обструкція при ДГПЗ зумовлена:

- стисканням уретри збільшеною в розмірах простатою внаслідок гіперплазії її залозистої тканини;
- запальним набряком і розростанням фібромускулярної строми простати;
- підвищенням тонусу та спазмом гладенької мускулатури простати та шийки сечового міхура.

ДГПЗ протікає в три стадії:

- *Стадія компенсації* – компенсаторна гіпертрофія детрузора дозволяє подолати уретральний опір і повністю випорожняти сечовий міхур.
- *Стадія субкомпенсації* – внаслідок тривалого навантаження на м'язовий апарат сечового міхура, гіпертрофія детрузора змінюється його гіпотрофією. Відповідно, сили скорочення детрузора не вистачає для повного випорожнення сечового міхура – після кожного сечовипускання в ньому ***прогресивно збільшується кількість залишкової сечі (у нормі не перевищує 50 мл)***, що призводить до хронічної затримки сечовипускання, деформації сечового міхура та ***міхурово-сечовідного рефлюксу***.

- *Стадія декомпенсації* – наростання декомпенсації детрузора з розвитком ***повної затримки сечовипускання***. Кількість залишкової сечі може досягати 1 л, створюються умови для інфікування та камнеутворення. Сеча ретроградно рухається шляхом найменшого опору, заповнюючи верхні сечові шляхи аж до розвитку ***ниркової недостатності***.

Раніше доброякісну гіперплазію передміхрової залози називали «*аденомою простати*», однак таке визначення є недостатньо коректним, тому наразі воно майже не вживається.

РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Рак передміхурової залози є одним із найчастіших онкологічних захворювань у чоловіків. Одним із патогенетичних механізмів його розвитку є андрогенна стимуляція. *Фактори ризику*:

- зрілий та похилий вік;
- генетична схильність;
- дефіцит антиоксидантів, незбалансоване харчування.

Важливо, що рак простати та її доброякісна гіперплазія розвиваються з різних відділів передміхурової залози – відповідно, видалення доброякісної гіперплазії (аденомектомія) не є профілактикою раку передміхурової залози.

Характерною локалізацією ***метастазів*** раку простати є ***кісткова тканина***.

Визначення ***простатоспецифічного антигену (ПСА)*** – провідний скринінговий тест раку передміхурової залози. ПСА є протеолітичним ферментом, переважна кількість якого в нормі потрапляє в насіннєву протоку та розріджає сперму, а вкрай мала частина – у кров. При цьому ПСА сироватки крові не є онкомаркером, він лише вказує на органоспецифічність патологічного процесу (тобто він може підвищуватися не лише при раку

простати, а й при ДГПЗ, гострому простатиті, катетеризації сечового міхура тощо).

ДЕЯКІ ІНШІ ХВОРОБИ ЧОЛОВІЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

Варикоцеле – розширення вен насіннєвого канатика.

Сперматоцеле – насіннєва ретенційна кіста придатка яєчка

Гідроцеле – скупчення серозної рідини між вісцеральним та парієтальним листками власної вагінальної оболонки яєчка.

Фімоз – звуження крайньої плоті статевого члена, при якому неможливо повністю чи частково оголити його головку. У новонароджених має фізіологічний характер, у подальшому – лише патологічний.

Фібропластична індурація статевого члена (хвороба Пейроні) – утворення щільних фіброзних бляшок у білковій оболонці кавернозних тіл.

Гострокінцеві кондиломи статевого члена – поліморфні ворсинчасті розростання внутрішнього листка крайньої плоті або головки статевого члена, викликані вірусом папіломи людини.

Еректильна дисфункція – нездатність досягнення та/або підтримання ерекції, достатньої щодо повноцінного статевого акту, що спостерігається понад 3 місяці.

Етіопатогенез може бути пов'язаний як із *органічними* причинами, так і з *психологічними* факторами. Іноді імпотенція може мати *ендокринологичний* генез (гіпогонадизм, гіперпролактинемія, гіпертиреоз, підвищений вміст естрогенів), розвиватися внаслідок *механічних* перешкод (аномалії розвитку,

хвороба Пейроні), бути зумовленою *інтоксикацією*, *запаленням* або прийомом деяких *медикаментів*.

У основі можуть бути:

- дефіцит цГМФ, що призводить до недостатньої вазодилатації;
- недостатня сприйнятливість судин до цГМФ;
- нестача компресії пеніальних вен внаслідок розростання сполучної тканини.

ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ДЕЯКИХ ХВОРОБ ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ

Клінічна дисципліна, що вивчає нормальну фізіологічну діяльність жіночих статевих органів та виникаючі в них патологічні процеси – це **гінекологія**. ***Репродуктивну систему жінок*** складають:

- *зовнішні статеві органи (вульва)* – великі та малі статеві губи, клітор, великі залози присінку вагіни, гімен або його залишки (межа між зовнішніми та внутрішніми статевими органами), також в області вульви виділяють лобок, присінок вагіни, зовнішній отвір уретри та передня проміжність;
- *внутрішні статеві органи* – вагіна, матка та її придатки (маточні труби, яєчники);
- *молочні залози*.

Жіноча репродуктивна система має *5 рівнів регуляції* – екстрагіпоталамічні структури та кора головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз, яєчники, органи-мішені (усі органи та тканини, що мають рецептори до статевих гормонів).

РОЗЛАДИ МЕНСТРУАЦІЇ

Менструація – це періодично виникаючі кров'янисті виділення зі статевих шляхів жінки внаслідок відторгнення ендометрію, що в нормі

відбувається наприкінці другої фази менструального циклу. Для *нормального* менструального циклу характерні менструації, що відбуваються:

- регулярно;
- з однаковими інтервалами від 21-24 до 35-38 днів (якщо інтервали більше 38 днів – це ***опсоменорея***);
- з тривалістю не менше 2 і не більше 7 днів (якщо триває менше 2 днів – це ***олігоменорея***, більше 7 днів – це ***поліменорея***);
- зі втратою крові приблизно 80 мл (якщо крововтрата менше 50 мл – це ***гіпоменорея***, більше 100 мл – це ***гіперменорея***);
- без необхідності прийому ліків;
- без болю, який впливає на спосіб життя та трудову діяльність.

Порушення менструального циклу представлені трьома групами розладів:

1. Аменорея – відсутність або припинення самостійних менструацій протягом 3-6 місяців або більше. Вона буває:

- *фізіологічна* – до менархе, під час вагітності та лактації, після менопаузи;
- *патологічна* – будь-які інші причини аменореї.

- *первинна* – аменорея при відсутності в анамнезі менструацій при досягнені 16 років;
- *вторинна* – якщо в анамнезі була бодай одна менструація.

- «*справжня*» – як наслідок порушень репродуктивної системи;
- «*несправжня*» – як наслідок анатомічних аномалій.

- *гіпергонадотропна* – із підвищенням рівня гондотропінів у крові;
- *нормогонадотропна* – рівень гонадотропінів у межах референсних значень;
- *гіпогондотропна* – зі зниженням рівня гондотропінів у крові.

- *гіпоталамічна* (у основі можуть бути генетичні хвороби, пухлини гіпоталамічного регінону, стрес, голодування);
- *гіпофізарна* (у основі можуть бути гіпоплазія гіпофізу, запалення гіпофізу, дефекти будови молекул гонадотропних гормонів тощо);
- *яєчникова* (у основі можуть бути відсутність яєчників, виснаження фолікулярного апарату яєчників, синдром полікистозних яєчників, ушкодження рецепторного апарату яєчників з втратою зворотного зв'язку «гіпофіз-яєчник»);
- *маткова* (агенезія мюллерових протоків, тестікулярна фемінізація, внутрішньоматкові сінехії, відсутність каналізації піхви, зарощення гімена).

2. Аномальні (патологічні) маткові кровотечі включають у себе:

- рясні менструальні кровотечі (***менорагія***);

- міжменструальні маткові кровотечі (***метрорагії***);

- поєднання рясних і тривалих менструацій з ациклічними матковими кровотечами (***меометрорагії***).

Аномальні маткові кровотечі поділяють на:

- *гострі* – епізод рясної крововтрати з ознаками гіповолемії та анемії;
- *хронічні* – спостерігаються більше 6 місяців, є аномальними за обсягом, регулярністю або частотою.

У основі ***етіопатогенезу*** аномальних маткових кровотеч лежать групи причин, які об'єднує класифікаційна система ***PALM-COEIN***:

- PALM – *структурні* зміни тіла матки, а саме: ***P***olyp (поліп), ***A***denomyosis (аденоміоз), ***L***eomyoma (міома), ***M***alignancy and hyperplasia (пухлини та гіперплазія).

- COEIN – *інші* причини, а саме: ***C***oagulopathy (коагулопатія), ***O***vulatory dysfunction (овуляторна дисфункція), ***E***ndometrial (ендометріальні причини), ***I***atrogenic (ятрогенні причини), ***N***ot yet classified (не уточнені причини).

3. Дисменорея – болі під час менструації, що супроводжуються комплексом нейровегетативних розладів (нудота, блювання, діарея, слабкість, головний біль, пітливість тощо). За вираженістю болю виділяють три ступені дисменореї, а за етіпатогенезом – дві форми:

- *Первинна* – не пов'язана з захворюваннями внутрішніх статевих органів. Патогенез зумовлений дисфункцією нейроендокринної регуляції менструального циклу, яка призводить до надмірних маткових скорочень міометрію – це веде до порушення маткової перфузії з розвитком ішемії, яка й зумовлює біль.
- *Вторинна* – зумовлена хворобами внутрішніх статевих органів. Патогенез збігається з механізмом розвитку хвороб, що спричинили вторинну аменорею.

ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНИЙ СИНДРОМ

Передменструальний синдром – це симптомокомплекс, що проявляється аналогічними нейропсихічними, судинно-вегетативними та ендокринними порушеннями та виникає за два або більше днів до менструації не менше, аніж у двох послідовних менструальних циклах.

Передумови цьому створюють дисфункція центральних ланцюгів регуляції репродуктивної системи, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, збільшення продукції простогландинів, зниження рівня ендогенних опіоїдних пептидів, гіперпролактінемія в другій фазі менструального циклу й деякі інші причини.

Провідним патогенетичним ***механізмом*** є реакція ЦНС на коливання рівня статевих гормонів протягом менструального циклу.

Синдром може мати різноманітні ***форми*** – *набрякову, емоційно-афективну, цефалгічну, кризову* (циклічний синдром панічних атак), *атипову.*

СИНДРОМ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ У ЖІНОК

Можливі причини гіперандрогенії у жінок:

1. Адреногенітальний синдром (практичне заняття №25).

2. Синдром полікістозних яєчників (синдром Штейна-Левенталя) – це поєднання клінічних і біохімічних проявів гіперандрогенії з овуляторною дисфункцією та полікістозною зміною будови яєчників. Групи симптомів:

- клінічні прояви гіперандрогенії (гіпертріхоз, гірсутизм, алопеція, акне, себорея);
- аменорея або олігоменорея;
- ановуляторне безпліддя;
- метаболічні порушення, у тому числі можливо ожиріння;
- УЗ-ознаки – збільшення овaріального об'єму більше 10 $см^3$ або наявність в яєчниках 25 чи більше фолікулів діаметром від 2 до 10 мм.

У основі синдрому лежить ***зачароване коло патогенезу*** – збій будь-якого з етапів стероїдогенезу в яєчниках призводить до зміни концентрації статевих стероїдів та гонадотропної дисфункції за зворотнім зв'язком. Порушення секреції гондотропного релізінг-гормону призводить до гіперсекреції лютеїнізуючого гормнону та яєчникової гіперандрогенії, порушенням ароматазної активності та фолікулогенеза з розвитком хронічної ановуляції. Крім того, відбувається надлишкова секреція інсуліну (може поєднуватися з ожирінням та інсулінорезистентністю), який стимулює синтез андрогенів та знижує продукцію секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну.

ЗАПАЛЬНІ ТА ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Найбільш поширеними запальними хворобами жіночих статевих органів є:

- **Інфекції нижнього відділу** статевих органів (нижче внутрішнього зіву):
  - вульвіт;
  - вагініт;
  - бартолініт;
  - абсцес бартолінової залози;

- ендоцервіцит.

- **Інфекції верхнього відділу** статевих органів (вище внутрішнього зіву):
  - ендометрит;
  - ендоміометрит;
  - сальпінгіт;
  - оофорит;
  - сальпінгоофорит.

Зазвичай хронічні запалення мають неінфекційну етіологію, у той час як гострі переважно пов'язані з мікробами. Шляхи розповсюдження інфекції в статевих шляхах у жінок – висхідний, гематогенний, лімфогенний, контактний (із сусіднім органом чи тканиною). При цьому ***індикаторами бактеріального обсіменіння статевих шляхів вважаються мікоплазми та уреаплазми***, які водночас не є провідною причиною інфекційних запалень.

Можливі *ускладнення*:

- параметрит – запалення параметрію;
- гідросальпінкс – накопичення серозного ексудату в матковій трубі;
- піосальпінкс – накопичення гною в матковій трубі;
- піовар – абсцес яєчника (порожнина з гноєм);
- тубооваріальний абсцес – запальне утворення з компрометацією яєчника та маткової труби, яке «припаяно» до сусідніх органів і тканин;
- пельвіоперитоніт – запалення очеревини малого тазу;
- перитоніт – запалення очеревини, що виходить за межі малого тазу.

ЕНДОМЕТРІОЗ

Ендометріоз – це патологічний процес, при якому за межами порожнини матки відбувається доброякісне розростання тканини, яка за своїми морфофункціональними властивостями подібна до ендометрію.

Прояви хвороби включають біль (значно посилюється в перименструальний період), диспареунію, анемію, гіперполіменорею та

ознаки ураження компрометованого органу чи тканини. Конкретні симптоми залежать від локалізації гетеротопій – виділяють ендометріоз:

- **генітальний:**

  - ***внутрішній*** (ураження тіла матки) – аденоміоз (відрізняється від міоми відсутністю капсули, чітких меж та наявністю пальпаторного болю);

  - ***зовнішній*** – ураження піхви, шийки матки, яєчників (ендометриоїдні кісти яєчників – «*шоколадні кісти*»), маткових труб;

- **екстрагенітальний**.

Етіопатогенез достовірно не визначений, розглядаються деякі теорії:

- *ембріональна, дизонтогенетична* – розглядає ендометріоїдні вогнища як аномальні залишки мюллерових протоків;

- *імплантаційна* – аденоміоз розвивається з елементів ендометрію, що вростають в стінку матки;

- *транслокаційна* – екстрагенітальний та зовнішній генітальний ендометріоз розвиваються з елементів ендометрію, що переносяться під час менструації рефлюксом через маткові труби на яєчники, очеревину тощо;

- *теорія дисемінації* – перенесення елементів ендометрію на інші органи та тканини під час травми ендометрію (у тому числі при хірургічному втручанні);

- *імунна* – недостатність системи імунобіологічного нагляду сприяє дисемінації та імплантації ендометрію в тканини нехарактерних локалізацій;

- *гормональна* – розвиток ендометріозу внаслідок порушення нейроендокринної регуляції (наприклад, гіперестрогенія або дефіцит прогестерону);

- *генетична* – наявність генетичних детермінант, що зумовлюють ендометріальні вогнища;

- *метапластична* – розглядає ендометріоз як наслідок метаплазії целомічного епітелію й ембріональної очеревини;

- *онкогенна* – дозволяє пов'язувати ендометріоз зі зниженням апоптозу, неоангіогенезом і нейрогенезом;

- *екологічна* – передбачає вплив несприятливого екологічного становища на розвиток ендометріальних гетеротопій.

РОЗЛАДИ КЛІМАКТЕРІЮ

Клімактерій – це період життя, за якого відбувається генетично детерміноване вгасання функцій репродуктивної системи. Він має наступні періоди:

- *перехідний період* – умовно з 45 років до менопаузи;

- *менопауза* – остання менструація в житті жінки, оцінена ретроспективно після 12 місяців аменореї;

- *постменопауза* – із менопаузи до кінця життя.

Увесь перехідний період, а також один рік після останньої в житті менструації об'єднують під назвою ***перименопауза***.

Патологічний перебіг клімактерію може бути зумовлений різким зниженням фолікулярного пулу, що призводить до зниження синтез естрогенів із наступними наслідками:

- компенсаторне збільшення синтезу гонадотропінів із дисбалансом нейромедіаторів, що зумовлює вазомоторні, нейровегетативні та психоемоційні симптоми;

- компенсаторне збільшення позагонадного синтезу естрогенів веде до ожиріння, дисліпідемії та інсулінорезистентності;

- зниження проліферації клітин, що призводить до активації деструктивних процесів;

- зменшення проліферації епітелію піхви супроводжується зниженням числа лактобактерій, що веде до зниження концентрації в піхвовому середовищі молочної кислоти та перекису водню, збільшення pH, розмноження нехарактерної мікрофлори з ризиком розвитку висхідних інфекцій.

Прояви можна розділити на ***вазомоторні*** (приливи жару, пітливість, порушення сна), ***генітоуринарний синдром*** (сухість слизових оболонок) та ***пізні*** (остеопороз, внутрішні хвороби).

ДОБРОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Міома – доброякісна пухлина з клітин міометрію. Етіопатогенез достовірно не відомий, розглядають дві найбільш імовірні ***теорії*** – дефект онтогенезу чи надбане пошкодження клітини у зрілій матці. Міома може мати різну ***локалізацію*** – *субсерозну, субмукозну, інтерстиціальну, інтралігаментарну, паразитуючу* (субсерозна міома на ніжці, що прикріплюється до інших внутрішніх органів і використовує їх у якості додаткового джерела кровопостачання).

Кожен міоматозний вузол має лише одну клітину-попередницю. Відповідно, розвитку міоми також сприяють хронічні ішемії міометрію, що призводить до мутацій відповідних клітин, порушення рецепції до статевих стероїдів.

Доброякісні пухлини яєчників – група патологічних утворень овариальної тканини, що виникають внаслідок порушення процесів клітинної проліферації та диференціювання. У їхній основі лежить:

- первинне ослаблення функції яєчників та зниження рівня овариальних естрогенів;

- тривале компенсаторне підвищення рівня ФСГ, через що у яєчниках виникає спочатку дифузна, потім осередкова гіперплазія та проліферація клітинних елементів, яка може закінчитися утворенням пухлини.

Фактори ризику:

- несвоєчасне (раннє чи пізнє) менархе;
- пізнє (після 50 років) настання менопаузи;
- порушення менструального циклу;
- хронічні запальні захворювання придатків матки.

Доброякісні утворення яєчників представлені щонайменше двома великими групами:

- ***Кістоми*** – справжні пухлини яєчників. Деякі з них є гормонпродукуючими (фемінізуючими або маскулінізуючими).

- ***Кісти*** – пухлиноподібні процеси, що представлені патологічної порожниною, заповненою будь-яким вмістом внаслідок затримки або надмірної секреції певної рідини. Вони бувають ретенційні, рамоліційні, паразитарні, травматичні та з персистуючих органів.

ПЕРЕДРАК І ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Доброякісні незапальні хвороби шийки матки розглядають зазвичай як факультативний чи облігатний ***передрак***. До них відносяться:

- *справжня ерозія* – травматичне чи інфекційне пошкодження епітелію шийки матки, що характеризується його локальною відсутністю;

- *ектропіон* – виворіт слизової оболонки цервікального каналу;

- *лейкоплакія* – гіперкератоз епітелію шийки матки;

- *поліп шийки матки* – місцевий виріст епітелію цервікального каналу;

- *дисплазія епітелію шийки матки* – облігатний (справжній) передрак.

Передраковим станом вважається **гіперплазія ендометрію** – надмірне розростання слизової оболонки матки. Вона буває залозисто-кістозна, атипова та у вигляді поліпів.

Рак шийки матки – злоякісне новоутворення в області шийки матки, є одним із найрозповсюдженіших онкологічних захворювань. У етіопатогенезі більшості випадків провідну роль відіграє інфікування ***вірусом папіломи людини*** (рідше – ***вірусом простого герпесу другого типу***). Гістологічно найчастіше представлений аденокарциномою чи плоскоклітинним раком.

Рак тіла матки (карцинома ендометрію) – злоякісне новоутворення з епітеліального шару тіла матки. За патогенезом поділяється на:

- новоутворення I типу – переважно в менопаузі внаслідок гіперплазії ендометрію, через дію естрогенів.

- новоутворення II типу – у жінок старше 60 років, не має зв'язку з гормональною стимуляцією.

Рак яєчників є групою новоутворень, що виникають у різних тканинах у яєчниках. Найпоширеніший тип раку – це той, за якого поширення ракових клітин відбувається вздовж поверхні яєчників. Переважно рак яєчників виникає в перименопаузі або постменопаузі.

ХВОРОБИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мастит – неспецифічний запальний процес у молочній залозі, у більшості випадків викликаний стафілококом (рідше – стрептококом, кишковою паличкою, неклостридіальними анаеробами). Можливі ***ускладнення*** маститу – лімфангіт, лімфаденіт, сепсис. Мастит буває:

I. - гострий (у тому числі ***лактаційний***),
- хронічний;

II. - підшкірний,
- субареолярний,
- інтрадуктальний,
- інтрамамарний,
- ретромамарний;

III. - серозний,
- інфільтративний,
- абсцедуючий,
- флегмонозний,
- гангренозний.

Дисгормональні гіперплазії молочних залоз включають наступні стани:

- *Мастопатія* – фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз, що характеризується проліферативними та регресивними змінами з порушенням співвідношення епітеліального та сполучно-тканинного компонентів. Захворювання проявляється виникненням множинних дифузних або осередкових ущільнень у молочних залозах та пов'язано, передусім, зі змінами гормонального фону.

- *Мастодинія* – самостійне захворювання або синдром при інших хворобах, що характеризується болем, набряком, почервонінням і огрубінням молочних залоз.

- *Гінекомастія* – збільшення молочної залози у чоловіків.

Фіброаденома – доброякісна пухлина з комбінованою проліферацією сполучнотканинного та епітеліального компонентів. Фіброаденома має округлу форму, еластичну або щільно-еластичну консистенцію, рівну гладку поверхню, не спаяна з оточуючими тканинами. Найчастіше локалізується у верхньо-зовнішніх квадрантах молочної залози.

Внутрішньопротокова папілома – доброякісна папілярна пухлина, що виникає в протоці молочної залози. Характерним є виділення з сосків світло-коричневої або кров'янистої рідини, що іноді супроводжується болями в молочній залозі.

Рак молочної залози – злоякісна пухлина, яка розвивається з епітелію проток або часточок молочної залози. Розвитку сприяє підвищення естрогенної активності, надлишковий синтез статевих гормонів або введення їх в організм. Існують наступні форми:

- *вузлові форми:*

- відмежовано зростаючі,

- місцево-інфільтративно зростаючі;

- *дифузні форми:*

- набряклі,
- дифузно-інфільтративні,
- лімфангітичні;

- *атипові форми:*

- рак Педжета,
- прихований рак.

ДЕЯКІ ІНШІ ГІНЕКОЛОГІЧНІ ХВОРОБИ

Позаматкова вагітність – вагітність, при якій запліднена яйцеклітина імплантується та розвивається поза межами порожнини матки. Фізіологічний розвиток такої вагітності ***неможливий***.

Фактори ризику:

- хронічні запальні хвороби органів малого тазу;
- перенесені венеричні захворювання;
- аномалії розвитку маткових труб;
- спайкові процеси;
- використання внутрішньоматкової контрацепції;
- пухлини матки або її придатків;
- ендометріоз;
- статевий інфантилізм.

Головною причиною ектопічної імплантації є ***порушення переміщення заплідненої яйцеклітини***. У нормі перистальтика труб направлена до матки та посилюється за наявності всередині труби «стороннього тіла» – у результаті плідне яйце рухається по матковій трубі протягом трьох діб. Відповідно, *патогенетичні умови* для виникнення позаматкової вагітності можуть створювати:

- ослаблення трубної перистальтики;

- подовження маткової труби (через що воно «не встигає» потрапити до порожнини матки до вікна імплантації);
- підвищення адгезивних властивостей плідного яйця.

Можливі ***ектопічні локалізації:***

- маточні труби (інтерстиціальна, ампулярна або істмічна частини, фімбрії труб);
- яєчник;
- очеревина;
- між зв'язками матки;
- шийка матки;
- рудиментарний ріг матки.

Після ектопічної імплантації, розвиток плідного яйця відбувається за запрограмованим механізмом, але за відсутності ендометрію цей процес відбувається в умовах гіпоксії, а по мірі зростання плідного яйця відбувається ***перерозтягнення аномального плодовмістилища з проростанням у його стінку ворсин хоріону*** та подальшим ***розривом***. «Золотим стандартом» *діагностики* є аналіз на бета-субодиницю хоріонічного гонадотропіну людини та проведення ультразвукового дослідження. За відсутності адекватного лікування *прогноз* для пацієнтки несприятливий – розрив плодовмістилища може призводити до гемоперітонеума та геморагічного шоку.

Синдром гіперпролактинемії – підвищення секреції пролактину, що не викликане фізіологічними причинами та поєднується з безпліддям, порушенням менструального циклу та галактореєю. Патологічне підвищення рівня пролактину може бути *функціональним*, *органічним* (пухлинним), *ятрогенним*.

Передчасне виснаження яєчників – це вторинна яєчникова аменорея у жінок до 40 років. Поєднується з безпліддям, зниженням рівню статевих

гормонів, екстрагенітальними симптомами. Уражаються яєчники – або фолікулярний апарат, або відповідні рецептори.

Вагінізм – рефлекторне спастичне скорочення м'язів присінка піхви та діафрагми тазу.

Трофобластична хвороба – гетерогенна група проліферативних хвороб трофобласта, що призводять до втрати його функції:

- неінвазивний пухирний занесок;
- інвазивний пухирний занесок;
- злоякісні пухлини трофобласту – хоріонкарцинома (дуже швидко метастазує), епітеліоїдна трофобластична пухлина, трофобластична пухлина плацентарного ложа).

Трофобластичні пухлини переважно мають генетичний генез, виділяють наступні теорії їх виникнення:

- *проліферативна* – внаслідок проліферації клітин Лангханса та синцитію;
- *вірусна* – внаслідок трансформації трофобласту після вірусних хвороб;
- *запальна* – децидуальний ендометрит може призводити до трансформації ворсин;
- *андрогенетична* – внаслідок хромосомних аномалій;
- *імунологічна* – плідне яйце може викликати неадекватну імунну відповідь;
- *гіперпродукція гіалуронідази* – призводить до деструкції стінок судин і сприяє метастазуванню;
- *гіпопротеїнемічна* – дефіцит білка може бути фоном для дефекту генів.

Бактеріальний вагіноз – незапальне інфекційне захворювання піхви, що характеризується її дизбіозом. Етіопатогенез можливий за одним із варіантів:

- первинне олужнення середовища піхви, що призводить до зниження пулу лактобактерій;

- первинне зменшення пулу лактобактерій, що призводить до залуження середовища піхви.

ХВОРОБИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

Розділ клінічної медицини, який вивчає інфекції, що передаються статевим шляхом – це **венерологія**. Наразі відомо декілька десятків збудників таких хвороб, серед них бактерії, віруси, найпростіші, дріжджові гриби та членистоногі.

Венерологічні хвороби мають високу контагіозність і швидко поширюються серед певного контингенту населення. Ці хвороби можна умовно поділити на такі групи:

ВЕНЕРИЧНІ ХВОРОБИ	***«Класичні» венеричні хвороби***	Сифіліс	Збудник – *Treponema pallidum*
		Гонорея	Збудник – *Neisseria gonorrhoeae*
		Лімфогранулематоз паховий	Збудник – *Chlamydia trachomatis*
		Шанкроїд	Збудник – *Haemophilus ducreyi*
		Гранульома венерична	Збудник – *Klebsiella granulomatis*

Інші інфекції, що передаються статевим шляхом	Із переважним ураженням статевих органів	Сечостатевий хламідіоз	Збудник – *Chlamydia trachomatis*
		Сечостатевий трихомоніаз	Збудник – *Trichomonas vagimalis*
		Кандидозні вульвовагініти і балонопостити	Збудник – *Candida albicans*
		Сечостатевий мікоплазмоз	Збудник – *Mycoplasma hominis*
		Генітальний герпес	Збудник – *Herpes simplex virus*
		Шпичасті бородавки	Збудник – *Papillomavirus hominis*
		Генітальний контагіозний молюск	Збудник – *Molluscovirus hominis*
		Гарднерельоз	Збудник – *Garderella vaginalis*
		Урогенітальний шигельоз	Збудник – *Shigella species*
		Лобковий педикульоз	Збудник – *Phthirus pubis*
		Короста	Збудник – *Sarcoptes scaniei*
	Із переважним ураженням інших органів	ВІЛ-інфекція	
		Гепатит В	
		Лямбліоз	

БЕЗПЛІДДЯ

Шлюб вважається **безплідним**, якщо протягом щонайменше 12 місяців регулярного статевого життя без використання контрацепції вагітність не настає. Саме по собі ***безпліддя є симптомом, а не діагнозом.***

Розділ клінічної медицини, що займається дослідженням і усуненням причин, що викликають безпліддя – це **репродуктологія**.

Безпліддя може бути *первинним* (коли людина ніколи не була здатна до запліднення) і *вторинним* (коли раніше в цьому шлюбі були вагітності), а також *абсолютним* (через незворотні патологічні зміни, що виключають можливість зачаття) і *відносним*.

Чоловіча безплідність – нездатність чоловіка до запліднення жінки. Це можуть зумовлювати психічні розлади, системні захворювання, травми яєчок та сім'явиносних шляхів, а також ятрогенні, токсичні та радіаційні ураження, варикоцеле, інфекції статевих залоз, інфекційно-запальні захворювання статевих органів, порушення ерекції чи еякуляції, перенесений епідемічний паротит тощо. Чоловіча безплідність буває:

- *секреторна* – через порушення утворення сперматозоїдів;
- *екскреторна* (обструктивна) – внаслідок стенозу або облітерації сім'явивідних проток або вад розвитку та облітерації сечівника;
- *імунологічна* – через ушкодження сперматогенного епітелію аутоантитілами внаслідок підвищення проникності гематотестикулярного бар'єру (попереднє демаскування);
- *психогенна*;
- *змішана*.

Жіноча безплідність – нездатність жінки до зачаття. Відомі такі її форми:

- *трубно-перитонеальна* – внаслідок порушення прохідності або скоротливої діяльності маткових труб чи утворення перитонеальних спайок, що зумовлює порушення транспорту статевих клітин;

- *ендокринна* – через порушення або відсутність нормального фолікулогенезу в яєчниках (можливі варіанти – ановуляція, недостатність лютеїнової фази, синдром лютеїнізації неовульованого фолікула);

- *маткова* – внаслідок патологічних процесів чи патологічних станів матки;

- *шийкова* – через неможливість руху сперматозоїдів по цервікальному каналу;

- *імунологічна* – внаслідок утворення антиспермальних антитіл;

- *психогенна* – у результаті порушення психоемоційної діяльності (наприклад, «синдром очікування вагітності»).

26.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Дайте вичерпну характеристику порушенням статевого диференціювання.

2. Які Вам відомі форми порушень статевого дозрівання та статевої функції?

3. Назвіть головні симптоми, що характеризують порушення секретів чоловічих статевих залоз.

4. Етіопатогенез і укладення простатиту.

5. Етіологія, патогенез і механізм ускладнень доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Стадії ДГПЗ.

6. Запальні хвороби органів чоловічої статевої системи.

7. Рак передміхурової залози.

8. Причини та механізми розвитку еректильної дисфункції.

9. Дайте загальну характеристику найбільш поширених незапальних хвороб органів чоловічої статевої системи.

10. Види та механізми розвитку розладів менструації, причини виникнення.

11. Які Вам відомі ендокринологічні гінекологічні хвороби? Дайте вичерпну характеристику етіології та патогенезу цих хвороб.

12. Запальні неспецифічні хвороби органів жіночої статевої системи.

13. Ендометріоз – теорії походження, патогенез. Клініко-морфологічні види.

14. Доброякісні, фонові, передракові та злоякісні хвороби органів жіночої статевої системи – етіологія та патогенез.

15. Етіологія та патогенез найбільш поширених захворювань молочної залози.

16. Етіологія та патогенез інших найбільш поширених гінекологічних хвороб.

17. Загальна характеристика хвороб, що передаються статевим шляхом. Назвіть збудників найбільш поширених венеричних захворювань.

18. Етіологія та патогенез чоловічого та жіночого безпліддя, їхні види.

19. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Ендометріоз, фіброміома, ендометрит, аднексит. Простатит, рак простати.

27.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

2. Менструація, що триває більше 7 днів.

4. Вид гермафродитизму, за якого статеві залози представлені тканиною як яєчок, так і яєчників.

5. Доброякісна пухлина з клітин міометрію.

6. Яка обструкція виникає внаслідок прогресуючої доброякісної гіперплазії передміхурової залози?

7. Яка тканина переважно вражається метастазами при раку простати?

9. Патологічний процес, при якому за межами порожнини матки відбувається доброякісне розростання тканини, яка за своїми морфофункціональними властивостями подібна до ендометрію.

10. Запалення головки статевого члена та крайньої плоті.

13. Менструація зі втратою крові більше 100 мл.

14. Як називається сеча, що залишається в сечовому міхурі після сечовипускання?

15. Як тривіально називають ендометріоїдну кисту яєчника?

16. Який мікроорганізм найчастіше викликає неспецифічний мастит?

18. Виворіт слизової оболонки цервікального каналу.

20. Міжменструальна маткова кровотеча.

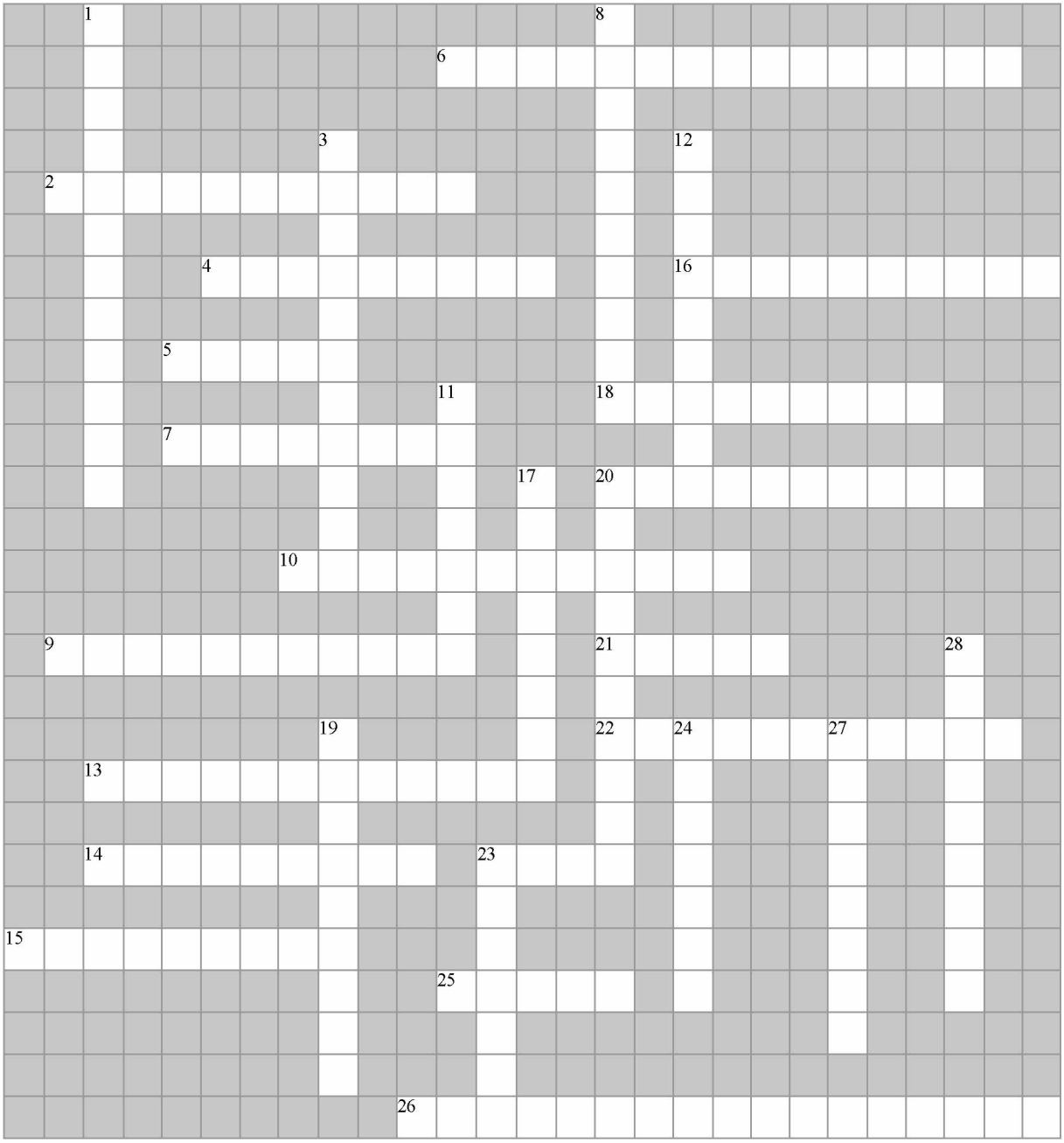
21. Запалення яєчка.

22. Відсутність виділення еякуляту під час статевого акту при збережених процесах сперматогенезу.

23. Синдром поєднання клінічних і біохімічних проявів гіперандрогенії з овуляторною дисфункцією та полікістозною зміною будови яєчників – *абревіатура*.

25. Звуження крайньої плоті статевого члена, при якому неможливо повністю чи частково оголити його головку.

26. Ендометріоз із локалізацією гетеротопій поза межами органів жіночої статевої системи.



За вертикаллю:

1. Наявність у еякуляті морфологічно нормальних, але загиблих сперматозоїдів.

3. Вагітність, при якій запліднена яйцеклітина імплантується та розвивається поза межами порожнини матки.

8. Розширення вен насіннєвого канатика.

11. Незапальне інфекційне захворювання піхви, що характеризується її дизбіозом – це бактеріальний …

12. Запалення передміхурової залози.

17. Відсутність в еякуляті сперматозоїдів і незрілих клітин сперматогенезу.

19. Рясні менструальні кровотечі.

20. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз, що характеризується проліферативними та регресивними змінами з порушенням співвідношення епітеліального та сполучно-тканинного компонентів.

23. Венерична хвороба, що викликається блідною трепонемою.

24. Епідемічний … може ускладнюватися орхітом із розвитком безпліддя.

27. Відсутність або припинення самостійних менструацій протягом 3-6 місяців або більше.

28. Нездатність зрілого організму відтворювати потомство.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Хворий 75 років скаржиться на почащене сечовиділення (4-5 разів за ніч), потоншення струменя сечі. Об'єктивно: при пальпації простата збільшена - 4х6 см, туго-еластичної консистенції, з чіткими контурами, гладенька. Урофлоурометрія: 42 мл/сек. УЗД: в просвіті сечового міхура додаткове утворення з чіткими контурами. Залишкової сечі – 100 мл. Який найбільш імовірний діагноз?

A. Доброякісна гіперплазія простати

B. Хронічний простатит

C. Рак простати

D. Склероз простати

E. Рак сечового міхура

2. Жінка 26 років скаржиться на затримку менструації на 3 тижні, відчуття нудоти, здебільшого зранку. Тест на вагітність позитивний. Менструальний цикл регулярний. Вагітностей не було. При обстеженні встановлено: слизова шийки матки і піхви ціанотичні, тіло матки дещо збільшене в розмірах.

Ліворуч пальпується пухлинне утворення, болюче при палипації. Проведено УЗД – ембріона в порожнині матки не виявлено. Найбільш ймовірний діагноз?

A. Порушення менструального циклу

B. Маткова вагітність в малому терміні

C. Порушена позаматкова вагітність

D. Підозра на прогресуючу позаматкову вагітність

E. Гіпофізарно-яєчникова недостатність

3. Жінка 30 років скаржиться на безпліддя протягом 10 років подружнього життя. Менструації з 17 років, нерегулярні, з затримками на місяць та більше. Маса тіла надмірна, гірсутизм. При бімануальному дослідженні: тіло матки зменшено у розмірах, яєчники збільшені у розмірах, щільної консистенції, безболісні, рухомі при зміщенні. Базальна температура монофазна, каріопікнотичний індекс – 70%. Який діагноз найбільш імовірний?

A. Запальні пухлини яєчників

B. Фолікулярні кисти яєчників

C. Генітальний ендометріоз

D. Туберкульоз статевих органів

E. Синдром полікістозних яєчників

4. Хвора 28 років надійшла до гінекологічного відділення зі скаргами на болі внизу живота, мажучі кров'янисті виділення до та після менструації протягом 5 днів. Захворювання пов'язує з перенесеним абортом 2 роки тому. Протизапальне лікування ефекту не дало. При бімануальному дослідженні: матка збільшена, щільна, болюча, гладка. При гістероскопії в ділянці дна матки видно темно-червоні отвори, з яких виділяється темна кров. Який діагноз відповідає даній клінічній картині?

A. Аденоміоз

B. Поліменорея

C. Гіперменорея

D. Субмукозний фіброматозний вузол

E. Дисфункціональна маткова кровотеча

5. Хвора 20 років на десяту добу після виписки з пологового відділення звернулась зі скаргами на підвищення температури тіла до 39^0С, біль в правій молочній залозі. При огляді: молочна залоза збільшена, у верхньому зовнішньому квадраті відмічається ділянка гіперемії, там же пальпується ущільнення з нечіткими контурами, лактостаз, флюктуація відсутня. Лімфатичні вузли в правій пахвовій ямці збільшені, болючі. Вкажіть вірний діагноз.

A. Лактаційний мастит

B. Абсцес

C. Бешиха

D. Дерматит

E. Мастопатія

27.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

I. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

II. Зобразіть схему патогенезу того захворювання жіночої чи чоловічої статевої системи, яке визначить викладач:

1 варіант – доброякісна гіперплазія передміхурової залози;

2 варіант – ендометріоз;

3 варіант – класифікація розладів менструації.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	28	Порушення функцій нервової системи

28.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Нервові механізми регуляції мають пріоритетну роль реалізації швидких адаптивних стереотипних відповідей на зовнішні подразники. Нервова регуляція забезпечує рухові акти, функції внутрішніх органів, секреторні процеси, координацію зростання, формоутворення, розмноження, поведінкові реакції. Велике значення цих процесів зумовлює актуальність вивчення станів, що супроводжуються неврологічним чи психічним дефіцитом.

28.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патофізіологію порушень нервової системи та аналізаторів, у тому числі найбільш поширені симптоми, синдроми та хвороби нервової системи та психічних функцій.

28.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Наводити причини патологій нервової системи.
- Пояснювати сутність топічної діагностики та рівнів ураження нервової системи.
- Володіти інформацією про розлади чутливості, рефлекторної діяльності та моторної функції, а також сприйняття, пам'яті, мислення, волі, емоцій, настрою, координації рухів, праксії та мови.
- Наводити приклади типових форм патології аналізаторів.
- Характеризувати етіопатогенез найбільш поширених симптомів, синдромів і хвороб нервової системи.
- Визначати механізми розвитку болю, його види.

28.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Причини патології нервової системи можна класифікувати наступним чином:

- За *походженням*:

- ендогенні;
- екзогенні.

- За *природою*:

- фізичні (травма, іонізуюча радіація, дефіцит кисню в зовнішьому середовищі);
- хімічні (отрути, спирти, наркотики, психотропні ліки тощо);
- біологічні (нейротропні бактерії та віруси, їх токсини);
- психогенні.

- За *локалізацією*:

- ушкодження центральної нервової системи;
- ушкодження периферичної нервової системи.

ТИПОВІ ФОРМИ ПОРУШЕНЬ НЕВРОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ

На ***клітинному рівні*** переважна більшість типових форм порушень функцій нервової системи поза залежністю від локалізації пов'язані з патологіями на таких рівнях:

- Порушення функції нервових клітин:

- розлади електрофізіологічних процесів;
- розлади нейрохімічних (медіаторних) процесів;
- розлади аксоплазматичного транспорту.

- Розлади синаптичної передачі:

- порушення синтезу медіатора;
- порушення транспорту медіатора;

- порушення депонування медіатора в нервових закінченнях;
- порушення секреції медіатора в синаптичну щілину;
- порушення взаємодії медіатора з рецепторами;
- порушення видалення медіатора із синаптичної щілини.

До таких змін можуть призводити травматичні, гіпоксичні, інфекційні, імунні й інші причини пошкодження нервової тканини, а проявлятися вони можуть розладами будь-якої з функцій нервової системи.

РОЗЛАДИ ЧУТЛИВОСТІ

При пошкодженні рецепторів, провідних шляхів або кіркових центрів чутливості можуть виникати такі розлади:

Анестезія – повна втрата одного або декількох видів чутливості (тактильна анестезія, аналгезія, термоанестезія, топанестезія, астереогнозія). Якщо компрометовані всі види чутливості – йдеться про тотальну анестезію.

Гіпестезія – зниження чутливості та інтенсивності відчуттів.

Гіперстезія – підвищення чутливості до подразників внаслідок зниження порогу збудливості чутливих рецепторів.

Поліестезія – одиничне подразнення, що сприймається як множинне.

Дизестезія – спотворене відчуття подразників.

Синестезія – сприйняття подразнення не лише в місці його дії, а й в інших місцях.

Аллохейрія – при нанесенні больових або температурних подразників у зоні випадання чутливості пацієнт відчуває їх контрлатерально на здоровому боці.

Термалгія – болісне відчуття холоду та/або тепла.

Гіперпатія – спотворена чутливість зі зміною якості відчуття.

Парестезія – поява неприємних відчуттів із поверхневих частин тіла за відсутності реальних подразників (печіння, поколювання, «удар» електричним струмом тощо).

Сенестопатія – неприємні відчуття різної інтенсивності та тривалості з боку вісцеральних органів за відсутності встановленої соматичної патології.

Дисоційований розлад чутливості – розлад одних видів чутливості при збереженні інших.

Розлади чутливості за етіологією можна поділити на 4 групи:

- *Периферичний тип* – ураження рецептора (опікове, рубцеве, травматичне) або нерву (мононевритичний варіант) чи декількох нервів (поліневритичний варіант).
- *Сегментарний тип* – ураження корінця, заднього рогу спинного мозку, міжхребцевих вузлів або передньої білої спайки.
- *Провідниковий тип* – при ураженні провідних шляхів спинного та головного мозку
- *Корковий тип* – при ураженні задньої центральної звивини.

РОЗЛАДИ РЕФЛЕКТОРНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Розлади рефлекторної діяльності розвивається внаслідок патології будь-якого з нейронів (як периферичного, так і центрального) рефлекторного ланцюга. Це може призводити до таких наслідків:

- арефлексія – втрата рефлексів;

- гіпорефлексія – зниження рефлексів;

- гіперрефлексія – підвищення рефлексів (крайній прояв: ***клонус*** – ритмічні скорочення та розслаблення м'язів, що викликані раптовим пасивним розтягненням сухожилля);

- анізорефлексія – нерівномірність рефлексів на симетричних ділянках тіла.

Також до розладів рефлекторної діяльності відносять патологічні рефлекси – такі, що відсутні у здорових *дорослих* людей. Зазвичай їх розглядають як «пірамідні» знаки.

Приклади **патологічних рефлексів**:

- рефлекси орального автоматизму – хоботковий, назо-лабіальний, смоктальний, дистанс-оральний, Маринеску-Радовичі;
- кистьові рефлекси – Якобсона-Ласка, Россолімо;
- стопні рефлекси:

  - згинальні – Россолімо, Бехтерєва-Менделя, Жуковського-Корнілова;

  - розгинальні – ***Бабінського***, Оппенгейма, Гордона, Шеффера.

РОЗЛАДИ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ

Повна відсутність довільних рухів у разі називається – це **параліч (плегія)**, а обмеження обсягу рухів і зниження сили – це **парез**.

За поширеністю параліч може бути представлений:

- *моноплегією* – параліч однієї кінцівки;

- *параплегією* – параліч обох кінцівок;

- *геміплегією* – параліч половини тіла;

- *тетраплегією* – параліч усіх чотирьох кінцівок.

У залежності від того, патологія якого нейрона спричинила параліч, його поділяють на:

1. Центральний (спастичний) параліч – виникає при пошкодження *центрального мотонейрона* (клітини рухової зони кори, внутрішньої капсули, стовбура мозку та спинного мозку). Для центрального паралічу характерні м'язова гіпертонія, гіперрефлексія з розширенням рефлексогенних зон, поява патологічних рефлексів, відсутність або зниження шкірних рефлексів, клонуси стоп та колінних чашок, спастичні контрактури. При деяких видах центрального паралічу є патогномонічними деякі зовнішні ознаки (поза Верніке-Манна, спастична хода тощо).

2. Периферичний (в'ялий, атрофічний) – виникає при пошкодженні *периферичного мотонейрона* (клітин передніх рогів чи корінців спинного мозку, рухових ядер черепних нервів). Для периферичного паралічу

характерні арефлексія, атонія, атрофія м'язів, фібрилярні та фасцикулярні посмикування м'язів.

Атонія, гіпотонія та гіпертонія м'язів – це відповідні зміни тонусу м'язів.

Гіпокінези – зменшена рухова активність.

Гіперкінези – мимовільні надлишкові рухи. До них відносяться:

- атетоз – повільні химерні рухи в дистальних відділах кінцівок;
- хорея – неритмічні швидкі безладні рухи в проксимальних відділах кінцівок, що нагадують гримасування;
- гемібалізм – односторонні швидкі неритмічні та непередбачувані різкі рухи проксимальних відділів плеча та/або ноги (якщо є двобічним – йдеться про балізм);
- торсійна дистонія – тонічні скорочення м'язів осьової групи тулуба;
- судоми (тонічні, клонічні, змішані);
- тремтіння;
- тик;
- фібрилярні посмикування;
- міоклонія;
- інші.

М'язова спастичність (лише пірамідний розлад) – збільшення супротиву м'язу до його розтягування (переважно в перші фази розтягування).

М'язова ригідність (пірамідний або екстрапірамідний розлад) – опір пасивним рухам, який зберігається у всіх фазах розтягування м'яза.

ДЕЯКІ ІНШІ РОЗЛАДИ НЕВРОЛОГІЧНИХ І ПСИХІЧНИХ ФУНКЦІЙ

Розлади сприйняття:

Агнозія – невпізнання предмета з нездатністю пояснити його назву та значення. Агнозії можуть бути слухові, зорові, а також у вигляді *анозогнозії* (невпізнання своєї хвороби).

Ілюзія – сприйняття ***реально існуючого*** предмету чи явища як зовсім іншого. Ілюзії бувають:

- фізичні (зумовлені особливостями середовища);
- фізіологічні (зумовлені через зміни пристосування рецепторів – наприклад, холодна вода після крижаної здається теплою);
- психічні (зумовлені нестабільним емоційним станом – наприклад, людина, що переймається через переслідування, ніби чує за собою підозрілі кроки), окремим їх різновидом є *парейдолії* – формування ілюзорних образів на основі реальних об'єктів.

Галюцинація – сприйняття ***неіснуючого*** тут і зараз предмету (або явища) за відсутності критичного ставлення до нього, при цьому воно органічно проектується та вписується в реальне середовище.

Галюцинації бувають *елементарними* (фотопсії, акоазми тощо), *простими* (у формуванні бере участь один аналізатор – зоровий, слуховий, нюховий, смаковий, тактильний) та *складними* (у формуванні бере участь декілька аналізаторів). Найчастіше зустрічаються зорові та слухові галюцинації.

Деякі галюцинації є ***імперативними*** – такими, що у формі наказів змушують людини вживати певних дій.

Існують *вісцеральні* галюцинації, які, на відміну від сенсопатій, мають вигляд конкретного образу. Також виділяють *функціональні* (на фоні дії зовнішнього подразника), *домінантні* (відбивають зміст причини, що

спровокувала розлад), *гіпнігогічні* (при засинанні) та *гіпнопомпічні* галюцинації (при пробудженні).

Псевдогалюцинація відрізняється від справжньої галюцинації тим, що вона не вписується в реальне середовище, тому сприймається як щось дивне та позбавлене ознак реальності. Зазвичай вони проектуються всередині тіла (хворий чує голоси не вухом, а всередині голови тощо), критика може бути збережена (впевненість у штучному походженні цього явища).

Психосенсорні розлади – сприйняття ***реально існуючого*** предмета (на відміну галюцинацій) у правильній (на відміну ілюзій), але дещо ***спотвореній формі***:

- *дереалізація* – спотворене сприйняття навколишнього світу, відчуття його зміненості (усе стало якимось іншим), у тому числі мікропсія, макропсія, метаморфопсія, феномени déjà vu, eprouve vu, entendu vu, jamais vu й інші;
- *деперсоналізація* – розлад самосприйняття особистості та відчуження її психічних властивостей.

Розлади пам'яті:

Гіпермнезія – патологічне посилення пам'яті, що зазвичай супроводжується зниженням продуктивності мислення.

Гіпомнезія – патологічне зниження пам'яті. Характерною є ***анекфорія*** – згадування відомих фактів лише при підказці. Найчастіше гіпомнезія носить прогресуючий характер.

Амнезія – втрата можливості зберігати і відтворювати раніше засвоєну інформацію або навіть фіксувати її. Амнезія буває:

- *конградна* – втрата спогадів про період порушеної свідомості або певної хвороби;

- *ретроградна* – втрата спогадів про події, що передували порушенню свідомості або певної хвороби;

- *антероградна* – втрата спогадів про події, що виникли після певного патологічного процесу;

- *фіксаційна* – компрометована або повністю втрачена здатність запам'ятовувати й утримувати в пам'яті події, що наразі відбуваються.

Парамнезії – помилкові фіктивні спогади, які заповнюють амнестичний дефект (або, рідше, є варіантом тимчасової деперсоналізації). Вони бувають:

- псевдоремінісценції – реальні події минулого переносяться в сьогодення;
- конфабуляції – заміщення амнестичного дефекту вигаданими завідомо фантастичними подіями;
- криптомнезії – приписання собі спогадів із розповідей інших людей, книг тощо.

Розлади мислення:

І. Розлади мислення по формі поділяють на три групи:

А. Порушення темпу мислення:

- патологічне прискорене мислення;

- патологічне уповільнене мислення.

Б. Порушення струнокості мислення:

- розірване мислення – відсутність логічних узгоджень між словами за збереженості граматичних зв'язків);

- безладне мислення – відсутність як логічних узгоджень, так і граматичних зв'язків у мові (набір окремих слів чи звуків).

В. Порушення цілеспрямованості мислення:

- резонерство – малозмістовні безплідні міркування;

- аутистичне мислення – відірвані від реальності міркування, у які людина занурюється;

- символічне мислення – надання загальновживаним словам особливого сенсу, який відомий лише хворому (неологізми, власні мовні системи);

- в'язкість мислення – схильність до надмірної деталізації, перехід із теми на тему ускладнений;

- персеверація мислення – повторення однакових слів або фраз.

II. Розлади мислення за змістом також поділяють на три групи:

А. Маячні ідеї (марення)– стійкі хибні міркування, які виникли на патологічній основі. Прикладами є:

- маячні ідеї величі (реформаторства, винахідництва, високого походження тощо);

- маячні ідеї переслідування (отруєння, впливу, відношення тощо);

- маячні ідеї самопринижения (самозвинувачення, самознищення тощо).

Б. Надцінні ідеї – судження, що виникають на основі реальних фактів, які емоційно переоцінюються, гіперболізуються та займають у свідомості невиправдано велике місце.

В. Нав'язливі ідеї (обсесії) – це патологічні ідеї нав'язливого характеру зі збереженням до них критичного ставлення. Окремі випадки представлені фобіями, компульсіями, нав'язливими діями та ритуалами.

Розлади волі:

Гіпербулія – патологічно підвищена вольова активність. Характеризується полегшеною рішучістю та поспішністю дій.

Гіпобулія – патологічне зниження волі, при якому сила мотивів і спонукань знижена, а також ускладнене визначення та утримання будь-якої

мети. Крайній вираз – ***абулія*** (відсутність бажань, спонукань, повна байдужість і бездіяльність).

Парабулії – спотворення волі:

- *ступор* – загальна рухова загальмованість, заціпеніння;

- *мутизм* – втрата мовного контакту за збереження мовного апарату;

- *негативізм* – безглузда протидія, невмотивована відмова від виконання будь-яких дій або виконання протилежної дії;

- *стереотипії* – постійне одноманітне повторення будь-якої дії або репліки;

- *пасивна підпорядкованість* – неможливість протистояти наказам ззовні;

- *ехопраксія* – повне повторення дій іншої людини;

- *ехолалія* – повне або часткове повторення реплік оточуючих;

- *каталепсія* (воскова гнучкість) – поступове підвищення м'язового тонусу, через що людина набуває наданого їй положення (навіть завідомо незручного) без вчинення жодних дій пручання (людина застигає в наданій позі надовго).

Розлади емоцій:

І. Порушення сили емоцій:

- апатія – збідніння емоцій, що призводить до байдужості, зниження бажання та спонукання, звуження кола інтересів;

- емоційна гіперестезія – ранимість, підвищена емоційна чутливість;

- емоційна холодність – нівелювання емоцій, їхнє «холодне» забарвлення;

- емоційна тупість – збіднення емоцій і почуттів аж до байдужості.

ІІ. Порушення адекватності емоцій:

- емоційна амбівалентність – одночасне співіснування антагоністичних емоцій;

- емоційна неадекватність – виникнення емоції, яка не відповідає подразнику, (парадоксальність емоцій);

III. Порушення стійкості емоцій:

- емоційна лабільність – патологічно нестійкий настрій, який легко змінюється на протилежний зі зміною ситуації;

- експлозивність – підвищена емоційна збудливість навіть від незначного приводу;

- слабодушність – легкі вагання емоцій.

Розлади настрою:

I. Патологічно підвищений настрій:

- гіпертімія – патологічно підвищений настрій, що супроводжується почуттям радості та сили, що різко знижує глибину і спрямованість пізнавальних процесів;

- ейфорія – патологічно підвищений настрій, що супроводжується почуттям задоволення, благополуччя, розслаблення та перешкоджає пізнавальним процесам;

- морія – збудження з дурашливістю та блазнюванням;

- екстаз – патологічно підвищений настрій із переважанням захоплення.

II. Патологічно знижений настрій:

- гіпотімія – патологічно знижений настрій у вигляді суму та пригніченості;

- дисфорія – патологічно знижений настрій із переважанням дратливості та похмурості;

- тривога – патологічно знижений настрій у поєднанні з почуттям емоційної напруги, занепокоєнням і очікуванням нещастя;

- патологічний страх – переживання небезпеки з відчуттям безпосередньої загрози життю без такого.

Розлади координації рухів:

Атаксія – це розлад координації рухів, за якого вони стають неточними за збережені або незначному зменшенні сили в м'язах. Характерним є порушення рівноваги. Атаксія буває ***статична*** (в положенні стоячи) та ***динамічна*** (під час руху). За рівнем ураження атаксія поділяється на:

- *сенсистивну* – внаслідок порушення провідників глибоком'язової чутливості (задні стовпи спинного мозку);

- *мозочкову* – внаслідок ураження мозочка (найбільш ***розповсюджений*** варіант);

- *вестибулярну* – внаслідок ураження вестибулярного апарату (наприклад, при ***хворобі Меньєра***);

- *коркову* – внаслідок ураження кори скронево-потиличної або лобової частки.

Розлади праксії та мови:

Апраксія – втрата складних цілеспрямованих рухів за відсутності паралічів, розладів координації та чутливості. Спостерігається при ураженні нижньої частини лівої тім'яної частки, мозолистого тіла, а також лобових часток.

Афазія – порушення мови, обумовлене ураженням коркових мовних центрів або шляхів, що з'єднують ці центри. Вона буває:

- *моторна* – порушення здатності говорити (за відсутності паралічу відповідної мускулатури), що зустрічається при ураженні ***центру Брока*** (задні відділи нижньої лобової звивини домінантної півкулі);

- *сенсорна* – порушення здатності розуміти чужу мову, що зустрічається при ураженні ***центру Верніке*** (задній відділ верхньої скроневої звивини домінантної півкулі);

- *амнестична* – неможливість згадати слово без підказки при розумінні його сутності, що зустрічається при ураженні на межі тім'яної, скроневої та потиличної часток домінантної півкулі;

- *семантична* – труднощі розуміння граматичних конструкцій, що зустрічається при ураження тім'яної частки домінантної півкулі.

NB! Афазію слід відрізняти від дизартрії, анартрії, афонії, мутизму, сакадованої мови, заїкуватості, картавості тощо.

Аграфія – порушення здатності до писання. Спостерігається при ураженні заднього відділу середньої лобової звивини лівої півкулі.

Алексія – порушення читання. Спостерігається при ураженні кутової звивини зліва (або праворуч у лівшей).

ПОНЯТТЯ ПРО ТОПІЧНУ ДІАГНОСТИКУ

Топічна діагностика – це визначення локалізації та поширеності патологічного осередку в нервовій системі на підставі оцінки виявлених при обстеженні порушень функцій нервової системи. *Принцип методу заснований на розумінні функцій тих чи інших ядер, нервів або інших структур.*

Для патологій різних відділів нервової системи характерні специфічні поєднання ознак випадіння або стимулювання функції. Такі особливості щонайменше відомі для таких відділів (деякі з перелічених розглянуті більш детально в дужках):

- Ураження кори головного мозку – ознаки ураження та подразнення лобової частки, тім'яної частки, скроневої частки, потиличної частки.
- Ураження підкоркових структур – променистого вінця, внутрішньої капсули («***синдром трьох гемі***»: геміплегія та геміанестезія на протилежному боці тіла та геміанопсія протилежних полів зору), мозолистого тіла, смугастого тіла, блідої колі та чорної субстанції (палідонігральний синдром), таламічний синдром Дежеріна-Руссі,

синдроми ураження епі-, мета- та гіпоталамуса, ***псевдобульбарний параліч*** (двобічне ураження корково-ядерних шляхів, що з'єднують кору півкуль головного мозку з руховими ядрами бульбарного відділу ствола – проявляється *центральним* паралічем, за рядом ознак відрізняється від бульбарного параліча).

- Ураження довгастого мозку – альтернуючі бульбарні синдроми, ***бульбарний параліч*** (ураження рухових ядер довгастого мозку або нервів, що в ньому починаються – проявляється *периферичним* паралічем).
- Ураження мосту мозку – альтернуючі пантинні синдроми, синдром ураження мосто-мозочкового кута.
- Ураження стовбура мозку – тегментальний синдром, альтернуючі пендукулярні синдроми.
- Ураження ретикулярної формації – синдром ***нарколепсії*** (напади сонливості), катаплексія, синдром Клейна-Левіна.
- Ураження основи мозку – передньої, середньої та задньої черепної ямки.
- Ураження мозочка – ***півкулі мозочка*** (ністагм, динамічна атаксія, адіадохокінез, дисметрія, мимопопадання, гіпотонія на стороні вогнища ураження, інтенційне тремтіння, відхилення при ходьбі у бік ураженої півкулі, «скандована мова») або ***черв'яка мозочка*** (гіпотонія м'язів, статична атаксія, при ходьбі хворий широко розставляє ноги, у позі Ромберга падає назад або вперед.
- Ураження спинного мозку – передніх рогів, бічних рогів (синдром Бернара-Горнера на рівні C8–Th1), задніх рогів, стовпів, окремих відділів (шийний, грудний, поперекове потовщення, епіконус, конус, кінський хвіст), а також ***синдром Броун-Секара*** (NB! ушкодження половини поперечника спинного мозку), ***спінальний синдром*** (повне ураження діаметра спинного мозку).

- Ураження периферичної нервової системи – безліч синдромів, характерних для ушкодження окремих нервів і інших периферичних структур нервової системи.

РОЗЛАДИ АНАЛІЗАТОРІВ

Розлади **нюхового аналізатора**:

- аносмія – повна відсутність нюху;
- гіпосмія – зниження нюху;
- гіперосмія – загострений нюх;
- дизосмія – спотворення нюху;
- нюхова агнозія – порушення ідентифікації знайомих запахів;
- нюхові галюцинації – сприйняття запахів, яких немає насправді.

Розлади **зорового аналізатору** відрізняються в залежності від рівня ураження:

- При ураженні сітківки, зорового нерва:

- амбліопія (зниження гостроти зору);
- амавроз (повна сліпота);
- концентроване звуження полів зору;
- ахроматопсія – нездатність розрізняти кольори;
- дисхроматопсія – нездатність правильно визначати кольори;
- дальтонізм (сліпота на червоні або зелені кольори).

- При ураженні хіазми, зорового тракту, пучків зорової променистості:

- геміанопсія – двобічна сліпота в половині полів зору (буває гомонімна та гетеронімна);
- скотоми – випадіння окремих ділянок полів зору.

- При ураженні коркового відділу аналізатора (потиличні частки):

- зорова агнозія – нездатність зорового розпізнавання;
- фотопсія – бачення неіснуючих спалахів світла перед очима;

- метаморфопсія – спотворене сприйняття контурів предметів.

Розлади **слухового аналізатора**:

- анакузія – глухота;
- гіпоакузія – зниження слуху у відповідному вусі;
- гіперакузія – загострення слуху;
- роздратування слухового апарату (шуми, гудіння, потріскування тощо);
- слухові галюцинації.

Розлади **вестибулярного аналізатора** проявляються вестибулярною атаксією, яка об'єднує ністагм (NB! швидкі коливання очей у горизонтальній або вертикальній площині при стеженні за предметом, що переміщується), запаморочення, нудота, блювота при рухах.

Розлади **смакового аналізатора:**

- агевзія – відсутність смакових відчуттів;
- гіпогевзія – зниження смакових відчуттів;
- гіпергевзія – патологічне підвищення смакових відчуттів;
- парагевзія – якісна зміна смакового відчуття від реального;
- дисгевзія – спотворення смакових схильностей і відчуттів;
- окремі розлади сприйняття смаку (гіркого, кислого, солоного тощо).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ОКРЕМИХ СИНДРОМІВ

ДЕНЕРВАЦІЙНИЙ СИНДРОМ

Денервaційний синдром – це комплекс метаболічних, нейромедіаторних та морфофункціональних змін у постсинаптичних нейронах, тканинах та органах, що виникає значному зниженні або відсутності нервового контролю цих структур.

Розвиток цього синдрому призводить до випадання функції та розгальмовування денервованої структури. При цьому чутливість

денервованих структур підвищується не тільки до виділення медіатору, але й до інших біологічно активних речовин, фармакологічних препаратів.

ЕКСТРАПІРАМІДНІ СИНДРОМИ

Екстрапірамідні синдроми – симптомокомплекси, що характеризуються надмірними рухами (гіперкінетичні розлади – *див. раніше*) або, навпаки, недостатньою руховою активністю (гіпокінетичні розлади – *див. раніше*) внаслідок таких органічних ураженнях ЦНС, які не компрометують кортикоспінальні (пірамідні) шляхи.

АЛЬТЕРНУЮЧІ СИНДРОМИ

Альтернуючі синдроми – це неврологічні порушення, що включають одностороннє ураження черепних нервів та контрлатеральні йому рухові та/або сенсорні розлади. Їх поділяють на декілька груп:

- бульбарна група (синдром Джексона, синдром Авелліса, синдром Шмідта, синдром Бабінського-Нажотта);

- понтинна група (синдром Гасперіні, синдром Мійяра-Гюблера, синдром Бріссо-Сікара, синдром Раймона-Сестана, синдром Фовілля);

- педункулярна група (синдром Вебера, синдром Бенедикта).

Інколи окремо виділяють позастовбурові альтернуючі синдроми (асфігмогеміплегічний синдром, оптикогеміплегічний синдром тощо).

РОЗЛАДИ СВІДОМОСТІ

І. Синдроми вимикання свідомості. Залежно від рівня глибини зниження ясності свідомості виділяють такі варіанти виключення свідомості (*практичне заняття №29*): ***обнубіляція, сомноленція, сопор (ступор), кома***. Кожна з цих форм може послідовно змінювати одна одну, якщо йдеться про обтяження тривалого процесу.

II. Синдроми затьмарення свідомості:

Делірій – галюцинаторне затьмарення свідомості з переважанням *істинних зорових галюцинацій* та ілюзій, образного марення та афекту, у якому переважає страх і рухове збудження. Перебігає в три стадії, триває від 3 до 7 діб, завершується після тривалого сну.

При делірії хворий є зацікавленим глядачем того, що «відбувається» в галюцинаціях – його вчинки доволі точно відповідають змісту видимого (дивиться з інтересом або жахом, біжить або ховається тощо). Вербальний контакт зазвичай або неможливий, або мінімальний.

Зміст галюцинацій може вказувати на причину затьмарення свідомості – наприклад, зоологічні галюцинації характерні для алкогольного та кокаїнового делірію.

У важких випадках виділяють ускладнені форми делірію:

- *професійний* – делірій із переважанням одноманітного рухового збудження у формі звичних рутинних дій;

- *муситуючий* – делірій із некоординованим руховим збудженням, яке позбавлене цілісних дій, відбувається в межах ліжка (людина щось струшує, обмацує, хапає, знімає з себе неіснуючі пушинки тощо).

Онейроїд – затьмарення свідомості з напливом мимовільно виникаючих фантастичних уявлень, що містять видозмінені фрагменти раніше баченого/прочитаного/почутого/пережитого. Характерною ознакою є не лише *фантастичність* уявлень, а й їх *сценоподібність* (один сюжет випливає з іншого). У основі таких уявлень лежить зоровий псевдогалюциноз, можливий розвиток кататонії, а вербальний контакт майже завжди неможливий.

Аменція – форма затьмарення свідомості з явищами *інкогерентності мислення*, порушенням моторики та розгубленістю. Мова складається з окремих слів повсякденного змісту, *складів, нечленороздільних звуків*, можливі персеверації. Існує в різних формах – галюцинаторній, маревній, кататонічній.

Цей стан може змінятися делірієм. Вербальний контакт майже не можливий. Одужання протікає складно, а сам період аментивного стану амнезується.

Сутінки (сутінкове потьмарення свідомості) – раптова *короткочасна* транзиторна втрата ясності свідомості з *повною відчуженістю від усього оточуючого* при *збереженні звичних автоматизованих дій*. Є гетерогенним станом, що відрізняється відповідно до форми (проста, параноїдна, деліріозна, онейроїдна, дисфорічна).

Характерним є дезорієнтування у власній особистості та позбавлення здатності змістовно сприймати дійсність, хоча водночас людина здатна здійснювати цілеспрямовану діяльність відповідно до загальноприйнятих норм поведінки. Завершується термінальним сном і повною або частковою амнезією епізоду.

СИНДРОМИ ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ

І. Вроджені розлади інтелекту – **олігофренія**. Буває трьох ступенів:

- ***дебільність*** – примітивністю суджень та умов, переважання конкретного мислення над абстрактним, зниження диференціації емоцій;

- ***імбецильність*** – порушення як конкретного, так і абстрактного мислення, словниковий запас обмежений десятками слів;

- ***ідіотія*** – практично повна відсутність мови, неможливість самообслуговування, можливі лише примітивні емоційні реакції (плач, крик, можлива схильність до агресії), зазвичай поєднується з численними патологіями вісцеральних органів.

Важливо, що неускладнені випадки олігофренії можуть частково компенсуватися (по мірі розвитку, накопичення життєвого досвіду та відповідних поведінкових навичок можливе покращення адаптації та вміння використовувати набуті знання).

ІІ. Набуті розлади інтелекту – **деменція**. Буває трьох видів:

- ***лакунарна деменція*** – порушенням окремих сторін пізнавальної діяльності, (насамперед, розлад пам'яті);

- ***тотальна деменція*** – порушення значної кількості сторін пізнавальної діяльності, зміни особистості (зазвичай – егоцентричні);

- ***маразм*** – вкрай важка когнітивна деградація, що навіть призводить до згасання базисних інстинктів.

Отже, при деменції ускладнено або неможливо засвоєння нових знань, а, передусім, це втрата раніше накопичених знань і навичок.

ЗАПАМОРОЧЕННЯ

Запаморочення – відчуття уявного обертання чи руху оточуючих предметів чи самої людини у площині. Воно буває:

- *фізіологічне* – у здорової людини в ситуаціях, що супроводжуються неузгодженістю сенсорної інформації, що є важливою для орієнтації у просторі (при захитуванні, тривалому обертанні, перебуванні в невагомості тощо);

- *патологічне*:

а) центральне – зумовлене пошкодженням вестибулярних ядер стовбура мозку та їх зв'язків із мозочком, окоруховими ядрами та корою великих півкуль;

б) периферичне – зумовлене ушкодженням лабіринту внутрішнього вуха та вестибулярного нерва.

РОЗЛАДИ СНУ

- **Інсомнія** – постійні порушення ініціації, тривалості або якості сну, які виникають незважаючи на наявність достатнього часу та умов для сну та призводять до розладу добової діяльності різного виду. Буває гострою (спостерігається менше 3 місяців) та хронічною (спостерігається більше 3 місяців).

- **Нарколепсія I типу** – напади денної сонливості, що поєднується з каталепсією.
- **Нарколепсія II типу** відрізняється – напади денної сонливості без каталепсії.
- **Синдром недостатнього сну** – стан, за якого людина регулярно не отримує необхідного кількості сну протягом доби (з урахуванням її способу життя).
- **Синдром Клейне-Левіна** – періоди сильної повторної сонливості, що супроводжується когнітивними, психічними та поведінковими розладами.
- **Ідіопатична гіперсомнія (хвороба Рота)** – напади денної сонливості або епізоди засипань вдень за відсутності проявів нарколепсії.
- **Парасомнія** – неадекватна поведінкова активність під час сну (або до чи після нього) – лунатизм, нічній енурез.
- **Синдром обструктивного апное уві сні** (*практичне заняття №21*).
- **Розлади рухів уві сні** – синдром неспокійних ніг, а також бруксизм (*практичне заняття №22*).
- **Десинхронози** – розлади циркадних ритмів.
- **Джетлаг** – різновид десинохронозів, який виникає через неузгодженість циркадних ритмів при зміні часових поясів.
- **Інші розлади циркадних ритмів**.

ПІДВИЩЕННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОГО ТИСКУ. НАБРЯК МОЗКУ

Існує багато механізмів, які забезпечують баланс об'єму вмісту черепа. У свою чергу, ***об'єм черепного вмісту*** складається з:

- об'єму крові, що знаходиться в внутрішньомозкових судинах і венозних синусах;
- об'єму цереброспінальної рідини;
- об'єму тканини мозку;
- об'єму вільної та зв'язаної води;

- патологічного додаткового об'єму (пухлина, гематома тощо), що в нормі відсутній.

Будь-яке збільшення одного з указаних параметрів призводить до зменшення інших та/або розвитку внутрішньочерепної гіпертензії.

Внутрішньочерепна гіпертензія – це стійке підвищення внутрішньочерепного тиску понад 15 мм рт. ст. Це може спостерігатися при збільшення об'єму тканини чи рідини, переломах кісток черепа, порушення ліквородинаміки, гіперемії мозку, стисканні четвертого шлуночка, деяких системних розладах.

Спочатку вона перебігає бессимптомно, згодом з'являється біль, нудота, блювання, набряк дисків зорових нервів, осередковані неврологічні розлади та порушення свідомості. Коли внутрішньочерепний тиск досягає 30 мм рт. ст. мозкова перфузія різко порушується з формування зачарованого кола патогенезу: додаткова ішемія викликає (або посилює) набряк мозку, через що внутрішньочерепний тиск ще більше зростає та, відповідно, також посилює ішемію і так далі.

Набряк мозку – підвищення в ньому вмісту води. Набряк мозку буває:

- *вазогенний* – внаслідок первинного підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру;

- *цитотоксичний* – внаслідок збільшення внутрішньоклітинної рідини в тілах і відростках нервових клітин, особливо тих, що прилягають до кровоносних судин (при раптовому зниженні осмолярності плазми крові, гіпоксії, енергодефіциті тощо);

- *інтерстиціальний* – внаслідок просякання субепіндирманої тканини великою кількістю цереброспінальної рідини (при гідроцефалії).

СМЕРТЬ МОЗКУ

Смерть мозку – незворотна втрата функцій усієї кори та стовбура головного мозку, що проявляється комою, відсутністю спонтанного дихання та всіх рефлексів стовбура мозку (водночас спінальні рефлекси можуть бути збережені). Смерть мозку відповідає термнінальній (позамежній) комі, за якої проведення лікувальних заходів уже немає сенсу через незворотність і фатальність змін, що відбулися (*практичне заняття №28*).

Від смерті мозку слід відрізняти ***хронічний вегетативний стан*** – відсутність можливості до мимовільної психічної активності (декортикація) через велике пошкодження або дисфункцію півкуль головного мозку зі збереженням діяльності діенцефальної області та стовбура мозку (збереження вегетативних і рухових рефлексів).

ДЕЯКІ ІНШІ СИНДРОМИ

Синдром Бернара-Горнера – симптомоксплекс ураження симпатичної нервової системи, що об'єднує *птоз, міоз і енофтальм*, а також дизгідроз.

Корсаковський амнестичний синдром – специфічний прояв алкогольного ураження нервової системи, що складається з фіксаційної амнезії, амнестичного дезорієнтування та парамнезій.

Депресивний синдром – симптомокомплекс, що об'єднує гіпотімію, ідеаторні та психомоторні порушення різного характеру.

Маніакальний синдром – симптомокомплекс, що об'єднує гіпертімію, прискорення мислення та психомоторне збудження. При цьому самі манії бувають різноманітними.

Паранояльний синдром – найбільш легкий синдром марення, у основі якого лежить первинна систематизована монотематична маячня.

Параноїдний синдром – синдром марення, що характеризується вторинною маячнею. Одним із різновидів є ***синдром Кандинського-Клерамбо***,

який складається з псевдогалюцинацій, психічних автоматизмів, маячних ідей впливу.

Парафренний синдром – поєднання фантастичних безглуздих ідей величі з експансивним афектом, явищами психічного автоматизму, маренням впливу та псевдогалюцинаціями.

Синдром Котара – сукупність хибних висновків іпохондричного характеру з приводу стану свого здоров'я. Не слід плутати з цим станом явища *дисмформоманії* та *дисмофрофобії.*

Кататонія – симптомокомплекс психічних розладів, у якому переважають рухові порушення у формі акінезу (*кататонічний ступор*) або у формі гіперкінезу (*кататонічне збудження*).

Гебефренічний синдром – симптомокомплекс, що характеризується наявністю в поведінці виражених рис дитячості, дурашливості.

Синдром Аліси в Країні чудес – дезорієнтуючий синдром, за якого людина невірно сприймає і відчуває своє тіло.

ДЕЯКІ ХВОРОБИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

СУДИННІ ХВОРОБИ ЦНС

І. Гострі порушення мозкового кровообігу:

- тразниторні ішемічні атаки – минущі осередковані ішемії головного мозку, що викликають раптові оборотні неврологічні симптоми і не призводить до інфаркту мозку.

- ішемічний інсульт – порушення мозкового кровообігу з пошкодженням тканини мозку внаслідок обмеження або повного припинення постачання до нього крові;

- геморагічний інсульт – неврологічній дефіцит внаслідок внутрішньочерепного (внутрішньомозкового або субарахноїдального) крововиливу.

II. Хронічні порушення мозкового кровообігу – є постійним, зазвичай розвиваються внаслідок атеросклерозу церебральних судин або артеріальної гіпертензії.

III. Інші судинні патології ЦНС:

- артеріальні аневризми головного мозку – патологічне місцеве розширення просвіту артерії головного мозку з тенденцією до стискання оточуючих тканин і розриву;

- судинні мальформації ЦНС –формування накопичень (зрощень) патологічних судин, що не здатні виконувати свої функції (артеріальна мальформація, артеріовенозна мальформація, кавернозна ангіома, капілярна телеангіектазія, венозні ангіоми).

- розлади спінального кровообігу (бувають первинними та вторинними, локалізація ураження встановлюється за допомогою топічної діагностики).

ДЕЯКІ ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Менінгіти – запалення оболонок головного та спинного мозку. Ураження м'якої мозкової оболонки – це лептоменінгіт, павутинної – арахноїдит (найчастіший варіант), твердої – пахіменінгіт, усіх оболонок – панменінгіт. За характером запалення вони поділяються на серозні та гнійні, а за походженням – на первинні та вторинні. Не слід плутати менінгіт із ***менінгізмом*** (псевдоменінгітом) – це *незапальне* подразнення оболонок мозку з менінгеальними знаками.

Енцефаліти – захворювання головного мозку запального характеру з розвитком інфекційного або інфекційно-алергічного процесу, обумовленого вірусами, бактеріями, пріонами, кліщами або іншими збудниками.

Нейро-СНІД – гетерогенна група уражень нервової системи, що розвиваються у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією в стадії СНІДу.

Нейросифіліс – сифілітичне ураження головного чи спинного мозку бактеріями Treponema pallidum при тривалому некомпенсованому сифілісі.

ЕПІЛЕПСІЯ

Епілепсія – поліетіологічне хронічне нервово-психічне захворювання, що виникає переважно у дитячому чи юнацькому віці та характеризується поліморфною клінічною картиною. Головну тріаду становлять:

- повторні (щонайменше 2 з перервою більше 24 годин) ***епілептичні напади***, що виникають внаслідок гіперсинхронного електричного розряду нейронів і характеризуються раптовим початком, короткочасністю, довільним завершенням і стереотипністю перебігу протягом певного часу;
- транзиторні психічні розлади;
- хронічні зміни особистості та інтелекту, що іноді досягають ступеня деменції.

У основі патогенезу лежить схильність до надмірного збудження певного спалаху ***епілептичних нейронів***. Такі клітини характеризуються нестабільністю мембрани, вираженою тенденцією до її деполяризації, лабільністю мембранного потенціалу. При цьому *генерація* епілептичної активності пов'язана з тілами нейронів, а *генералізація* – із дендритами та мембранами.

Причиною надмірної електричної активності є порушення балансу між збуджуючими (глутамат, аспартат) та гальмівними (ГАМК, таурин, гліцин, норадреналін, дофамін, серотонін) медіаторами. При цьому нестабільність нейрональних мембран сприяє іонним розладам з формуванням патологічних межнейронних зв'язків, що призводить до подальшої епілептизації мозку.

Формування епілептичних систем обумовлено утворенням патологічних зв'язків між епілептичним осередком і структурами, здатними активувати епілептогенез: зоровий бугор, лімбічний мозок, ретикулярна формація середнього мозку. Хвостате ядро, мозок фронто-орбітальна кора головного мозку відносяться до систем, що гальмують епілептогенез.

Епілепсія буває ***ідіопатичною*** (як самостійне захворювання), ***симптоматичною*** (як наслідок іншої хвороби – черепно-мозкової травми, енцефалопатії, нейроінфекції тощо), та ***криптогенною*** (неможливо виявити причину розвитку).

Епілептичні напади можуть бути:

- ***парціальними*** – прості (сенсорні, моторні, вегетативно-вісцеральні, із порушенням психічних функцій), складні, а також напади з подальшою генералізацією;

- ***генералізованими*** – абсанси (типові й атипові), міоклонічні, клонічні, тонічні, тоніко-клонічні, атонічні;

- ***некласифікованими***.

Більшості епілептичних нападів передує характерна *аура*.

Найбільш важким ускладненням епілепсії є ***епілептичний статус*** – загрозливий стан, за якого кожен наступний напад виникає раніше, аніж хворий повністю вийшов із попереднього.

ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧІ ХВОРОБИ

Розсіяний склероз – хронічне аутоімунне захворювання, при якому уражається мієлінова оболонка провідних шляхів головного та спинного мозку.

Хвороба Гійєна - Барре – гостра аутоімунна запальна поліорадикулоневропатія з ураженням мієлінової оболонки, що виявляється млявими парезами, порушеннями чутливості та вегетативними розладами.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНІ ХВОРОБИ

Боковий аміотрофічний склероз – важка хвороба, яка характеризується появою симптомів дегенерації верхніх і нижніх мотонейронів, що призводить до прогресуючої слабкості бульбарних, кінцівкових, грудних та черевних

м’язів. При цьому інші неврологічні функції (у тому числі окорухові та сфінктерні) відносно збережені.

Хвороба Паркінсона – хронічне дегенеративне захворювання нервової системи, що супроводжується тремтінням рук і ніг, збідненням рухів та поступовим уповільненням розумових процесів, розладами емоцій. Виникає внаслідок руйнування нейронів, що виробляють ***дофамін*** (передусім, у *чорній субстанції*).

Хвороба Альцгеймера – дегенеративне захворювання центральної нервової системи, яке характеризується прогресуючим зниженням когнітивних функцій, порушенням структури особистості та зміною поведінки.

Хвороба Піка – дегенеративне захворювання центральної нервової системи, що характеризується деструкцією та атрофією кори головного мозку переважно в області лобових та скроневих часток. *На відміну* від хвороби Альцгеймера, на ранніх етапах хвороби Піка переважають не когнітивні зміни, а зміни особистості та неврологічні розлади.

НЕРВОВО-М’ЯЗОВІ ХВОРОБИ

Міастенія гравіс – аутоімунна нервово-м’язова хвороба, що пов’язана з ушкодженням ацетилхолінових рецепторів постсинаптичної мембрани поперечно-смугастих м'язів специфічними комплементфіксуючими антитілами (*практичне заняття №6*).

Спінальні м’язові атрофії – група важких спадкових захворювань, які характеризуються прогресуючою дегенерацією мотонейронів передніх рогів спинного мозку та призводять до прогресивного розвитку слабкості м`язів та їх атрофії.

М’язова дистрофія Дюшена – розвиток слабкості певних груп м’язів внаслідок генетично зумовлених порушень гомеостазу.

Мітохондріальні міопатії – захворювання м'язів, що успадковуються через дефекти мітохондріального геному.

ХВОРОБИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Полінейропатія – множинне ураження периферичних нервів, що виявляється периферичними в'ялими паралічами, порушеннями чутливості, трофічними та вегетосудинними розладами переважно у дистальних відділах кінцівок. Полінейропатії бувають:

- запальні;
- судинні;
- метаболічні (у тому числі діабетичні).

Акушерський параліч – в'ялий параліч верхньої кінцівки у дитини, що виникає внаслідок пологової травми плечового сплетення.

ХВОРОБИ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Захворювання **вегетативної** нервової системи можна поділити на:

- катехоламінові розлади;
- центральні вегетативні розлади;
- розлади ортостатичної толерантності;
- вегетативні нейропатії;
- інші.

ДЕЯКІ ІНШІ ЗАХВОРЮВАННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Гідроцефалія – захворювання, що характеризується надмірним скупченням рідини у головному мозку через порушення її відтоку. Поступово ця рідина починає вдавлювати тканини до стінок черепа, через що він деформується.

Сирингомієлія – хронічне прогресуюче захворювання нервової системи, при якому у спинному мозку утворюються порожнини.

Синдром Гайє-Верніке – гостре або підгостре ураження середнього мозку та гіпоталамуса внаслідок дефіциту вітаміну B_1.

Хвороба Гоше – тезаурісмоз (*практичне заняття №4*), що полягає в накопиченні глюкоцереброзиду в тканинах ряду органів (передусім, печінки та головного мозку),

Синдром Туретта – вроджене генетичне захворювання нервової системи, що виражається в систематичних моторних та звукових тиках, які неможливо контролювати.

Токсичні ураження нервової системи у залежності від виду токсиканту можуть призводити до розвитку психоневрологічних розладів, порушень свідомості, злоякісного нейролептичного синдрому, токсичної енцефалопатії, *серотонінового синдрому*, гіпертермічного синдрому тощо.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – стан, що виникає внаслідок травматичного ушкодження головного мозку, його оболонок, судин, кісток черепа і зовнішніх покривів голови. ЧМТ поділяють на первинні (внаслідок травми) та вторинні (внаслідок внутрішніх ускладнень); на *закриті*, *відкриті* та *проникаючі*; а за характером – на ***струс*** мозку (commotio), ***забиття*** мозку (contusio), ***стискання*** мозку (compressio).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ БОЛЮ

Біль – психоемоційний стан, що виникає в результаті впливу ушкоджуючих подразників, які викликають органічні або функціональні порушення в організмі. Біль сигналізує про впливи, які можуть спричинити пошкодження тканин, що в більшості випадків дозволяє розглядати її як фізіологічний захисний механізм.

Найчастіше ***причинами*** болю є механічні, термічні (температура понад 45°С) та хімічні подразники (вплив серотоніну, гістаміну, ацетилхоліну, кінінів, простогландину Е2, субстанції Р, вміст іонів K^+ більше 20 ммоль/л).

Біль класифікують за такими критеріями:

- За *тривалістю*:

- гострий (короткочасний);
- нападоподібний (перманентний);
- хронічний (тривалий), який за формами поділяється на:

- За *характером*:

- гострий чи тупий;
- локалізований чи дифузний;
- із характером поколювання/пощипування/печіння/пульсації/поясу/удару кинджалом.

- За *поширенням*:

- місцевий – біль, що розвивається на ділянці патологічного процесу;
- проектований – проекція болю на ділянки, які отримують іннервацію від компрометованого нерву;
- іррадіюючий (відображений) – біль, локалізований не в ураженому органі, а на окремих ділянках, що відповідають зонам Захар'їна-Геда для компрометованого органу.

- За *походженням*:

- соматичний поверхневий біль:

а) ранній – виникає в момент пошкодження (зазвичай є чітко локалізованим і швидко проходить після завершення дії патогенного фактора);

б) пізній – виникає через певний час після пошкодження (зазвичай є дифузним і триває деякий час після припинення дії патогенного фактора);

- соматичний глибокий біль – виникає в глибоких тканинах і супроводжується афективними та вегетативними реакціями (головний біль, зубний біль, біль у м'язах і суглобах);
- вісцеральний біль – виникає у внутрішніх органах і супроводжується афективними та вегетативними реакціями, а також рефлекторним скороченням скелетних м'язів (можливі джерела – парієтальна очеревина, корінь брижі, парієтальна плевра, перикард, гладенькоом'язові порожнисті органи, судини).

Також виділяють такі окремі види нейропатичного болю, як:

- ***невралгія*** – біль внаслідок *порушення функцій периферичних нервів* (постгерпетична невралгія, міжреберна невралгія);
- ***каузалгія*** – біль внаслідок *пошкодження стовбурів* соматичних нервів;
- ***алодінія*** – біль внаслідок дії таких подразників, які *зазвичай не викликають* болю;
- ***фантомний*** біль – *помилкове відчуття* втраченої частини тіла;
- ***таламічний*** біль – *вкрай інтенсивний нестерпний* біль внаслідок *ураження ядер таламуса* (із однобічною локалізацією, що протилежна стороні ураження таламуса).

Відомі такі ***механізми*** розвитку болю:

1. *Периферичні*:

- сенситизація ноцицепторів (хімічне подразнення);
- стискання нервів;
- регенерація нервів (освіта потовщень);
- демієлінізація нервів.

2. *Периферично-центральні*:

- патологічні рефлекси;
- денервaційна гіперчутливість;

- зменшення гальмівного впливу ретикулярної формації на «воротний механізм» болю.

3. *Центральні*:

- генерація патологічно посиленого збудження;
- зниження гальмівного впливу кори на таламічні ядра;
- деаферентація нейронів.

Незалежно від механізму розвитку болю, у подальшому біль розвиваються ***стадійно*** в наступній послідовності:

1. Трансдукція – активація ноцицепторів і формування потенціалу дії.
2. Трансмісія – проведення з периферичних тканин потоку ноцицептивних імпульсів у структури спинного мозку, супраспінальні центри та кору головного мозку.
3. Модуляція – пригнічення вставковими нейронами задніх рогів спинного мозку вивільнення нейротрансмітерів з ноцицептивних нейронів, що запобігає активації нейронів другого порядку.
4. Перцепція – локалізація та усвідомлене сприйняття болю корою головного мозку з формуванням емоційно-афективного компонента.

Система сприйняття, передачі та аналізу больових відчуттів – це ***ноцицептивна система,*** її антагоністом є ***антиноцицептивна система***.

Ноцицептори – це вільні периферичні закінчення аферентних ноцицептивних волокон. Тіла нейронів, що іннервують тулуб, внутрішні органи та кінцівки знаходяться в гангліях задніх корінців спинного мозку, у той час як тіла нейронів, що іннервують голову, порожнину рота та шию, розташовуються в тригемінальних гангліях і проектуються в тригемінальне ядро стовбура головного мозку. За нормальних умов аферентні ноцицептивні аксони не мають спонтанної електричної активності, у той час як при зовнішній стимуляції відбувається активація кальцієвих каналів, що призводить до деполяризації ділянки аксона за рахунок входження в клітину

іонів натрію, після чого генерований потенціал дії передається у вищерозташовані структури.

У механізмах трансдукції важливу роль відіграють медіатори, серед яких субстанція Р, брадицинін, гістамін, серотонін, простагландини та інтерлейкіни. До ендогенних модуляторів ноцицепції відносять протеїнази, прозапальні цитокіни (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6), протизапальні цитокіни (ІЛ-10) та хемокіни.

Ноцицептивні стимули проводяться з периферичних ноцицепторів у задні роги спинного мозку як з безмієлінових, так і з мієлінізованих волокон. У процесах трансмісії на рівні задніх рогів спинного мозку беруть участь нейротрансмітери та нейромодулятори. Так, закінчення первинних аферентних волокон містять збуджуючі амінокислоти (аспартат та глутамат), пептиди (субстанція Р) та нейротрофічний фактор, які виконують роль нейротрансмітерів та виділяються з терміналів під впливом стимулів різної інтенсивності.

Деполяризація закінчень первинних аферентних волокон призводить до вивільнення глутамату, який активує постсинаптичні іонотропні AMPA-рецептори. Глутамат викликає швидку короткочасну деполяризацію нейронів другого порядку, тоді як субстанція Р викликає відстрочену тривалу деполяризацію.

Збудливі амінокислоти діють на AMPA- та NMDA-рецептори. Активація перших викликає входження Na^+ у клітину, її деполяризацію та подальшу швидку активацію NMDA-рецепторів. Сумація повторних стимулів із С-волокон призводить до прогресуючого посилення деполяризації постсинаптичної мембрани та видалення Mg^{2+} із каналів NMDA-рецепторів. При цьому спостерігається прогресуюче збільшення частоти генерації потенціалів дії нейронами задніх рогів спинного мозку.

У проведенні ноцицептивних стимулів зі спинного мозку до супраспінальних структур беруть участь спіноталамічний, спіноретикулярний, спіномезенцефалічний та спінолімбічний висхідні тракти.

Латеральний неоспіноталамічний шлях відповідальний за швидку локалізацію болю та його сенсорні характеристики, у той час як палеоспіноталамічний шлях – у перцепції тривалого болю, а також у сприйнятті погано локалізованих відчуттів через тривалий час після дії ушкоджуючого фактора.

Також відомо, що будь-яка больова аферентація супроводжується системними реакціями, серед яких:

- емоційні реакції (апатія та депресія або збудження);
- активація симпато-адреналової системи (при гострому болю) або активація парасимпатичної нервової системи (при хронічному болю);
- рухові реакції (у тому числі рефлекторне скорочення скелетної мускулатури);
- больовий шок.

Важливо, що інтенсивність болю також залежить не лише від об'єктивних факторів, що його спричинили, а й від особливостей психо-емоційного стану людини (наприклад, у стані страху чи депресії поріг болю може бути зниженим).

Оцінка болю можлива за допомогою *візуальної аналогової шкали* болю, опросника *McGill*, також за деякими об'єктивними симптомами: почастішання пульсу за наявності болю (симптом Манкопфа) або розширення зіниць у поєднанні з почастішанням або ушкодженням пульсу (*симптом Бехтєрева-Каніолі*).

Окремі види болю мають особливу клінічну значимість, серед них слід зазначити:

Центральний постінсультний біль – біль та деякі порушення чутливості, що виникають після перенесеного інсульту (протягом першого року після перенесеного інсульту спостерігаються приблизно в десятої

частини пацієнтів). Причиною є судинні ураження (інфаркти, геморагії, мальформації) вентропостериомедіальних та вентропостериолатеральних ядер таламуса, рідше йдеться про екстраталамічні вогнища (ураження мосту та латеральних відділів довгастого мозку).

Цей біль супроводжується низкою інших неврологічних симптомів, серед яких гіперестезія, дизестезія, почуття оніміння, алодинії, зміни чутливості до дії тепла, холоду, вібрації. Патологічна чутливість до тепла і холоду вважається діагностичним критерієм центрального болю (хворі не відчувають різницю в температурному діапазоні від 0 до 50°С).

Біль при розсіяному склерозі локалізується в нижніх кінцівках (рідше – у верхніх). Причиною є ураження спіноталамічних шляхів і порушення низхідного контролю болю. Біль є постійним, доволі сильної інтенсивності, завжди поєднується з порушенням чутливості, а інколи – ще й із невралгією трійчастого нерва внаслідок демієлінізації його корінців.

Біль при травматичних ушкодженнях спинного мозку зазвичай має характер «удару струмом» або тягнучий. Може бути як локалізованим або одностороннім, так і дифузним білатеральним, включаючи зону нижче рівня ураження. Крім того, у хворих з частковим ураженням спинного мозку (його передньобічних відділів) спостерігається аллохейрія.

Біль при сирингомієлії викликаний порушенням сенсорного балансу в системі терморегуляції, а також патологією нейромедіаторів у спинному мозку – надлишком субстанції Р та дефіцитом гамма-аміномасляної кислоти у задніх рогах. Зустрічаються як болі корінцевого характеру в руках, так і болі в міжлопатковій ділянці та в спині.

Болі при полінейропатії носять невропатичний характер і пов’язані з ураженням тонких периферичних сенсорних волокон:

- При діабетичній полінейропатії (*практичне заняття №12*):

Викликана цукровим діабетом гіперглікемія призводить до внутрішньоклітинного накопичення сорбітолу, надмірного глікилювання білків і розвитку окисного стресу, що призводить до грубих порушень структури та функції нервових клітин. Пошкодження ендотеліоцитів призводить до порушення мікроциркуляції та пошкодження vasa vasorum і vasa nevrorum, що є причиною розвитку ішемії та гіпоксії, які посилюють окисний стрес та ураження нервів. Серед нервових волокон, що ушкоджуються, відзначають тонкі сенсорні волокна, що у тому числі забезпечують больову чутливість. Прояви представлені як «позитивною» симптоматикою (почуття поколювання та оніміння в стопах і гомілках, стріляючі, пульсуючі та пекучі болі), так і «негативною» (больова і температурна гіпестезія).

- При синдромі Гійєна-Барре:

У основі розвитку болю лежить гостра запальна демієлінізуюча поліradикулоневропатія внаслідок демієлінізації товстих і тонких чутливих волокон відбувається дисбаланс між поступаючими в задній ріг ноцицептивними (по тонких волокнах) та антиноцицептивними (по товстих волокнах) імпульсами, оскільки тонкі волокна спочатку слабо мієлінізовані. Біль може бути пов'язаний із запаленням і компресією корінців (1 тип болю) або з порушенням функції демієлінізованих чутливих нервів (2 тип болю).

- При алкогольній полінейропатії:

У основі розвитку лежить токсична дія етанолу і дериватів його обміну, а також дефіцит тіаміну й інших вітамінів групи В. Біль зумовлена сегментарною демієлінізацією тонких волокон, порушенням функції ноцицепторів, а також спонтанною ектопічною активністю в уражених волокнах.

Комплексний регіонарний больовий синдром (КРБС) – поєднання вираженого хронічного болю з локальними вегетативними розладами та трофічними порушеннями після перенесених периферичних травм.

Посттравматичні розлади мікроциркуляції призводять до гіпоксії та накопичення в крові недоокислених продуктів обміну з розвитком ацидозу, що може сприяти розпаду фосфорно-кальцієвих комплексів у кістках та спричиняти остеопороз. Подальша прогресія остеопорозу посилює інтенсивність больового синдрому при КРБС, замикаючи зачароване коло патогенезу. Існує два типи цього синдрому:

- I тип – формується при пошкодженнях, що не супроводжуються ураженням периферичних нервів (травми м'яких тканин, переломи, вивихи, розтягнення, бурсити, тромбози вен та артерій, васкуліти);

- II тип – варіант невропатичного болю, що формується після ураження периферичного нерва (при стисканні нервів, тунельних синдромах, плексопатіях).

Біль у спині може бути пов'язана з такими причинами:

- неспецифічні причини (пов'язані з перенапруженням м'язів, неправильною позою, переохолодженням);
- патологія суглобів хребта (фасетковий синдром) та крижово-клубового з'єднання;
- компресії нервових корінців (компресійна радікулопатія);
- стеноз вертебрального каналу (найчастіше – у поперековому відділі);
- специфічні причини (обумовлені хворобами внутрішніх органів чи онкологічним захворюванням).

Первинні головні болі – такі головні болі, що не пов'язані з органічними ураженнями головного мозку або інших структур голови та шиї:

- ***Мігрень*** – нейроваскулярна хвороба, що виявляється нападами пульсуючого однобічного головного болю значної тривалості, що супроводжується підвищеною чутливістю до світла, звуку, а також нудотою та/або блюванням. Напад мігрені пов'язаний із каскадом молекулярних розладів і супроводжується розширенням судин твердої мозкової оболонки, у

іннервації яких беруть участь волокна трійчастого нерва. Класичною формою хвороби є мігрень із *аурою*, але поширені й форми без неї.

- ***Головний біль напруги*** – первинна цефалгія, що характеризується епізодами двобічного стискаючого (але не пульсуючого) болю помірної інтенсивності тривалістю від 30 хвилин до декількох діб. Зазвичай супроводжується напругою перікраніальних м'язів.

- ***Кластерний головний біль*** – первинна цефалгія, що проявляється нападами однобічного інтенсивного болю орбітальної, супраорбітальної, скроневої або змішаної локалізації. Такі напади супроводжують характерними симптомами на відповідному боці (сльозотеча, ін'єкція кон'юнктиви, закладеність носа, ринорея, птоз, міоз тощо).

- ***Абузусний головний біль*** – цефалгія, що виникає внаслідок зловживання препаратами, що корегують головний біль (триптани, НПЗП, ерготамін, опіоїди тощо). Враховуючи етіологію, займає проміжну ланку між первинними та вторинними цефалгіями.

- ***Інші*** форми первинної цефалгії (пов'язана з холодовими стимулами, пов'язана із зовнішнім тиском, гіпнічний головний біль, кашльовий головний біль, пароксизмальна гемікранія тощо).

Вторинні головні болі – такі головні болі, для яких можливо знайти органічну причину їх виникнення – при інфекціях ЦНС, травмах голови та шиї, судинних ураженнях головного мозку, токсичних ураженнях та інших патологіях черепа, ока, вух, носової порожнини, зубів тощо.

Лицеві болі – група синдромів, що об'єднують болі в ділянці обличчя:

- *Невралгія трійчастого нерва* (хвороба Фозерджілла) – хронічна хвороба, що характеризується нападами інтенсивного стріляючого болю в зонах іннервації гілок трійчастого нерва. Особливості:

✓ болі надзвичайно інтенсивні, паркосизмальні, стріляючі;

✓ тривалість не перевищує двох хвилин;

- ✓ болі не мігрують, мають постійну локалізацію та спрямованість від однієї ділянки особи до іншої;
- ✓ під час нападу хворі завмирають у тій позі, де вони перебували до початку нападу;
- ✓ на висоті нападу виникають посмикування мімічних та жувальних м'язів;
- ✓ напади провокуються умиванням, чищенням зубів, жуванням.

- *Синдром Шарлена* – невралгія n. nasociliaris, пов'язана з етмоїдитом, гіпертрофією носових раковин або викривленням носової перегородки. Біль тривалий, локалізується в області очного яблука, кута ока, кореня носа з поширенням на лобово-скроневу ділянку та поєднується зі світлобоязню та сльозотечею.

- *Синдром Ханта* – пов'язаний із інфекційним ураженням колінчастого вузла як наслідок герпетичної інфекції.

- *Синдром Сікара* – невралгія язикоглоткового нерва, що виникає при травматизації ложа мигдаликів подовженим шилоподібним відростком або при аневризмі сонної артерії. Характеризується пекучими пароксизмальними болями. Під час больового нападу хворий не може розмовляти і ковтати слину, нахиляє голову в уражену сторону, при цьому слина на стороні ураження більш в'язка, а після нападу характерний сильний ларингічний кашель.

- *Синдром Толоси-Ханта* – періодичні болі в області орбіти з її набряком і подальшим ураженням III, IV та/або VI пар черепних нервів. В основі розвитку лежить розростання гранулематозної тканини в печеристому синусі або орбітальній ділянці.

- Невралгія проміжного нерва – пароксизмальні болі в глибині вушного проходу тривалістю до декількох хвилин. Стан може поєднуватися з порушеннями смаку, слино- та сльозовиділення.

- *Синдром Фрея* – невропатія вушно-скроневого нерва, що проявляється минущими привушними болями з гіпергідрозом і гіперемією шкіри привушної

ділянці під час їжі. Причиною є травматизація або оперативне втручання на привушній ділянці.

- *Синдром Рейхерта* – невралгія барабанного сплетіння, для якої характерні стріляючі нападоподібні болі у ділянці зовнішнього слухового проходу, які не провокуються зовнішніми причинами.

- *Невралгія верхнього нерва гортані* – інтенсивний біль у ділянці бічної стінки глотки та піднижньощелепної області, що провокується ковтальними рухами та поворотами голови.

- *Синдром шилоподібного відростка* («синдром орла») – біль внаслідок кальцифікації шилопід'язичного сполучення, що супроводжується помірними болями в задній частині порожнини рота при ковтанні. Характерним є прагнення людини підборіддя та тримати голову прямо.

- *Глоссалгія* – біль у передніх двох третинах язика, що може поєднуватися з ксеростомією та металевим присмаком у роті. Характерно, що біль зменшується під час прийому їжі.

- *Міофасціальний больовий дисфункціональний синдром обличчя* – дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, що проявляється болями в жувальних м'язах, крепітацією в ураженому суглобі та S-подібним відхиленням нижньої щелепи убік або вперед при відкритті рота. Патогенетичною основою синдрому є тривала напруга жувальних м'язів без подальшого розслаблення, що призводить до залишкової напруги та формування ущільнень.

- *Психогенні лицеві болі* – двобічні лицьові болі при депресіях, симетричні минущі істеричні лицьові болі, галюциногенні болі при шизофреніях та маніакально-депресивних розладах тощо.

- *Атипові лицеві болі* – інші види лицьового болю (ідіопатичний персистуючий лицьовий біль, атипова одонталгія, двостороння дентальна плексалгія тощо).

28.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Причини патології нервової системи. Поняття про рівня ураження нервової системи та топічну діагностику.

2. Розлади чутливості, рефлекторної діяльності та моторної функції нервової системи. Види паралічів.

3. Семіотика розладів сприйняття, пам'яті, мислення, волі, емоцій, настрою, координації рухів, праксії та мови.

4. Патофізіологія аналізаторів. Розлади нюху, зору, слуху, смаку та вестибулярної функції.

5. Патофізіологія денервaційного, екстрапірамідних, альтернуючих синдромів.

6. Класифікація розладів свідомості.

7. Визначення та види олігофренії та деменції.

8. Патофізіологія запаморочення, розладів сну.

9. Етіопатогенез підвищення внутрішньочерепного тиску та набряку мозку. Смерть мозку – сутність та критерії.

10. Патофізіологія судинних і інфекційних хвороб ЦНС. Види гострих порушень мозкового кровообігу.

11. Етіопатогенез епілепсії. Ознаки епілептичного нападу. Епілептичний статус.

12. Характеристика демієлінізуючих, нейродегенеративних, нервово-м'язових хвороб.

13. Патофізіологія хвороб периферичної та автономної нервової системи. Сутність інших найбільш поширених хвороб і синдромів нервової системи.

14. Біль. Класифікація болю. Походження та механізми формування болю. Патофізіологічна характеристика окремих клінічних форм болю.

15. *Запитання до самостійної роботи згідно освітній програмі.* Паркінсонізм. Деменція. Нейрогенна дистрофія. Розсіяний склероз.

28.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:

За горизонталлю:

1. Центральний параліч, який представляє собою двобічне ураження корково-ядерних шляхів, що з'єднують кору півкуль головного мозку з руховими ядрами бульбарного відділу ствола.

2. Значна деменція зі змінами особистості.

5. Найлегша форма олігофренії.

6. Втрата складних цілеспрямованих рухів за відсутності паралічів, розладів координації та чутливості.

9. Галюцинація, що змушує людину вживати певних дій.

10. Ушкодження половини поперечника спинного мозку (*назва синдрому за авторами*).

11. Потьмарення свідомості, що представляє собою раптову короткочасну транзиторну втрату ясності свідомості з повною відчуженістю від усього оточуючого при збереженні звичних автоматизованих дій.

14. Минущі осередковані ішемії головного мозку, що викликають раптові оборотні неврологічні симптоми і не призводить до інфаркту мозку (*абревіатура*).

15. Підвищення рефлекторної діяльності.

16. Вкрай інтенсивний нестерпний біль внаслідок ураження ядер таламуса.

18. Набряк мозку внаслідок первинного підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру.

20. Неритмічні швидкі безладні рухи в проксимальних відділах кінцівок.

22. Десинхроноз внаслідок зміни часових поясів.

23. Помилковий біль із втраченої частини тіла.

30. Патологічно підвищений настрій, що супроводжується почуттям задоволення, комфорту, благополуччя, розслаблення та перешкоджає пізнавальним процесам.

31. Форма затьмарення свідомості з явищами інкогерентності мислення, порушенням моторики та розгубленістю.

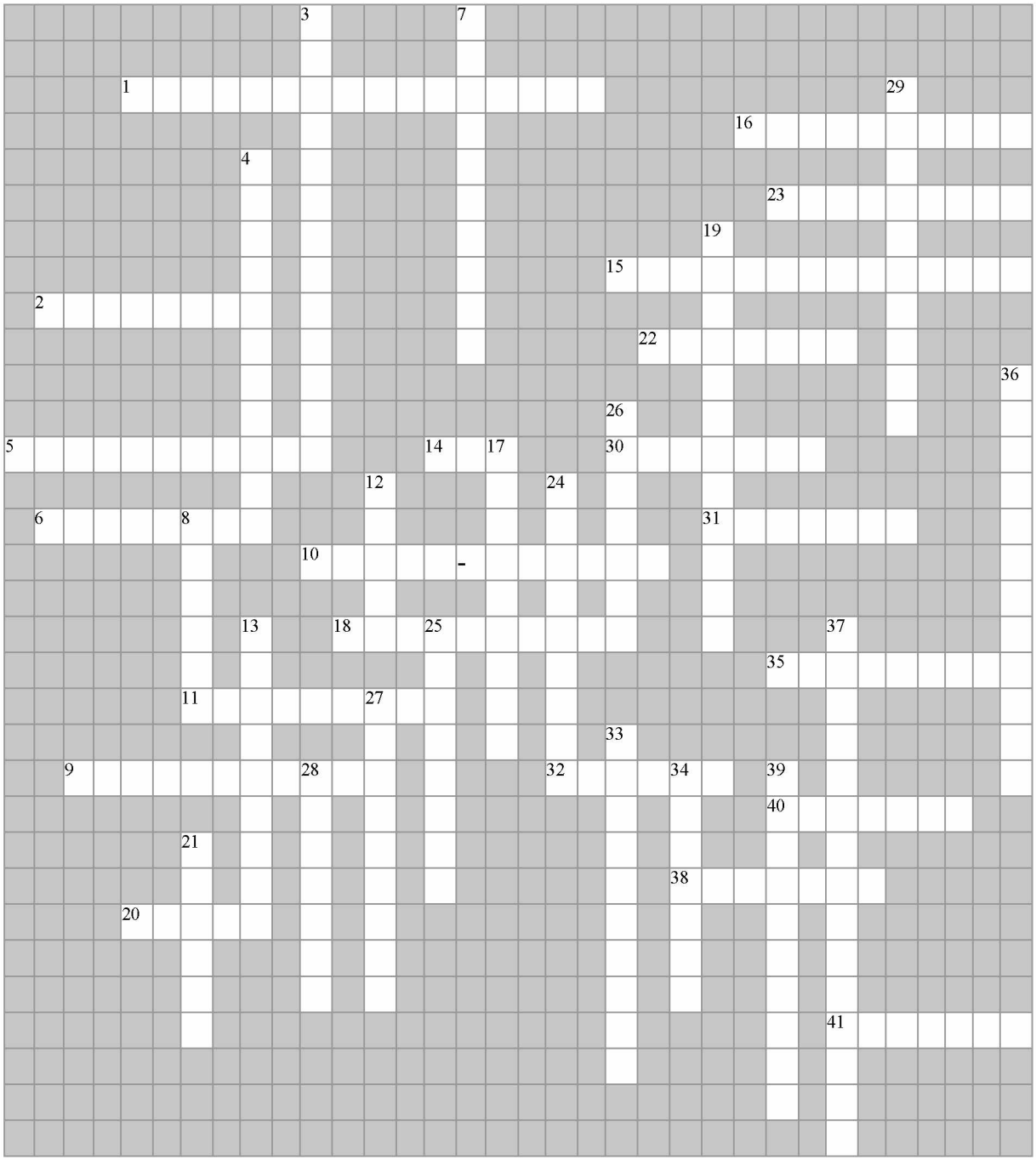
32. Відсутність волі.

35. Згадування відомих фактів лише при підказці.

38. Нав'язлива ідея (*синонім*).

40. Розлад координації рухів, за якого вони стають неточними за збережені або незначному зменшенні сили в м'язах.

41. Відсутність нюху.



За вертикаллю:

3. Середній ступінь олігофренії.

4. Двобічна сліпота в половині полів зору.

7. Центральний параліч (*синонім*).

8. Важке ускладнення епілепсії, за якого кожен наступний напад виникає раніше, аніж хворий повністю вийшов із попереднього.

12. Корковий центр, ураження якого призводить до моторної афазії (*за автором*).

13. Симптомокомплекс психічних розладів, у якому переважають рухові порушення у формі акінезу або гіперкінезу.

17. Відсутність чутливості.

19. Неприємні відчуття різної інтенсивності та тривалості з боку вісцеральних органів за відсутності встановленої соматичної патології.

21. Крайній ступінь деменції.

24. Початкова фаза деменції.

26. Галюцинаторне затьмарення свідомості з переважанням істинних зорових галюцинацій та ілюзій, образного марення та афекту, у якому переважає страх і рухове збудження.

27. Хоботковий рефлекс відноситься до рефлексів … автоматизму.

28. Корковий центр, ураження якого призводить до сенсорної афазії (*за автором*).

29. Зменшення смакових відчуттів.

33. Периферичний параліч внаслідок ураження рухових ядер довгастого мозку або нервів, що в ньому починаються.

34. Найбільш важка форма олігофренії.

36. Заміщення амнестичного дефекту вигаданими фантастичними подіями.

37. Яким епілептичним нападом за видом є абсанс?

39. Поява неприємних відчуттів із поверхневих частин тіла за відсутності реальних подразників.

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. У жінки 64-х років порушені тонкі рухи пальців рук, розвинута м'язова ригідність, тремор. Невропатолог діагностував хворобу Паркінсона. Ураження яких структур головного мозку привело до цієї хвороби?

A. Таламус

B. Чорна субстанція

C. Червоні ядра

D. Мозочок

E. Ретикулярна формація

2. У хворої 42 років об'єм м'язів у ділянці гомілки правої ноги на 2 см менше лівої. Ахілів і колінний рефлекси справа відсутні. Який найбільш імовірний механізм виникнення гіпорефлексії при периферичному паралічу?

A. Порушення проведення збудження

B. Гальмування пірамідних мотонейронів

C. Порушення синаптичної передачі імпульсів

D. Активація збуджуючих впливів з ЦНС

E. Порушення сприйняття подразнення

3. У хворого після перенесеного ішемічного інсульту стали неможливими довільні рухи у правих кінцівках, спостерігається гіперрефлексія. Під час пальпації визначається підвищений тонус м'язів кінцівок. Яка форма порушення рухової функції має місце у хворого?

A. Центральний параліч

B. Периферичний парез

C. Мозочкова атаксія

D. Периферичний параліч

E. Тетанія

4. У хворого спостерігається тремтіння рук, що пов'язане з хворобою Паркінсона. Дефіцит якого медіатора в стріопалідарних структурах призводить до таких симптомів?

A. Серотонін

B. ГАМК

C. Субстанція Р

D. Норадреналін

E. Дофамін

5. У жінки 52-х років артеріальна гіпертензія ускладнилась правобічною геміплегією і втратою мови. Яка зона головного мозку є імовірно найбільш ураженою?

A. Ліва передня звивина і ліва скронева частка

B. Ліва передня звивина

C. Ліва скронева частка

D. Права передня звивина

E. Потилична частка

6. У хворої 49-ти років відзначається обмеження довільних рухів у лівих кінцівках. Тонус м'язів у лівих руці та нозі підвищений за спастичним типом, посилені мі- сцеві сухожилкові рефлекси, виявляються патологічні рефлекси. Який найбільш імо- вірний механізм призвів до розвитку м'язової гіпертонії та гіперрефлексії?

A. Зниження гальмівних низхідних впливів

B. Активація мотонейронів внаслідок ін- сульту

C. Активація збуджувальних впливів з вогнища інсульту

D. Активація синаптичної передачі імпульсів

E. Гальмування мотонейронів кори голов- ного мозку

7. У чоловіка після гіпертонічного кризу відзначається відсутність довільних рухів в правих руці та нозі, тонус м'язів у цих кінцівках підвищений. Який вид розладу рухової функції спостерігається у даному випадку?

A. Центральний параліч

B. Периферичний параліч

C. Периферичний парез

D. Рефлекторний парез

E. Центральний парез

8. У піддослідного щура з паралічем кінцівки спостерігається зникнення сухожилкових і шкірних рефлексів, зниження м'язового тонусу, при цьому зберігається здатність м'язів ураженої кінцівки відповідати збудженням на пряму дію постійного струму. Який тип паралічу відзначається у тварини?

A. В'ялий периферичний

B. В'ялий центральний

C. Спастичний периферичний

D. Спастичний центральний

E. Екстрапірамідний

9. У хворого з гіпертонічною хворобою з'явилися головний біль, шум у вухах, блювання. Артеріальний тиск підвищився до 220/160мм рт.ст. Під час обстеження виявлена асиметрія обличчя з правого боку, відсутність довільних рухів, підвищення сухожилкових рефлексів та тонусу м'язів правих руки і ноги. Яка форма розладів рухової функції має місце в цьому випадку?

A. Гіперкінез

B. Параплегія

C. Тетраплегія

D. Геміплегія

E. Моноплегія

10. Після крововиливу в мозок у хворого стали неможливими активні рухи лівих руки та ноги. Тонус м'язів цих кінцівок підвищено, їх спінальні рефлекси різко підсилені, розширено зони рефлексів. Рефлекс Бабінського зліва. Який вид розладу рухів має місце у хворого?

A. Центральний параліч

B. Периферичний параліч

C. Спінальний шок

D. В'ялий параліч

E. Рефлекторний параліч

11. У хворого, 70 років, крововилив в стовбур мозку. Огляд виявив підвищення тонусу мязів- згиначів на тлі зниження тонусу м'язів-розгиначів. Подразненням яких структур можна пояснити зміни тонусу мязів?

A. Таламуса

B. Вестибулярних ядер

C. Чорної субстанції

D. Червоних ядер

E. Ретикулярній формації

12. Після побутової травми у пацієнта, 18 років, з'явилися постійні запаморочення, ністагм, скандована мова, хитка хода. Про порушення функцій яких структур головного мозку це свідчить?

A. Вестибулярних ядер

B. Рухової кори

C. Базальних гангліїв

D. Чорної субстанції

E. Мозочка

13. У тварини в експерименті перерізали задні корінці спинного мозку. Які зміни відбуватимуться в зоні іннервації?

A. Втрата чутливості

B. Втрата рухових функцій

C. Зниження тонусу м'язів

D. Підвищення тонусу м'язів

E. Втрата чутливості і рухових функцій

14. Після ампутації лівої верхньої кінцівки хворий тривалий час відчував сильний біль у ній. Який механізм формування болісних відчуттів найбільш імовірний у цьому випадку?

A. Фантомний

B. Каузалгічний

C. Рефлекторний

D. Гіпопродукція b-ендорфіну

E. Гіпопродукція енкефаліну

15. У хворого в результаті вогнепального поранення стегна пошкоджений сідничний нерв. Будь-який вплив на хвору кінцівку спричиняє жорсткий, нестерпний біль. Який механізм формування болісних відчуттів найбільш ймовірний у цьому випадку?

A. Фантомний

B. Рефлекторний

C. Каузалгічний

D. Гіпофункція ендорфіну

E. Гіпофункція енкефаліну

28.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

1. Розв'язування роздаткового матеріалу:

2. Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача

Практичне заняття	29	Патофізіологія екстремальних станів. *Модульна контрольна робота №2*

29.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Актуальність вивчення екстремальних станів зумовлена високим рівнем летальності при них, ризиком розвитку поліорганної недостатності, широким профілем зустрічальності (у клініці кардіології, неврології, хірургії, інтенсивної терапії, медицини надзвичайних станів, алергології, комбустіології, акушерства та гінекології, травматології, інфектології тощо), а також швидкою прогресією й ускладненням за відсутності своєчасної діагностики та лікування. Узагальнення вивченого матеріалу покликано посилити його запам'ятовування, що в подальшому допоможе використовувати ці знання в практиці.

29.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: патологічні зміни в організмі при різних видах шоку, поширених комах і колапсі; патофізіологію порушень статевої, ендокринної та нервової систем, визначати екстремальні стани.

29.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Наводити приклади екстремальних станів, класифікувати екстремальні фактори.
- Відрізняти екстремальні та термінальні стани.
- Давати характеристику найбільш поширеним видам шоку.
- Пояснювати патогенез колапсу.
- Розуміти сутність коматозних станів, пояснювати їх патогенез.
- Обґрунтовувати патогенетичну терапію екстремальних станів.
- Визначати сутність патологічних процесів і хвороб статевої, ендокринної та нервової систем, а також патофізіологію екстремальних станів.
- Володіти практичними навичками використання вивченого матеріалу

28.4. ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ.

Екстремальні стани – це такі патологічні процеси, що розвиваються під дією екстремальних факторів зовнішнього або внутрішнього середовища, характеризуються значними розладами гомеостазу та несуть безпосередню загрозу смерті. Найбільш поширеними з них є шок, кома і колапс.

Чинники, що можуть призводити до розвитку екстремальних станів, називаються ***екстремальними факторами*** – це патогенні фактори, які є надзвичайними за інтенсивністю, тривалістю та характером дії. Їх поділяють на:

- *екзогенні:*

  - фізичні – механічні, гравітаційні, термічні, електричні, радіаційні, барометричні тощо;

  - хімічні – отруєння токсичними речовинами чи ліками, дефіцит чи надлишок надходження кисню, води чи певних субстратів подальшого метаболізму;

  - біологічні – дія інфекційних агентів (бактерії, віруси, гриби, паразити) або дефіцит чи надлишок екзогенних БАР;

- *ендогенні* – недостатність функцій органів і систем, значна крововтрата, надлишкові імунні реакції, дефіцит чи надлишок ендогенних БАР.

Окрім етіологічних факторів, також виділяють ***фактори ризику*** розвитку екстремальних станів:

а) знижена чи надмірна реактивність організму (*практичне заняття №3*);

б) знижена резистентність організму;

в) наявність чинників, що потенціюють ефект екстремального фактору (наприклад, сенсибілізованість до алергену – *практичне заняття №6*).

При прогресивно наростаючих екстремальних станах (у випадку відсутності адекватної медичної допомоги) вони ***можуть переходити в термінальні стани*** (*практичне заняття №1*).

На відміну від термінальних станів, екстремальні стани:

- мають у основі більш специфічний етіологічний фактор;
- мають більшу ефективність механізмів адаптації;
- характеризуються відносно меншою тяжкістю стану організму;
- мають більш сприятливий прогноз;
- більш швидко відповідають на проведену терапію.

Водночас термінальні й екстремальні стани схожі тим, що вони займають проміжне становище *між життям і смертю*, при цьому *організм не здатен самостійно вийти з цих станів* без надання кваліфікованої допомоги.

ШОК

Шок – це типовий патологічний процес, який виникає у відповідь на дію надмірного ушкоджуючого фактора та характеризується системною дезорганізацією кровообігу, що призводить до гіпоксії, порушення обміну речовин та пов'язаного з цим порушення структури та функції органів і тканин аж до поліорганної недостатності.

Основними ***причинами*** шоку є:

- травми та великі опіки, у тому числі електротравми та роздавлювання тканин;
- значна крововтрата;
- переливання несумісної крові чи її компонентів;
- дія алергенів на сенсибілізований організм (із розвитком перехресних алергічних реакцій);
- ішемія значної тривалості.

Для поділу шоку за ступенями важкості використовують ***індекс Альговера («шоковий» індекс*** – відношення ЧСС до сАТ):

I ступінь – індекс Альговера від 0,8 до 1,0 (*компенсований* шок);

II ступінь – індекс Альговера від 1,0 до 1,5 (*субкомпенсований* шок);

III ступінь – індекс Альговера від 1,5 до 2,0 (*декомпенсований* шок);

IV ступінь – індекс Альговера вище 2,0 (*незворотний* шок).

Усі варіанти шоку за патогенезом можна розділити на 4 групи різновидів:

- **Гіповолемічний шок** (внаслідок значної гіповолемії при втраті організмом крові або її компонентів):
  - істинний гіповолемічний;
  - опіковий;
  - геморагічний.
- **Перерозподільний (дистрибутивний) шок** (внаслідок генералізованої вазодилятації через зниження судинного тонусу з розвитком відносної або абсолютної гіповолемії):
  - септичний;
  - інфекційно-токсичний;
  - анафілактичний;
  - спінальний.
- **Кардіогенний шок** (внаслідок різкого зниження систолічної функції серця, за якого знижується хвилинний об'єм серця при підвищенні тиску наповнення шлуночків):
  - істинний кардіогенний;
  - рефлекторний;
  - аритмічний;
  - ареактивний.
- **Екстракардіальний обструктивний шок** (внаслідок зниження хвилинного об'єму серця через перешкоду кровотокові, що не пов'язана з міокардом або клапанами серця) – при масивній ТЕЛА, абдомінальному компартмент-синдромі, тампонаді серця, напруженому пневмотораксі, гемо- чи гідротораксі, при деяких інших станах.

У основі патогенезу шоку лежить ***генералізована тканинна гіпоперфузія***, яка порушує гомеостатичні механізми та призводить до незворотних клітинних ушкоджень. Зазвичай причиною вказаної гіпоперфузії є або невідповідність між ОЦК і ємністю судинного русла (гіповолемічний механізм), критичне зниження насосної функції серця (кардіогенний механізм), або інші фактори.

Крім того, шоки поділяють за рівнем центрального венозного тиску:

а) шоки ***з низьким центральним венозним тиском*** (гіповолемічний і дистрибутивний);

б) шоки ***з високим центральним венозним тиском*** (кардіогенний і обструктивний).

Незалежно від тяжкості клінічних проявів і походження, виділяють дві стадії шоку:

1. Стадія адаптації (компенсації, еректильна стадія) є безпосереднім результатом дії надмірного екстремального фактора. При цьому відбувається генералізована активація нервових центрів і ендокринної системи, що проявляється посиленням ефекторних впливів на органи і тканини з боку симпатоадреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, перерозподілом кровотоку в різних регіонах судинного русла, викидом крові з депо. Зазначені реакції мають *адаптивну спрямованість* – вони забезпечують транспорт кисню та субстратів обміну речовин до органів і сприяють підтримці перфузійного тиску в судинах.

Розлади гемодинаміки при шоці на стадії компенсації є результатом комплексу змін: діяльності серця, тонусу резистивних та ємнісних судин, об'єму циркулюючої крові, в'язкості крові, активності факторів системи гемостазу, у той час як пошкодження серця та коронарних судин пов'язано з кардіотоксичною дією надлишку гормонів кори надниркових залоз та щитоподібної залози. Тонус судин спочатку підвищується, що сприяє підтримці вихідного рівня артеріального тиску або навіть його незначному

підвищенню. Однак при цьому відбувається скидання крові за артеріовенозними шунтами та тканинами, судини яких мають альфа-адренорецептори – вони зазнають гіпоксії. Пізніше (у зв'язку зі змінами обміну речовин в органах та тканинах) накопичуються біологічно активні речовини, що знижують тонус стінок судин і збільшують їх проникність (наприклад, біогенні аміни, аденозин, NO, простагландини).

Таким чином, розвивається ***централізація кровообігу***, що відповідає збільшенню перфузії в судинах серця та головного мозку зі зменшенням перфузії у периферичних судинах (шкіри, м'язів, нирок, органів черевної порожнини та інших). У основі цього феномену лежить нерівномірний вміст альфа-адренорецепторів.

Нестача кровопостачання периферичних тканин призводить до метаболічних розладів, які виражаються у переважанні процесів катаболізму, гіпоксичному пошкодженні клітин з подальшим розвитком тяжкої токсемії.

При цьому ***гіпоксія*** є одним із головних компонентів патогенезу шоку. Спочатку причиною гіпоксії є розлад гемодинаміки і вона носить *циркуляторний* характер. У подальшому вона стає змішаною за рахунок прогресуючих розладів дихання (*дихальна* гіпоксія), змін у системі крові (*гемічна* гіпоксія) та тканинного метаболізму (*тканинна* гіпоксія). У зв'язку з цим у клітинах генерується надлишок активних форм кисню, активуються реакції ліпопероксидації та накопичуються продукти цих реакцій.

Це призводить до розвитку ***токсичної ланки*** патогенезу шоку. Причинами цього є або первинна дія екстремального фактора (для деяких видів шоку), або, згодом, надлишок БАР і продуктів гіпоксичного пошкодження клітин (для всіх видів шоку). Як наслідок, наростає інтоксикація організму, посилюється гіпоксія, розлади гемодинаміки, функції органів та тканин.

2. Стадія декомпенсації (деадаптації, прогресуюча, необоротна, торпідна стадія) – результат дії як екстремального фактора, так і прогресуючої недостатності функцій тканин, органів і систем, а також виснаження адаптивних механізмів організму. Найчастіше спостерігається декомпенсація функцій нирок, легень, печінки – формуються «шокові» органи.

Прогресивно порушується функція серця, що пов'язано з недостатністю його скорочувальної діяльності, а також аритміями та тотальним зниженням тонусу стінок резистивних і ємнісних судин. Це нівелює адаптивний феномен централізації кровообігу. Артеріальний тиск знижується до такого рівня, що це може призвести до припинення процесу фільтрації в клубочках нирок із подальшою уремією, розвивається ***децентралізація кровообігу***.

Подальше зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення її в'язкості (у зв'язку з виходом рідкої частини крові в міжклітинний простір) призводить до:

- тотальної гіпоперфузії органів і тканин із подальшою вираженою ішемією аж до формування локальних некрозів;
- значного посилення дисбалансу протеїназ-інгібіторної системи;
- різкого посилення проникності клітинних і лізосомальних мембран;
- дисбалансу факторів систем згортання-протизгортанні крові та фібринолізу;
- розладів мікроциркуляції аж до капіляро-трофічної недостатності;
- ризику розвитку ДВЗ-синдрому.

За таких умов посилюються розлади обміну речовин, накопичуються продукти порушеного метаболізму та ще більше ушкоджуються клітини, що призводить до дезорганізації функції органів та тканин.

Токсемія при цій стадії шоку характеризується збільшенням вмісту в крові та інших біологічних рідинах продуктів порушеного метаболізму та біологічно активних речовин (наприклад, молочної та піровиноградної кислот,

жирних кислот, поліпептидів, біогенних амінів); накопиченням у крові сполук, що вивільняються з пошкоджених та зруйнованих клітин (ферментів, денатурованих білків, іонів) або утворюються в організмі у зв'язку з недостатністю функцій печінки та нирок (індолів, фенолів, скатолів, сечовини та сечової кислоти).

Метаболічна ланка патогенезу шоку на стадії декомпенсації включає ***домінування процесів катаболізму*** білків, ліпідів, вуглеводів, комплексних речовин (ліпопротеїдів, глікопротеїнів, фосфоліпідів та ін.), ***уповільнення асиміляції*** в клітинах.

При цьому небезпечним є розвиток ***синдрому системної запальної відповіді*** (*практичне заняття №8*) з подальшим прогресуванням цитокінового шторму.

Таким чином, недостатність функцій органів і тканин, гіпоксія, токсемія, грубі розлади обміну речовин зумовлюють значні розлади важливих параметрів, що характеризують гомеостаз.

Основними ***проявами*** шоку є зміни з боку:

- *Гемодинаміки*: систолічний і діастолічний АТ спочатку нормальні або незначним чином підвищені, згодом – знижені (але при опіковому шоці зниження АТ не є обов'язковим), середнє АТ зазвичай нижче 65 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень підвищена (виняток – парадоксальна брадикардія при шоці, що спричинений гіпоглікемією, або незмінена ЧСС при нейрогенному шоці).
- *ЦНС*: дезорієнтація, делірій, метушливість, пригнічення або втрата свідомості.
- *Шкіри*: має бліде або синюшне забарвлення, холодна, волога. Характерно збільшення часу капіляризації нігтьового ложа при тесті «білої плями».
- *Дихальної системи*: тахіпное, гостра дихальна недостатність (при прогресії шоку), набряк легень (при кардіогенному шоці).

- *Нирок*: зниження швидкості клубочкової фільтрації, олігурія, згодом – анурія.
- *Лабораторних параметрів*: підвищення рівню лактату більше 4 ммоль/л, дефіцит основ більше 4 мЕквл/л (свідчить про ризик поліорганної недостатності).
- *Інші* зміни з боку параметрів гомеостазу (у тому числі газового складу крові).

«Шокові» органи:

Шокове серце розвивається через наявні при шоці ішемію та подальшу гіпоксію міокарда внаслідок:

- гемодинамічних змін (децентралізація кровообігу, зниження серцевого викиду, падіння АТ, гіповолемія тощо);

- ендокринних змін (гіперкатехоламінемія, дія деяких метаболітів-продуктів гіпоксичного пошкодження клітин).

При цьому ушкодження серця також посилює вже сформовані розлади гемодинаміки та поглиблює тяжкість шоку. Поруч із цим створюються умови розвитку інфаркту міокарду.

Шокова легеня може бути зумовлена набряком легеневого інтерстицію та/або ателектазом. Розвитку набряку сприяє великий вміст БАР, що підвищують проникність альвеолярно-капілярних мембран для води та білків. Надалі порушується вироблення сурфактанту, що пояснює можливі формування ділянок ателектазу.

У нормі легені інактивують БАР вазодилятаторної дії, однак при шоці їхня кількість значно зростає та легені не можуть впоратися з їх інактивацією. Окрім впливу таких змін безпосередньо на самі легені, це сприяє порушенню реологічних властивостей крові, збільшенню шунтування кровотоку.

Ці зміни призводять до розвитку порушень вентиляції, дифузії та перфузії, що в цілому супроводжується порушенням респіраторної функції та розвитком дихальної недостатності.

Шокова нирка пояснюється розвитком преренальної гострої ниркової недостатності при шоках внаслідок зниження її перфузії. Якщо гіпоксія почне сягати значних за тривалістю значень, то може розвиватися гострий некроз канальців зі зворотною дифузією клубочкового фільтрату в інтерстиціальну тканину.

Крім цього, тривале виключення капілярної мережі нирок із кровообігу призводить до гострої ниркової недостатності з оліго- чи анурією та ознаками важкої інтоксикації (азотемія, ацидоз, гіперкальціємія).

Шокова печінка розвивається, передусім, внаслідок спазму печінкової артерії (дія α-адренорецепторів), що призводить до гіпоксії печінки та, як наслідок, знижує її детоксикаційну функцію. Водночас під дією катехоламінів виснажується запас глікогену в гепатоцитах, що поглиблює енергетичний дефіцит клітин печінки – посилюється ацидоз і процеси ПОЛ.

У подальшому можливий розвиток некрозу гепатоцитів (особливо в центральних частинках часточок), а печінка перестає бути бар'єром для токсинів, стаючи, натомість, їхнім джерелом.

Шоковий кишечник пов'язаний із гіпоперфузією його слизової оболонки, через що збільшується її проникність, а епітелій десквамується. Це призводить до:

- розладів порожнинного та пристінкового травлення;
- порушення бар'єрної функції кишечника, у тому числі дисемінації бактеріальної флори (що поруч із зривом детоксикаційної функції печінки призводить до вкрай значної інтоксикації).

Деякі окремі види шоку:

Травматичний шок виникає внаслідок масивного пошкодження органів, м'яких тканин і кісток, переважно, механічного характеру, як правило, поєднується з крововтратою і інфікуванням рани.

Основні патогенетичні фактори: біль (однак спочатку людина може взагалі не відчувати болю навіть при масивних пошкодженнях), токсемія, кровотеча з подальшим охолодженням організму, ризик розвитку шокової нирки.

Опіковий шок (*практичне заняття №1*) розвивається внаслідок масивних опіків шкіри.

Основні патогенетичні фактори: інтенсивна больова аферентація від обпаленої шкіри та м'яких тканин, активація симпато-адреналової та ендокринної систем, перенапруга та швидке виснаження компенсаторних реакцій організму, значна дегідратація організму внаслідок втрати плазми, інтоксикація БАР і продуктами термічної денатурації білків.

Кардіогенний шок (*практичне заняття №19*) розвивається при різкому зниженні серцевого викиду і зменшенні кисневого забезпечення тканин внаслідок порушення скоротливості міокарда (інфаркт міокарда, аритмії, дилятаційна кардіоміопатія) чи морфологічних порушень (гостра недостатність клапанів, розрив міжшлуночкової перегородки, виражений аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія).

Основні патогенетичні фактори: зменшення хвилинного об'єму крові та падіння артеріального тиску. Компенсаторний спазм артеріол призводить до порушення мікроциркуляції і розвитку гіпоксії. Наслідком кисневого голодування є ацидоз і розширення артеріол (внаслідок накопичення в тканинах метаболітів-вазодилятаторів), яке призводить до падіння артеріального тиску. Як наслідок ще більше порушується коронарний кровообіг, збільшується ішемія міокарда, розвивається шокова нирка та ішемія головного мозку й інші загрозливі розлади з боку життєво важливих органів.

Геморагічний шок *(практичне заняття №16)* виникає зазвичай внаслідок пошкодження магістральних судин чи розриву органів.

Основні патогенетичні фактори: зниження ОЦК, яке призводить до зменшення центрального венозного тиску, зменшення повернення венозної крові до серця, що в свою чергу призводить до зменшення серцевого викиду і зниження перфузії тканин і органів. У відповідь включаються компенсаторні механізми:

- секреція АКТГ, альдостерону і АДГ призводить до затримки нирками натрію, хлоридів і води при одночасному виведенні калію і зменшенні діурезу;
- викид у кров катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) спричинює спазм судин;
- централізація кровообігу – забезпечення кров'ю життєво важливих органів (мозок, серце, легені) і обмеження кровопостачання у менш важливі органи (шкіра, м'язи, кишечник).

Вазоконстрикція призводить до глибокої гіпоксії тканин з розвитком ацидозу. За цих умов протеолітичні ферменти підшлункової залози надходять у кров і стимулюють утворення кінінів, які, в свою чергу, підвищують проникність судинної стінки. Вода і електроліти переходять з судин у міжклітинний простір, в'язкість крові збільшується, у капілярах відбувається агрегація еритроцитів, що сприяє утворенню тромбів.

Якщо відбувається втрата чверті (або більше) ОЦК протягом 1-2 годин, то адаптаційні реакції не встигають сформуватися та відразу спостерігається децентралізація кровообігу.

Інфекційно-токсичний шок розвивається внаслідок дії на організм великої кількості токсинів збудників хвороб (при інфекційних захворюваннях) та/або продуктів розпаду пошкоджених тканин організму.

Основні патогенетичні фактори: найчастіше пусковим фактором є ліпополісахариди грамнегативних бактерій. Ці ендотоксини стимулюють симпатичну нервову систему, викликаючи спазм периферичних резистивних судин, через що основна циркуляція крові відбувається за артеріовенозними шунтами, минаючи тканини – розвивається гіпоксія органів із переважанням α-адренорецепції. Такі зміни значно ускладнюють перебіг інтоксикації організму, спричиненої таким видом шоку.

Анафілактичний шок (*практичне заняття №6*) пов'язаний з гіперчутливістю негайного типу, що призводить до гемодинамічних, метаболічних та нейрорегуляторних порушень.

Основні патогенетичні фактори: обумовлені реакціями гіперчутливості I типу, під час яких при повторному впливі алергену утворюються комплекси антиген-антитіло на поверхні базофільних гранулоцитів, що супроводжується їх дегрануляцією та виходом з них біологічно активних речовин, які зумовлюють швидке підвищення проникності та розширення мікросудин, розлади нервової системи, спазм гладенької мускулатури органів, різке посилення секреції слизу тощо.

Панкреатичний шок (*практичне заняття №22*) розвивається за умов шокової гіпоперфузії підшлункової залози, що призводить до порушення балансу між неактивними проферментами і їхніми регуляторами в зимогенних гранулах ацинарних клітин.

Основні патогенетичні фактори: швидке накопичення БАР, активація гемокоагуляції та фібринолізу.

Спінальний шок (*практичне заняття №27*) характеризується тимчасовим глибоким пригніченням спінальних рефлексів нижче поперечного перерізу спинного мозку. Нервові центри, що лежать вище місця перерізки, при цьому продовжують функціонувати.

Шок розвивається з перших хвилин травми й може тривати до 6 тижнів. Для нього характерна арефлексія і втрата м'язового тонусу. Явища спінального шоку регресують, коли починають з'являтися сухожильні та інші рефлекси.

Турнікетний шок (*практичне заняття №9*) виникає у випадках важкого реперфузійного синдрому. Цей шок має місце при завалах будівель, обвалах у шахтах, землетрусах, внаслідок тривалого перебування джгута на кінцівці, при тривало накладених гіпсових пов'язках, відновленні магістрального кровотоку після позиційного стискання, тромбоемболії, кишкової непрохідності, пересадці органів та тканин тощо.

Основні патогенетичні фактори: потрапляння до системного кровообігу ішемічного токсину, що призводить до генералізації ендотоксемії.

КОЛАПС

Колапс – це гостра судинна недостатність, що характеризується падінням судинного тонусу (зі значним зниженням артеріального та венозного тиску) та зменшенням ОЦК. Можливі *причини*:

- гострі інтоксикації й отруєння;
- гострі бактеріальні та вірусні інфекції;
- гіпоглікемія, гіперглікемія;
- крововтрата;
- гіпоксія;
- ортостатичний колапс – зниження артеріального тиску при різкій зміні положення тіла з горизонтального до вертикального (постуральна гіпотензія);
- недостатність надниркових залоз;
- фізична або психічна перевтома;
- дія деяких факторів зовнішнього середовища (електротравма, радіоактивне опромінення, гіпертермія тощо;
- дія деяких ліків;

- деякі алергічні реакції;

- деякі внутрішні хвороби (гострий панкреатит, інфаркт міокарду, ТЕЛА, аритмії, важка за перебігом пневмонія тощо).

Колапс характеризується вираженою неадекватністю кровопостачання органів і тканин на тлі не лише артеріальної гіпертензії та зниженого ОЦК, а й зниженого серцевого викиду, венозного застою, порушень мікроциркуляції, децентралізації кровообігу. Спочатку гіпоксія має циркуляторний характер, згодом – набуває змішаного.

У подальшому системна гіпоксія призводить до порушень всіх органів-мішеней, у першу чергу ЦНС і нирок.

Колапс може бути причиною **непритомності (синкопе)** – гострої транзиторної недостатності кровообігу головного мозку з розвитком раптової короткочасної втрати свідомості з повним її відновленням протягом кількох хвилин. Можливі *причини*:

- сильний переляк;
- тривале перебування в приміщенні, що погано вентилюється;
- порушення серцевої діяльності;
- ***синдром Сікстинської капели*** – непритомність, що виникає при закиданні голови назад (внаслідок різкого зниження кровотоку по хребетним артеріям з ішемією стовбура мозку при перерозгинанні шиї), фактором ризику є атеросклероз хребетних артерій та шийний остеохондроз (вертебробазилярна недостатність).
- посилення впливів n. vagus;
- механічна перешкода кровотоку (міксома серця, великий тромб);
- інші внутрішні, неврологічні й інфекційні хвороби.

Для непритомності характерні такі *ознаки*:

- короткочасна втрата свідомості з її повним швидким відновленням;

- зниження артеріального тиску;
- ниткоподібний пульс;
- блідість шкіри, зниження її температури;
- наявність аури (передвісників).

КОМА

Кома – тяжкий патологічний стан, що характеризується втратою свідомості, розладом рефлекторної діяльності, чутливості та тонусу м'язів, глибокими порушеннями дихання, кровообігу та обміну речовин. Переважні *етіопатогенетичні фактори* можна поділити на 4 групи:

- внутрішньочерепні процеси (об'ємні, судинні, запальні);
- гіпоксія мозку;
- порушення обміну речовин;
- інтоксикації.

За етіологічною ознакою виділяють понад 30 видів коми. Їх можна поділити на два структурно-логічних блоки:

1. Первинні коми («мозкові»):

- судинні (при гострих порушеннях мозкового кровообігу);
- епілептичні;
- травматичні (при черепно-мозковій травмі);
- при пухлинах головного мозку;
- при запальних захворюваннях мозку та його оболонок(менінгіт, енцефаліт).

2. Вторинні коми:

- зумовлені ендогенними факторами (при недостатності функції внутрішніх органів, ендокринних захворюваннях, при інших терапевтичних, хірургічних, інфекційних хворобах тощо);
- зумовлені екзогенними факторами (при отруєннях, голодуванні, перегріванні чи переохолодженні, гіпоксичній гіпоксії, електротравмі, передозуванні деяких ліків).

Іноді комі передує послідовний розвиток **прекоми**, що складається з таких етапів:

- ***обнубіляція*** – короткочасні епізоди потьмарення свідомості;
- ***сомноленція*** – патологічна сонливість, сприйняття лише подразників значної інтенсивності;
- ***сопор (ступор)*** – глибоке оглушення.

Водночас кома характеризується саме *вимкненням свідомості з відсутністю реакції навіть на найсильніші подразники* (за винятком гіпоглікемічної коми, коли можуть бути епізоди психомоторного збудження). У початкових стадіях можливі деякі безумовно-рефлекторні реакції (корнеальний рефлекс), які надалі зникають. Тому за ступенем тяжкості виділяють ступені коми:

- помірна кома;
- глибока кома;
- термінальна кома.

Для виділення зазначеної глибини коми використовують ***шкалу Глазго*** (або розширену шкалу Глазго-Піттсбург).

Деякі види коми:

Печінкова кома спричинена збільшенням у крові вмісту церебротоксичних речовин, які печінка не здатна знешкодити або вони не потрапляють до неї через наявність шунтів між ворітною та порожніми венами (*практичне заняття №23*). Жирні кислоти та токсичні деривати азотистого обміну мають тропність до нервової тканини, важким чином ушкоджуючи її.

Уремічна кома розвивається у хворих на ниркову недостатність через прогресуючу інтоксикацію продуктами обміну (насамперед, азотистими похідними), які в нормі виводяться із сечею, а також порушення кислотно-

основного стану та електролітного балансу (видільний ацидоз, гіперкаліємія), диспротеїнемія, циркуляторна гіпоксія.

Надниркова кома розвивається на тлі хронічної надниркової недостатності або виникає раптово при органічному ураженні надниркових залоз (*практичне заняття №26*). Патогенез надниркової коми обумовлений гострим дефіцитом біологічних ефектів гормонів кори надниркових залоз, насамперед глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів. Це призводить до порушень водно-електролітного (затримка калію та надмірне виділення натрію), вуглеводного (гіпоглікемія) та білкового (азотемія) обміну, підвищення проникності капілярів, зміни окислення глюкози в тканинах, виділення великих кількостей калію та фосфатів.

Тиреотоксична кома розвивається в осіб з важким тиреотоксикозом після тиреотоксичного кризу, особливо за наявності тяжких супутніх захворювань (*практичне заняття №26*). Основними ланками патогенезу є різке підвищення вмісту в крові тиреоїдних гормонів, ендотоксикоз, гіпоксія, токсичне ураження ЦНС, серцево-судинної системи, печінки, надниркових залоз та інших органів, порушення водно-електролітного балансу та клітинного метаболізму.

Гіпоксична кома спостерігається при захворюваннях, що супроводжуються тяжкою дихальною недостатністю. У патогенезі провідну роль грають гіпоксія, гіперкапнія, газовий ацидоз, порушення електролітного балансу, мікроциркуляції у життєво важливих органах та системах (ЦНС, серцево-судинній системі) та їх функціональної недостатності (*практичне заняття №9, практичне заняття №21*).

Панкреатична кома виникає внаслідок некробіозу підшлункової залози, що призводить до розладів фібринолізу, гемостазу, а також до накопичення токсинів (*практичне заняття №22*).

Екзотоксична кома виникає внаслідок енергодефіциту нервових клітин (порушення доставки кисню та субстратів окислення) або порушення окисно-

відновних процесів на рівні мітохондрій (метиловий спирт, ціаніди). Причинами екзотоксичної коми можуть бути:

- дія отрут (наркотики, снодійні, алкоголь, етиленгліколь);

- патології органів, що беруть участь у детоксикації (печінкова та ниркова недостатність внаслідок дії тропних отрут).

Кетоацидотична, лактатацедимічна, гіперглікемічна (гіперосмолярна), гіпоглікемічна коми – *практичне заняття №12.*

29.5. ТЕОРЕТИЧНІ ЗАПИТАННЯ.

1. Поняття про екстремальні стани. Екстремальні фактори.

2. Відмінності та схожість екстремальних і термінальних станів.

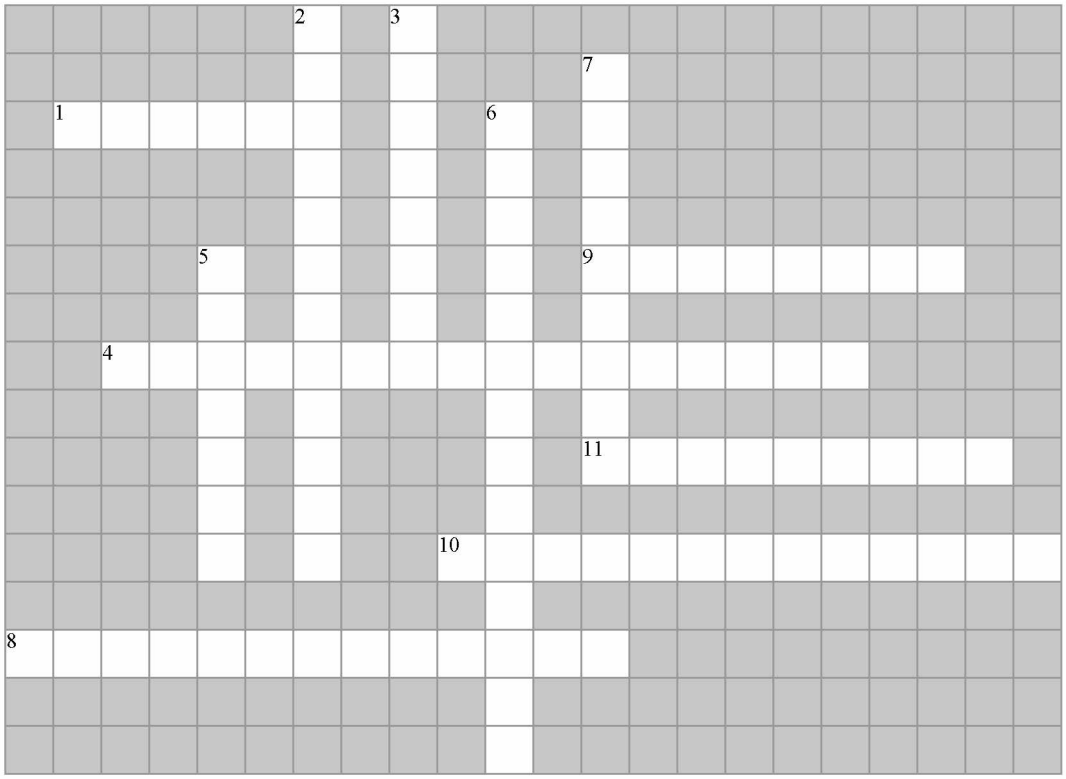
3. Шок. Класифікація, стадії та патогенез шоку. Етіологія та основні ланки патогенезу найбільш поширених видів шоку.

4. Патофізіологія колапсу. Запаморочення.

5. Поняття про кому. Види ком, патогенетична характеристика найбільш поширених видів ком. Патогенетична терапія шокових станів.

29.6. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

І. Робота з термінологією – розв'яжіть кросворд за вивченою темою:



За горизонталлю:

1. Гостра судинна недостатнісит, пов'язана з вираженим падінням тонусу судин і ОЦК.

4. Кома, що характеризується значним підвищенням рівня молочної кислоти в крові.

8. Відчуття обертального руху навколишнього середовища або власного тіла.

9. Вид шоку, для якого падіння АТ не є обов'язковим критерієм.

10. Кома, що виникає на фоні значного підвищення тиреоїдних гормонів.

11. Назва першої стадії шоку.

За вертикаллю:

2. Стани, що розвиваються під дією екстремальних факторів зовнішнього або внутрішнього середовища, характеризуються значними розладами гомеостазу та несуть безпосередню загрозу смерті.

3. Кома, що розвивається внаслідок аутоінтоксикації на фоні ниркової недостатності.

5. Орган, первинне ураження якого послужило причиною розвитку шоку або значно ускладнює його подальший патогенез.

6. Перерозподільний шок (синонім).

7. Відношення ЧСС до сАТ, що використовується для поділу шоку на стадії – це індекс… (*за автором*).

II. Розв'яжіть тестові завдання з однією правильною відповіддю.

1. Аналіз крові хворого на цукровий діабет показав наявність молочної кислоти у концентрації 2,5ммоль/л. Яка кома розвинулася у хворого?

A. Гіперосмолярна

B. Гіперглікемічна

C. Гіпоглікемічна

D. Лактацидемічна

E. Гіперкетонемічна

2. Введення пацієнту знеболювального перед екстракцією зуба призвело до розвитку анафілактичного шоку, який супроводжувався розвитком олігурії. Який патогенетичний механізм зумовив зменшення діурезу в даній клінічній ситуації?

A. Зниження гідростатичного тиску в капілярах клубочків

B. Підвищення гідростатичного тиску в капсулі Шумлянського-Боумена

C. Пошкодження клубочкового фільтру

D. Збільшення онкотичного тиску крові

E. Зменшення кількості функціонуючих нефронів

3. У хворого діагностовано септичний ендокардит. Температура тіла протягом 5-ти днів коливалася в межах 39,5°С – 40,2°С. На 6-й день на тлі

різкого зниженнятемператури до 35,2°С розвинувся колапс. Який головний механізм колапсу?

A. Поліурія

B. Гіпервентиляція

C. Посилене потовиділення

D. Тахікардія

E. Вазодилатація

4. Жінку вжалила оса внаслідок чого розвинувся шок. В анамнезі вже була важка алергічна реакція на жалення оси. Об'єктивно: пульс 165/хв., незадовільної напруги та наповнення, АТ-80/40 ммрт.ст., ЧД 26/хв. Яка провідна ланка патогенезу анафілактичного шоку?

A. Зниження периферійного опору судин

B. Тахікардія

C. Біль

D. Зменшення ударного об'єму серця

E. Зменшення об'єму циркулюючої крові

5. Хворий сонливий, свідомість потьмарена, реакції на сильні подразники загальмовані. Шкіра бліда, суха, виражені набряки. М'язові фібрилярні посмикування. Мідріаз. Дихання типу Чейна-Стоксаз аміачним запахом.При аускультації серця - шум тертя перикарда. Який вид коми розвинувся в хворого?

A. Ниркова

B. Кетоацидотична

C. Гіперосмолярна

D. Печінкова

E. Апоплексична

6. Хвора доставлена бригадою швидкої допомоги. Об'єктивно: стан важкий, свідомість відсутня, адинамія. Шкірні покриви сухі, запалі очі, ціаноз обличчя, тахікардія, запах ацетону з рота. Результати аналізів: глюкоза крові 20,1 ммоль/л (у нормі - 3,3-5,5 ммоль/л), у сечі - 3,5%. Який найбільш вірогідний діагноз?

A. Гіперглікемічна кома

B. Гіпоглікемічна кома

C. Гостра серцева недостатність

D. Гостре алкогольне отруєння

E. Анафілактичний шок

7. У хворого внаслідок травми розвинувся травматичний шок, у перебігу якого мали місце наступні порушення: АТ- 140/90 мм рт.ст., Ps- 120/хв. Хворий метушливий, багатослівний, блідий. Якій стадії шоку відповідає цей стан?

A. Термінальна

B. Латентний період

C. Еректильна

D. Торпідна

E. Кінцева

8. Хворого доставлено у медичний заклад в коматозному стані. Зі слів супроводжуючих вдалося з'ясувати, що він знепритомнів під час тренування на завершальному етапі марафонської дистанції. Який вид коми найімовірніше можна запідозрити у даного пацієнта?

A. Гіпоглікемічна

B. Гіперглікемічна

C. Ацидотична

D. Гіпотиреоїдна

E. Печінкова

9. У хворої, що довгостроково хворіє на цукровий діабет 2-го типу, після порушення дієти(вживання в їжу вуглеводів) поступово наростала загальна слабкість, знизиався артеріальний тиск, з'явилися галюцинації, судоми. Шкіра суха, чіткі прояви дегідратації організму. Рівень глюкози крові 40 ммоль/л. Який вид коми є причиною погіршення стану хворої?

A. Панкреатична

B. Гіперосмолярна

C. Лактатацидемічна

D. Кетонемічна

E. Гіпоглікемічна

10. Пацієнту з пневмонією призначили пеніцилін внутрішньом'язово. Після проведення ін'єкції стан хворого різко погіршився: з'явилась задишка, хворий покрився холодним потом. Пульс 140/хв., слабкого наповнення. АТ 90/40 мм.рт.ст. Яке ускладнення найбільш ймовірно виникло у хворого?

A. Анафілактичний шок

B. Тромбоемболія легеневої артерії

C. Кардіогенний шок

D. Інфекційно-токсичний шок

III. Згадайте типові порушення кровообігу (практичне заняття №9). Намалюйте патогенез реперфузійного синдрому, що ускладнився турнікетним шоком.

IV. Згадайте гострі ускладнення цукрового діабету (практичне заняття №12). Схематично зобразіть, за якими ознаками Ви можете відрізняти 4 види ком при цукровому діабеті:

V. Намалюйте схеми патогенезу двох видів шоку на Ваш вибір:

VI. Повторення вивченого матеріалу практичних занять №26 – №28.

29.7. АУДИТОРНА РОБОТА.

І. Виконайте письмові завдання, які визначить викладач.

Тематичний диктант:

ІІ. Розбір теми, проведення усного опитування студентів за темою заняття.

ІІІ. Проведення модульного контролю за білетами визначеної структури.

29.8. СТРУКТУРА МОДУЛЬНОЇ КОНТРОЛЬНОЇ РОБОТИ.

1. Теоретичне запитання з патофізіології ендокринної системи (блок питань №1 – практичне заняття №26) з розгорнутою відповіддю ***(максимум – 2,5 бали)***.

2. Теоретичне запитання з патофізіології чоловічої або жіночої статевої системи (блок питань №2 – практичне заняття №27) з розгорнутою відповіддю ***(максимум – 2,5 бали)***.

3. Теоретичне запитання з патофізіології нервової системи (блок питань №3 – практичне заняття №28) з розгорнутою відповіддю ***(максимум – 2,5 бали)***.

4. Теоретичне запитання з патофізіології екстремальних станів (блок питань №4 – практичне заняття №29) з розгорнутою відповіддю ***(максимум – 2,5 бали)***.

29.9. ПЕРЕЛІК ЗАПИТАНЬ БІЛЕТІВ.

Блок питань №1:

1. Поняття про ендокринопатії, види ендокринопатій. Рівні ураження ендокринологічних функцій. Патофізіологія епіфізу. Гіпо- та гіперпінеалізм.

2. Типові форми патології гіпоталамо-гіпофізарної системи. Синдроми гіпо- та гіперпітуїтаризму. Патогенез і прояви хвороб, у основі яких лежать гіпо- та гіперпітуїтаризм.

3. Нецукровий діабет.

4. Типові форми патології щитоподібної залози. Синдром гіпотиреозу та хвороби, що ним супроводжуються.

5. Типові форми патології щитоподібної залози. Синдром тиреотоксикозу та хвороби, що ним супроводжуються.

6. Типові форми патології паращитоподібних залоз. Синдроми гіпо- та гіперпаратиреозу, їхні ознаки.

7. Типові форми патології надниркових залоз. Етіопатогенез хвороб шару надниркових залоз.

8. Типові форми патології надниркових залоз. Етіопатогенез хвороб мозкового надниркових залоз.

Блок питань №2:

1. Характеристика порушень статевого диференціювання.

2. Етіопатогенез і укладення простатиту.

3. Етіологія, патогенез і механізм ускладнень доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Стадії ДГПЗ.

4. Запальні та незапальні хвороби органів чоловічої статевої системи. Рак передміхурової залози. Причини та механізми розвитку еректильної дисфункції.

5. Види та механізми розвитку розладів менструації, причини виникнення. Хвороби молочної залози.

6. Запальні неспецифічні хвороби органів жіночої статевої системи. Доброякісні, фонові, передракові та злоякісні хвороби органів жіночої статевої системи – етіологія та патогенез.

7. Ендометріоз – теорії походження, патогенез. Клініко-морфологічні види.

8. Етіологія та патогенез чоловічого та жіночого безпліддя, їхні види.

Блок питань №3:

1. Розлади чутливості, рефлекторної діяльності та моторної функції нервової системи. Види паралічів.

2. Семіотика розладів сприйняття, пам’яті, мислення, волі, емоцій, настрою, координації рухів, праксії та мови.

3. Патофізіологія аналізаторів. Розлади нюху, зору, слуху, смаку та вестибулярної функції.

4. Патофізіологія денервaційного, екстрапірамідних, альтернуючих синдромів.

5. Класифікація розладів свідомості. Визначення та види олігофренії та деменції.

6. Патофізіологія запаморочення, розладів сну. Етіопатогенез підвищення внутрішньочерепного тиску та набряку мозку. Смерть мозку.

7. Епілепсія. Патофізіологія судинних і інфекційних хвороб ЦНС. Види гострих порушень мозкового кровообігу. Хвороби периферичної нервової системи.

8. Біль. Класифікація болю. Походження та механізми формування болю.

Блок питань №4:

1. Поняття про екстремальні стани. Екстремальні фактори.

2. Відмінності та схожість екстремальних і термінальних станів.

3. Шок. Класифікація, стадії та патогенез шоку.

4. Патофізіологія колапсу. Запаморочення.

5. Поняття про кому. Види ком, патогенетична характеристика найбільш поширених видів ком. Патогенетична терапія шокових станів.

6. Характеристика «шокових» органів.

7. Характеристика окремих видів шоку.

8. Характеристика окремих видів коми.

Дата заняття	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ЗАНЯТТЯ**	Підпис викладача
Дата складання МКР №2	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА МКР №2**	Підпис викладача

Практичне заняття	30	Узагальнення матеріалу. *Підсумкова модульна контрольна робота «Патофізіологія органів і систем»*

30.1. АКТУАЛЬНІСТЬ І ЗНАЧЕННЯ ТЕМИ. Узагальнення вивченого матеріалу покликано посилити його запам'ятовування, що в подальшому допоможе використовувати ці знання в практиці.

30.2. МЕТА ЗАНЯТТЯ. Знати: основні поняття спеціальної патофізіології, патології органів і систем.

30.3. БАЗОВІ ЗНАННЯ ТА НАВИЧКИ. Вміти:

- Визначати сутність вивчених патологій органів і систем.
- Володіти практичними навичками використання вивченого матеріалу.

30.4. СТРУКТУРА МОДУЛЬНОЇ КОНТРОЛЬНОЇ РОБОТИ.

1. Бліц-опитування (серія з 3-5 питань, які передбачають коротку відповідь) з патофізіології крові (***максимум – 3 бали***).

2. Бліц-опитування (серія з 3-5 питань, які передбачають коротку відповідь) з патофізіології серцево-судинної та дихальної системи (***максимум – 3 бали***).

3. Бліц-опитування (серія з 3-5 питань, які передбачають коротку відповідь) з патофізіології травної та сечової системи (***максимум – 3 бали***).

4. Бліц-опитування (серія з 3-5 питань, які передбачають коротку відповідь) з патофізіології ендокринної та чоловічої/жіночої статевих систем (***максимум – 3 бали***).

5. Бліц-опитування (серія з 3-5 питань, які передбачають коротку відповідь) з патофізіології нервової системи та екстремальних станів (***максимум – 3 бали***).

6. Клініко-лабораторний пакет досліджень (аналіз крові, аналіз сечі, функціональні проби печінки) з наданням патофізіологічної характеристики визначеним станам (***максимум – 2,5 бали***).

7. Клініко-інструментальний пакет досліджень (спірограма, ЕКГ, рентгенограма) з наданням патофізіологічної характеристики визначеним станам (***максимум – 2,5 бали***).

30.5. САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА ДО ЗАНЯТТЯ (ДОМАШНЯ РОБОТА).

Повторення вивченого матеріалу практичних занять №16 – №28.

30.6. АУДИТОРНА РОБОТА.

Проведення модульного контролю за зазначеним алгоритмом.

Дата складання ПМКР	ПІБ здобувача освіти	**ОЦІНКА ЗА ПМКР**	Підпис викладача

ЛІТЕРАТУРА

1. Харченко В. З. та ін. Патофізіологія органів і систем. Навчальний посібник по курсу патофізіології / за ред. П. Ф. Семенця; Сімферополь, 2012. – 306 с.
2. Атаман О. В. Патофізіологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів у двох томах. Т. 2: Патофізіологія органів і систем – 3-тє видання; Вінниця: Нова книга, 2019. – 448 с.
3. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях: навчальний посібник – 5-те вид. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 512 с.
4. Патофізіологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / за ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя – 6-е видання; Київ: Медицина, 2017. – 737
5. Патологічна фізіологія: підручник / за ред. М. С. Регеди, А. І. Березнякової – вид. 2-ге, доповнене та перероблене – Львів: Магнолія, 2011. – 489 с.
6. Внутрішні хвороби : підручник заснований на принципах доказової медицини 2018/19. Medycyna Praktyczna; голов. ред.: А. Яремчук-Качмарчик, А. М. Свінціцький, П. Гаєвські. – Краків: Практ. медицина, 2018. – 1632 с.
7. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини у 3-х томах; Вінниця: Нова книга, 2018.
8. Butterworth J., Mackey D., Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th edition, 2018. – 1408 p.

Інтернет-ресурси:

1. https://moz.gov.ua/
2. https://www.testcentr.org.ua/uk/
3. https://anatom.ua/pathophysiology/