

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

КЛІНІЧНА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ

Підручник

УДК 577:616-074(075.8)
К49

Автори:
В. Г. Хоперія, О. І. Харченко,
Т. Б. Синельник, О. С. Костюк, Л. І. Остапченко

Рецензенти:
д-р мед. наук, проф. Л. В. Натрус
(Національний медичний університет імені О. О. Богомольця),
д-р біол. наук, проф. С. В. Верьовка
(Інститут отоларингології ім. О.С.Коломійченка НАМН України),
д-р біол. наук, старш. наук. співроб. Ю. В. Данилович
(Київський національний університет імені Тараса Шевченка)

*Рекомендовано до друку вченою радою ННЦ "Інститут біології та медицини"
(протокол № 8 від 9 лютого 2020 року)*

*Ухвалено науково-методичною радою
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
(протокол № 3-21 н. р. від 23 березня 2021 року)*

К49 Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник
/ В. Г. Хоперія, О. І. Харченко, Т. Б. Синельник та ін. – К. : ВПЦ "Київський
університет", 2022. – 600 с. – [40] с. іл.

ISBN 978-966-933-139-7

Викладено основні положення клінічної біохімії як галузі клінічної лабораторної діагностики. Розглянуто особливості біологічних рідин як об'єктів клінічної біохімії, а також методи їхнього одержання та принципи використання в лабораторній діагностиці. Досліджено спадкові й набуті порушення обміну вуглеводів, ліпідів, азотистих сполук, пігментів, вітамінів, гормонів, мікро- та макроелементів, водно-сольового обміну; а також основи ензимопатології й ензимодіагностики. Висвітлено загальні принципи використання біологічних маркерів і роль їхнього визначення в діагностиці хвороб печінки, нирок, підшлункової залози, інфаркту міокарда, метаболічного синдрому, цукрового діабету, онкологічних захворювань тощо.

Для студентів медичних спеціальностей закладів вищої освіти, працівників клініко-діагностичних лабораторій, лікарів-клініцистів, а також студентів біологічного профілю та науковців, що цікавляться проблемами клінічної біохімії.

УДК 577:616-074(075.8)

ISBN 978-966-933-139-7

© Хоперія В. Г., Харченко О. І., Синельник Т. Б. та ін., 2022
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
ВПЦ "Київський університет", 2022

ВСТУП

Клінічна біохімія – це прикладна галузь біологічної хімії та клініко-діагностична дисципліна, основною метою якої є оволодіння теоретичним підґрунтям та сучасними методами визначення біохімічних показників у біологічних рідинах організму задля здійснення об'єктивної оцінки стану здоров'я при діагностуванні та верифікації широкого кола патологічних і фізіологічних станів. Теоретичні та практичні знання, які надає ця дисципліна, також необхідні під час контролю перебігу хвороби, моніторингу ефективності лікування, при прогнозуванні подальшої якості життя.

Клінічна біохімія є найважливішим розділом клінічної лабораторної діагностики, яка за допомогою сучасних методів гематологічних, загально-клінічних та біохімічних досліджень дозволяє комплексно оцінити функціональний стан органів шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, нирок, м'язової та сполучної тканин, нервової системи, і завдяки цьому істотно полегшує кваліфіковану й обґрунтовану постановку діагнозу, вибір схеми лікування та здійснення прогнозу при численних хворобах.

Біохімічні технології регулярно збагачуються новими методами досліджень. Підвищення їхньої діагностичної чутливості та специфічності сприяє розширенню об'єктів біохімічного аналізу. На сьогодні, окрім традиційного аналізу сироватки або плазми крові й сечі, усе частіше в діагностичних цілях використовують плевральні та синовіальні рідини, ліквор, шлунковий сік, дуоденальний вміст, конденсат повітря, що видихається тощо. Залежно від клінічних завдань біохімічні дослідження можуть виконуватися однократно та багаторазово (у динаміці), а також під час проведення функціональних або фармакологічних тестів зі стимуляцією чи гальмуванням метаболічних процесів, що досліджуються.

Підручник, призначений для студентів медичних спеціальностей, має на меті ознайомити читача з біологічними рідинами як об'єктом клінічної лабораторної діагностики, з методами їхнього одержання та принципами використання в лабораторній діагностиці. Він знайомить студента з найпоширенішими та найважливішими спадковими й набутими порушеннями обміну вуглеводів, ліпідів, азотистих сполук, пігментів, вітамінів, гормонів, мікро- та макроелементів, водно-сольового обміну; з основами ензимопатології й ензимодіагностики. Особливу увагу приділено загальним принципам використання біологічних маркерів та ролі їхнього визначення в діагностиці хвороб печінки, нирок, підшлункової залози, інфаркту міокарда, метаболічного синдрому, цукрового діабету, онкологічних захворювань тощо. Інформація, наведена у підручнику, також може бути корисна співробітникам клініко-діагностичних лабораторій, лікарям-клініцистам та студентам біологічного профілю.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

1,25(OH)₂D₃ – 1,25-дигідроксичолекальциферол
17-KC – 17-кетостероїди
2,3-ДФГ – 2,3-дифосфогліцерат
4-HNE – 4-hydroxynonenal (4-гідроксиноненаль)
ACE – angiotensin-converting enzyme (ангіотензин-перетворювальний фермент)
ANP – atrial natriuretic peptide (натрійуретичний гормон передсердь)
AQP2 – аквапорин 2
АТР ІІІ – Adult Treatment Panel ІІІ (Третій звіт групи експертів із виявлення, оцінки й лікування гіперхолестеринемії в дорослих у межах Національної освітньої програми США з холестерину)
BAO – базальна кислотна продукція (дебіт-година HCl при базальній секреції)
BB – buffer base (буферні основи)
BE – bases excess (надлишок основ)
BNP – brain natriuretic peptide (натрійуретичний пептид мозку)
BVI – Body Volume Index (індекс об'єму тіла)
CA – cancer antigen (раковий антиген)
Chem-14 – всеосязна метаболічна панель
Chem-7 – основна електролітна, або основна метаболічна панель
CYFRA21-1 – фрагмент цитокератину 19
CYP – cytochrome p450 (цитохром P450)
ELISA – enzyme-linked immuno sorbent assay (ферментний імуносорбентний аналіз)
F-A – fibrous actin (фібрилярний актин)
GLUT-4 – glucose transporter (інсулінозалежний транспортер для глюкози)
GSH – відновлений глутатіон
GSK-3 – glycogen synthase kinase-3 (кіназа глікогенсинтази 3)
GS-SG – окиснений глутатіон
G-A – globular actin (глобулярний актин)
HCC – hepatocellular carcinoma (гепатоцелюлярна карцинома)
IDF – International Diabetes Federation (Міжнародна федерація діабету)
Ig – імуноглобулін
IL – interleukin (інтерлейкін)
MLCK – myosin light-chain kinase (кіназа легких ланцюгів міозину)
NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease (неалкогольна жирова інфільтрація печінки)
NASH – Non-alcoholic steatohepatitis (неалкогольний стеатогепатит)

NOS – NO-synthase (NO-синтаза)
NBB – normal buffer base (нормальні буферні основи)
PAI-1 – plasminogen activator-inhibitor-1 (інгібітор активатора плазміногена)
PAP – prostate-specific acid phosphatase (простат-специфічна кисла фосфатаза)
PEPT – пептидний транспортер
PGs – proteoglycans (протеоглікани)
RFOs – raffinose family of oligosaccharides (олігосахариди родини рафінози)
SB – standart bicarbonates (стандартні бікарбонати)
SD – стандартне відхилення
SLC – salute carrier family (родина білків-переносників розчинів)
SAO – субмаксимальна кислотна продукція (дебіт-година HCl при секреції, стимульованої субмаксимальною дозою гістаміну)
TGF- β 1 – transforming growth factor- β 1 (трансформуючий фактор росту- β 1)
Tn – troponin (тропонін)
TNF- α – tumor necrosis factor- α (фактор некрозу пухлин- α)
 β -2-м – β 2-мікроглобулін
 γ -ГГТ – γ -глутамілтрансфераза
AB – actual bicarbonates (актуальний бікарбонат)
АДГ – антидіуретичний гормон
АКО – антитіла до клітин острівців
АКТГ – адренокортикотропний гормон
АЛТ (або АлАТ) – аланінтрансаміназа (аланінамінотрансфераза)
АОХН – асоційована з ожирінням хвороба нирок
АПБ – ацилпереносний білок
АРП – активність реніну плазми
АСТ (або АсАТ) – аспартаттрансаміназа (аспартатамінотрансфераза)
АФК – активні форми кисню
АФП – альфа-фетопротейн
АХ – ацетилхолін
АХАТ – ацил-КоА:холестерин-ацилтрансфераза
БР – білірубін
ВДЗБ – вітамін D-зв'язувальний білок
ВЖК – вищі жирні кислоти
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГМБ – гідроксиметилбілан
ГАГ – глікозаміноглікани
ГАМК – гамма-аміномасляна кислота
ГТФРТ – гіпоксантингуанін-фосфорибозилтрансфераза
ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза
ГП – глутатіонпероксидаза
ГР – глутатіонредуктаза
ГТ – глутатіонтрансфераза

ДАЛК – δ -амінолевулінова кислота
ДАО – діамінооксидаза
ДГ – діацилгліцерол (дигліцерид)
ДГК – декарбоксилаза глутамінової кислоти
ДІТ – дийодтиронін
ДОФА – діоксифенілаланін
ДФ – дискримінантна функція
ЕДТА – етилендіамінтетраацетат
ЕКГ – електрокардіограма
ЕПР – електронний парамагнітний резонанс
ЕПР – ендоплазматичний ретикулум
ІЕФ – ізоелектрофокусування
ІЗЦД – інсулінозалежний цукровий діабет
ІІ – інтерлейкін
ІМ – інфаркт міокарда
ІМТ – індекс маси тіла
ІНР – істинно негативні результати
ІНЦД – інсулінонезалежний цукровий діабет
ІПР – істинно позитивні результати
ІР – інсулінорезистентність
ІФ – інтерферон
ІФА – імуноферментний аналіз
ІФР – інсуліноподібний фактор росту
ІХС – ішемічна хвороба серця
кат – катал (одиниця ферментативної активності)
КВ – коефіцієнт варіації
КГП – кінцеві глікозильовані продукти
КК (або КФК) – креатинкіназа
КоА – кофермент А
КП – коефіцієнт подібності для негативного результату
КП+ – коефіцієнт подібності для позитивного результату
КТ – комп'ютерна томографія
КФ – колонієстимулювальний фактор
ЛАП – лейцинамінопептидаза
ЛГ – лютеїнізувальний гормон
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛП – ліпопротеїни
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
ЛФ – лужна фосфатаза
ЛХАТ – лецитин:холестерин-ацилтрансфераза

МАО – максимальна кислотна продукція (дебіт-година HCl при секреції, стимульованій максимальною дозою гістаміну)
МАО – моноамінооксидаза
МГ – моноацилгліцерол (моногліцерид)
МДА – малоновий діальдегід
МІТ – монойодтиронін
ММП – матриксні металопротеїнази
МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення
МО – міжнародні одиниці
МПС – мукополісахаридоз
МС – метаболічний синдром
МСГ – меланоцитостимулювальний гормон (меланотропін)
МСМ – молекули середньої маси
НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид
НАДФ – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НСЕ – нейрон-специфічна енолаза
ОА – остеоартроз
окЛПНЦ – окиснений ліпопротеїн низької щільності
ОС – окружність стегон
ОТ – окружність талії
ПААГ – поліакриламідний гель
ПАБК – параамінобензойна кислота
ПБГ – порфобіліноген
ПЗ – прогностичне значення негативного результату
ПЗ+ – прогностичне значення позитивного результату
ПЗСС – піридоксинзалежний судомний синдром
ПкА – цАМФ-залежна протеїнкіназа А
ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ПОМК – проопіомеланокортин
ПСА – простат-специфічний антиген
ПТГ – паратгормон
ПФШ – пентозофосфатний шлях
ПЧ – протромбіновий час
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РЕА – раково-ембріональний антиген
 rO_2 – парціальний тиск кисню
 rCO_2 – парціальний тиск діоксиду вуглецю
СМР – спинномозкова рідина
СНСАГ – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону
СОД – супероксиддисмутаза
СР – саркоплазматичний ретикулум

СРБ – С-реактивний білок
СТГ – соматотропний гормон
ТЗ – трийодотиронін
Т4 – тироксин
ТГ – тригліцериди
ТГ-ліпаза – триацилгліцеролліпаза (тригліцеридліпаза)
ТГФК – тетрагідрофолієва кислота
ТІФА – твердофазний імуноферментний аналіз
ТМ – тропоміозин
ТМФ – тіамінмонофосфат
ТПФ – тіамінпірофосфат
ТРГ – тиреотропін-релізінг гормон
ТРКФ – тартрат-резистентна кисла фосфатаза
ТТГ – тиреотропний гормон
ТТФ – тіамінтрифосфат
УДФГК – уридиндифосфоглюкуронова кислота
УЗД – ультразвукове дослідження
УПГ-синтаза – уропорфіриногенсинтаза
УФ-випромінення – ультрафіолетове випромінення
ФАД – флавінаденідинуклеотид
ФАФС – фосфоаденозинфосфосульфат
ФМН – флавінмононуклеотид
ФНП – фактор некрозу пухлин
ФСГ – фолікулостимулювальний гормон
ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
ХЕ – холінестераза
ХК – характеристичні криві
ХМ – хіломікрони
ХН – холестерин
ХНР – хибно негативні результати
ХПР – хибно позитивні результати
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
ЦТК – цикл трикарбонових кислот
ШПІ – шлунковий інгібіторний пептид
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ЯМР – ядерний магнітний резонанс

Розділ 1

БІОХІМІЧНІ АНАЛІЗИ В КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦИНІ

Головне завдання лабораторії клінічної біохімії полягає в тому, щоб забезпечувати лікаря біохімічною інформацією, необхідною для лікування хворого. Така інформація цінна лише тоді, коли вона точна, відповідає клінічній ситуації і правильно використовується лікарем у процесі прийняття рішень.

1.1. Застосування біохімічних аналізів

Біохімічні аналізи широко використовують у медицині в тих випадках, коли хвороба має очевидну метаболічну основу (напр., цукровий діабет, гіпотиреоз) або, коли біохімічні зміни є наслідком захворювання (напр., ниркова недостатність, мальабсорбція). Біохімічні тести використовують для діагностики, прогнозу, моніторингу та скринінгу (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Цілі проведення біохімічних тестів

Скринінг	Діагноз
Виявлення хвороби на доклінічній стадії	Підтвердження або спростування діагнозу
Моніторинг	Прогноз
Природний перебіг захворювання або реакції на лікування	Інформація про можливий результат захворювання

Д і а г н о з . Підставою для постановки діагнозу можуть бути історія хвороби (якщо вона доступна), клінічні прояви захворювання, виявлені при обстеженні, результати спеціальних досліджень, а іноді ретроспективний аналіз реакцій на лікування. Зазвичай діагноз можна поставити, виходячи з історії хвороби і результатів обстеження. Якщо це не вдається, можна скласти короткий список можливих діагнозів, а вибір між ними (диференційний діагноз) зробити на підставі біохімічних або (та) інших досліджень.

Біохімічні дослідження допомагають підтвердити або спростувати діагноз, і важливо, щоб клініцист розумів, наскільки обраний тест відповідає цьому завданню. Навіть неостаточний діагноз, скажімо такий, як "гіпоглікемія невідомого походження", може дозволити почати лікування.

Прогноз. Діагностичні тести можна використовувати для прогнозу, а деякі аналізи саме з цією метою і виконують. Наприклад, послідовні вимірювання концентрації креатиніну в плазмі крові при прогресуючому захворюванні нирок використовують, щоб визначити, коли може знадобитися діаліз. Результати аналізу можуть свідчити про підвищений ризик розвитку будь-яких патологічних станів. Наприклад, ризик виникнення коронарної хвороби серця підвищується при збільшенні вмісту холестерину в плазмі. Однак ступінь ризику розраховується на підставі епідеміологічних даних, що не дозволяє робити точні прогнози щодо конкретного індивіда.

Моніторинг. Важливою сферою застосування біохімічних аналізів є контроль за перебігом захворювання та результатами лікування. Для цього слід знайти відповідний показник, наприклад, при цукровому діабеті – концентрація глюкози в крові. Біохімічні тести виявляють ускладнення, до яких може призводити лікування (напр., гіпокаліємія внаслідок застосування діуретиків), і широко використовуються для скринінгу на можливу токсичність лікарських препаратів, особливо при випробовуванні нових ліків.

Скринінг. Біохімічні аналізи широко використовуються для виявлення субклінічної стадії хвороби. Найбільш відомим прикладом є масове обстеження всіх новонароджених на фенілкетонурію, що проводиться в багатьох країнах, включаючи Великобританію і США.

1.2. Відбір зразків для аналізів

Запит на аналіз. Для того, щоб дані біохімічного аналізу представляли клінічну цінність, при заборі зразків аналізованого матеріалу та їх транспортуванні в лабораторію мають виконуватися певні вимоги. Перша із них – це складання запиту на аналіз, у якому має бути вказано таке:

- ім'я, по батькові, прізвище, стать і дата народження пацієнта;
- палата, лікарня, адреса;
- ім'я лікаря, що робить запит (у термінових випадках – із зазначенням номера телефону);
- клінічний діагноз (опис проблеми);
- необхідні аналізи;
- тип аналізованого матеріалу;

- дата і час взяття проби;
- призначене лікування (напр., медикаменти).

На практиці частина цієї важливої інформації нерідко упускається, що або викликає затримку у виконанні аналізу і надходженні його результатів, або унеможлиблює їхню інтерпретацію.

Відповідні випадку клінічні дані і відомості про лікування, особливо медикаментозного, потрібні співробітникам біохімічної лабораторії для оцінки результатів аналізу в їхньому клінічному контексті. Лікарські препарати можуть впливати на хімічні процеси *in vitro* або викликати зміни *in vivo*. Наприклад, естрогени збільшують зміст тироксинзв'язувального глобуліну і, таким чином, підвищують концентрацію загального тироксину. Якщо виникають сумніви щодо того, які аналізи і на якому матеріалі краще робити, слід проконсультуватися щодо цих питань у лабораторії.

П а ц і є н т . Багато показників мало залежать від віку і статі пацієнтів, але ці фактори можуть бути важливими для стандартизації умов забору проб для аналізів. Істотні в цьому відношенні чинники перераховані у табл. 1.2 і більш докладно обговорюються в наступних розділах.

Таблиця 1.2

Важливі фактори, що впливають на біохімічні показники

Фактор	Приклад залежного показника
Вік	Лужна фосфатаза
Стать	Статеві стероїди
Вагітність	Тироксин (загальний)
Положення тіла	Білки
Фізична активність	Креатинкіназа
Стрес	Пролактин
Стан харчування	Глюкоза
Час	Кортизол

Навіть якщо забір матеріалу для аналізів проводиться в стандартних умовах, результати повторних кількісних тестів (напр., щоденні визначення концентрації глюкози в крові натще) будуть підкорятися розподілу Гаусса, групуючи навколо "типової" для цього індивіда величини. Зазвичай розкид результатів, який можна оцінити за величиною стандартного відхилення (SD), менш виражений для показників, регульованих в організмі більш суворо (вміст глюкози в крові натще або кальцію у плазмі), ніж, наприклад, активність ферментів у плазмі. Біологічна варіабельність може бути виражена коефіцієнтом варіації (KB) для повторних визначень:

$$KB = SD \times 100 / \text{середнє значення}.$$

Аналізований матеріал. Наданий у лабораторію матеріал має відповідати вимогам, що пред'являються до тесту. Багато біохімічних аналізів можуть бути виконані як з використанням плазми, так і сироватки, але в деяких випадках тип матеріалу має критичне значення. Наприклад, для електрофорезу білків потрібна сироватка, а для визначення активності реніну – плазма. При взятті проби крові слід уникати гемолізу і, якщо пацієнту проводиться внутрішньовенна терапія, то кров для аналізу слід брати далі від місця вливання (напр., з іншої руки), щоб уникнути контамінації лікарським засобом.

Збір крові в невідповідний контейнер може привести до несподіваних (але прогнозованих) результатів: оксалати і ЕДТА, які використовуються як антикоагулянти в деяких тестах, здатні хелатувати кальцій, що призводить до більш низьких значень його концентрації у плазмі. Аналогічною дією володіє цитрат (антикоагулянт, наявний у контейнерах для проб крові, у яких будуть вимірювати концентрацію глюкози, у них також міститься натрію фторид для інгібування гліколізу). Очевидно, що не можна збирати кров для вимірювання концентрації літію в пробірці, які оброблені антикоагулянтом – літєвою сіллю гепарину. Інструкції до лабораторних робіт мають містити чіткі вказівки на тип проби і, коли необхідно, умови її взяття для проведення будь-якого з тестів.

Усі проби мають бути промарковані і без затримки відправлені в лабораторію, де сироватка або плазма відокремлюється від формених елементів крові і досліджуються. Якщо виконання аналізу затримується або проби відправляються у віддалену лабораторію, то розкладання лабільних речовин може бути припинене охолодженням або заморожуванням плазми (сироватки).

Не меншої уваги вимагає збір і транспортування інших матеріалів для аналізу, наприклад, сечі або цереброспінальної рідини. Усі проби мають розглядатися як потенційне джерело інфекції. Особлива обережність потрібна при роботі з пробами "підвищеного ризику", наприклад, отриманими від пацієнтів з гепатитом В або С, або від носіїв вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ).

1.3. Аналіз проб і представлення результатів

Аналіз. Ідеальний аналітичний метод повинен давати правильні і точні результати (однакові при повторних аналізах), бути чутливим (визначати низькі концентрації потрібної речовини) і специфічним (не взаємодіяти з іншими речовинами). На рис. 1.1 графіки показують розподіл результатів повторних аналізів однієї й тієї ж проби різними методами: а) *точність* – в обох випадках середні значення однакові,

але діапазон у методі А менший, ніж у методі Б, тому метод А більш точний; б) *правильність* – обидва методи однаково точні, але в методі Г середнє значення відрізняється від істинного; обидва методи однаково точні, але метод В правильніший. Окрім того, бажано, щоб аналіз був дешевим, простим і швидким у виконанні.

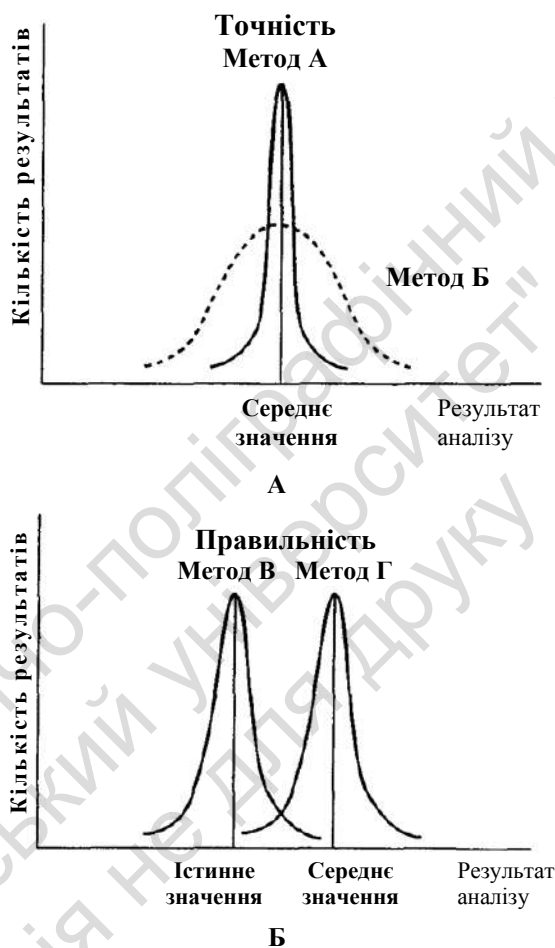


Рис. 1.1. Точність і правильність біохімічних тестів

На практиці жоден метод не ідеальний, але фахівець повинен бути впевнений, що отримані результати досить надійні, щоб бути корисними для клініки. Співробітники лабораторії докладають до цього чималих зусиль, а аналітичні методи підлягають суворим перевіркам якості та достовірності.

Проте в кожному результаті є можливість деякої неточності або аналітичної похибки. Її ступінь можна оцінити за допомогою повторних аналізів, які використовують один і той самий метод і зразок (порівняйте з біологічною варіабельністю). Результати при цьому будуть групуватися навколо середнього, для якого можна обчислити стандартне відхилення. Неточність аналізу може бути виражена через коефіцієнт варіації:

$$KB = SD \times 100 / \text{середнє}.$$

Розуміння суті біологічної та аналітичної варіабельності дуже важливе для інтерпретації даних лабораторних аналізів. Важливо усвідомлювати і те, що результати, одержані різними методами, не можна вважати повною мірою порівнянними. Для того, щоб порівняння результатів було коректним, вони мають бути отримані одним і тим самим аналітичним методом.

Доречно виконувати кілька пов'язаних між собою аналізів на одній пробі. Наприклад, визначення концентрацій кальцію, фосфату та активності лужної фосфатази у плазмі корисне для діагностики захворювань кісткової тканини. Можна згрупувати декілька аналізів для оцінки функції печінки. Такі групи іноді називають *"біохімічними профілями"*, або *констеляціями*. Багатоканальні автоматичні аналізатори та аналогічні прилади можуть одночасно виконувати понад 20 аналізів на одному зразку сироватки, що істотно заощаджує час лаборантів. Однак, хоча при цьому виникає спокуса провести на кожній пробі всі можливі аналізи, у результаті такого підходу можна отримати надмірну кількість інформації, значна частина якої виявиться непотрібною, буде ігноруватись або отримає неправильну інтерпретацію. А найгірше те, що зайві показники можуть відвернути увагу лікаря від дійсно потрібних. Перевагу слід віддавати вибіркоким аналізам, тобто таким, у яких виконуються тільки необхідні тести.

Представлення результатів. Коли аналізи виконані і підтверджена їхня точність, результати можуть бути надані лікарю. На сьогодні в медичних лабораторіях для обробки даних все ширше використовуються комп'ютери. Результати лабораторних досліджень можуть бути представлені за допомогою комп'ютерів, зв'язаних з аналітичною апаратурою або працюють незалежно. Комп'ютерні можливості зберігання й обробки даних істотно полегшують підготовку зведених результатів, що дозволяє швидко встановити тенденції змін у результатах аналізів.

Виконання аналізів у ліжка хворого. Не всі аналізи необхідно виконувати в центральній лабораторії. Уже давно доступні індикатори для дослідження проби сечі безпосередньо в клініці або прямо біля ліжка хворого. За допомогою їх можна визначати різноманітні субстанції, включаючи білок, білірубін, кетонові тіла, нітри-ти (що свідчать про наявність інфекції в сечостатевих шляхах).

Позалабораторний аналіз таких показників крові, як вміст глюкози, іонів водню і газів крові, також став доступний з деяких пір. Удосконалення приладів дозволило хворим на діабет контролювати концентрацію глюкози у крові в домашніх умовах і докорінно змінило лікування цієї патології.

Усе більше впроваджується обладнання, за допомогою якого швидко виконується широкий спектр аналізів безпосередньо біля ліжка хворого. Це має особливе значення для пацієнтів, які перебувають у відділеннях (палатах) інтенсивної терапії, для яких швидкість отримання результату дослідження має критичне значення. Цілком очевидно, що таке обладнання має бути настільки ж точним і давати достовірні результати, як і те, що розміщене у центральній лабораторії. Портативні лабораторні прилади зазвичай прості в експлуатації, але будь-який співробітник, який проводить вимірювання, повинен пройти цикл спеціальної підготовки і дотримуватися встановленої інструкції (протоколу) по роботі з ним. Питання підготовки та контролю якості роботи на портативному обладнанні покладаються на штатних співробітників лабораторії.

Концепція виконання найбільш термінових аналізів безпосередньо біля ліжка хворого поширилася настільки, що в деяких медичних установах штат центральних лабораторій значно зменшився. Але в такому підході є і певні недоліки. Зокрема, очевидно, що лікарі-клініцисти не зможуть у всіх випадках отримати вичерпної інформації від фахівців лабораторій, як правильно використовувати результати аналізів у лікуванні пацієнтів.

Джерела помилок. Помилкові результати – це, у кращому випадку, неприємність, а в гіршому – потенційна загроза життю людини. Кількість помилок може бути зменшена, якщо дотримуватися правильного, узгодженого протоколу проведення аналізів. Помилки виникають на різних стадіях процесу виконання аналізів:

- *преданалітичні* трапляються за межами лабораторії – взяття неправильного зразка, неправильне маркування, неправильне зберігання;
- *аналітичні помилки*, обумовлені людським фактором або поганою роботою приладів;
- *постаналітичні*, коли правильний результат неправильно записаний у медичну карту пацієнта.

Багатьох помилок, що зустрічаються навіть у хороших лабораторіях, вдається уникнути за рахунок проведення додаткового контролю, підвищення уважності персоналу при роботі. Ряд упущень настільки очевидний, що виявляється легко, але, на жаль, повністю виключити ризик виникнення помилок неможливо.

Інтерпретація результатів. Коли результат біохімічного аналізу отриманий, необхідно розглянути такі питання:

- чи є результат нормою?
- чи суттєво він відрізняється від попередніх результатів?
- чи відповідає він клінічним спостереженням?

Питання про норму. Вживання слова "нормальний" пов'язане з певними труднощами. У статистиці його застосовують до розподілу результатів повторних вимірювань однієї і тієї ж величини та опису дзвоноподібною кривою Гаусса (рис. 1.2). Розподіл Гаусса властивий багатьом біологічним показникам, і у більшості представників певної популяції його значення близьке до середнього, а частота, з якою зустрічається кожне конкретне значення показника, знижується зі збільшенням його відмінності від середнього.

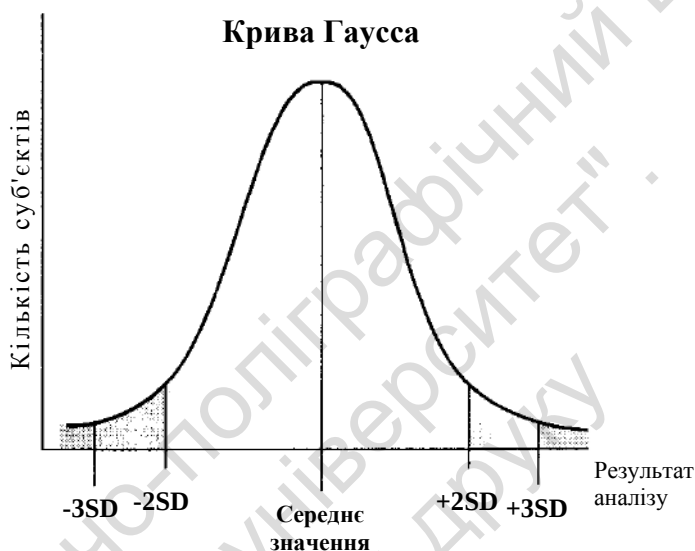


Рис. 1.2. Розподіл Гаусса

Доволі поширений асиметричний розподіл (напр., концентрація білірубіну в плазмі), який математично трансформується в нормальний. Якщо розподіл зміщений праворуч від середнього, його можна привести до нормального, переносючи на напівлогарифмічну шкалу.

Якщо вимірюваний параметр у популяції має нормальний (гауссів) розподіл, то за теорією статистики приблизно 95 % значень параметра в популяції мають лежати в області, яка визначається середнім значенням $\pm$ два стандартних відхилення (SD) (рис. 1.2). Із 5 %, які залишилися, половина буде більше, а половина – менше крайніх значень цієї області.

При визначенні області значень конкретного показника у здорових людей прийнято спочатку досліджувати репрезентативну групу, чисельність якої достатня для того, щоб з'ясувати, чи відповідає розподіл значень цю-

го показника гауссовому. Після цього можна розрахувати інтервал (середнє $\pm$ два стандартних відхилення), який у статистиці називають "нормальною областю". Із цією процедурою пов'язані декілька важливих моментів:

- хоча і допускається, що популяція здорова, у 5 % її представників значення показників, за визначенням, лежать за межами нормальної області. Із цього випливає, що якщо вимірювання проведені в групі порівнянних індивідів, то в одного з 20 результат виявиться за межами норми;
- спеціальне статистичне значення слова "нормальний" не збігається зі значенням, яке частіше за інших у нього вкладають – "звичайний", "звичний";
- статистичний сенс слова "нормальний" може не стосуватись ще одного поширеного значення цього слова, яке означає відсутність ризику небажаних явищ. Наприклад, епідеміологічні дані показують, що існує зв'язок між підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця і вмістом холестерину в плазмі крові, навіть у межах області нормальних значень.

Таким чином, нормальна область значень аналізованого показника, встановлена і розрахована так, як описано вище, має суворі обмеження. Вона визначає тільки індивідуальні значення, які найбільш часто зустрічаються і необов'язково нормальні в сенсі "ідеальні", не означають відсутність ризику розвитку захворювання. Окрім того, вона, за визначенням, виключає результати, одержані у деяких здорових індивідів. У будь-якому випадку подібне має порівнюватися з подібним. Якщо концентрація аналізованої речовини залежить від фізіологічних факторів (табл. 1.2), оцінку індивідуального результату необхідно проводити, порівнюючи його з очікуваним значенням для порівнянної групи здорових людей. Тому може виникнути необхідність визначення меж норми для різних підгруп популяції, що розрізняються за віком або статтю.

Для того, щоб обійти проблеми, пов'язані із вживанням слова "нормальний", співробітники лабораторій широко користуються терміном "відносний інтервал" (або рівнозначний термін "відносна область"), визначаючи числові значення (відносні межі) на основі середнього значення $\pm 2SD$. Результати можна порівнювати з "відносним інтервалом" без будь-яких припущень про значення слова "нормальний". На практиці термін "нормальна область", як і раніше, широко використовується як синонім "відносної області". Відносні інтервали значень для найбільш поширених аналізів наведено в табл. 1.3.

Коли при оцінюванні індивідуального результату використовують поняття "відносний інтервал", то індивідуум порівнюється з населенням. Деяким параметрам властива значна біологічна варіабельність, але комбінована біологічна й аналітична варіабельність у індивіда буде

менше, ніж у популяції. Наприклад, хоча "відносна область" для вмісту креатиніну в плазмі становить 60–120 мкмоль/л, індивідуальні значення при щоденному визначенні варіюються в менших межах. Тому результат тесту може бути ненормальним для індивіда, але укладатися в прийняту "нормальну область".

Ненормальний результат аналізу не завжди вказує на наявність патології, так само, як нормальний результат – на її відсутність. Однак, чим більше ненормальний результат, тобто, чим далі він виходить за межі "відносного інтервалу", тим більша ймовірність того, що це пов'язано з патологічним процесом.

Таблиця 1.3

**Відносні інтервали значень
для найбільш поширених аналізів**

Біохімічний показник	Відносна норма	Біохімічний показник	Відносна норма
Адренокортикотропний гормон (АКТГ):		Гемоглобін:	
о 9.00	10–80 нг/л	чоловіки	130–180 г/л
Альбумін	35–50 г/л	жінки	120–160 г/л
Альдостерон:		Іони водню: артеріальна кров	35–46 нмоль/л (рН 7,36–7,44)
в горизонтальному положенні	100–500 пмоль/л	Інсулін:	
Лужна фосфатаза	30–150 МО/л	при гіпоглікемії	< 20 пмоль/л
Альфа-фетопротейн (АФП)	<10 мкг/л	Лютетінізувальний гормон (ЛГ):	
Аміак	10–47 мкмоль/л	дорослі чоловіки	2,0–10 Од/л
Амілаза	< 300 МО/л	дорослі жінки:	
Аспартат-трансаміназа (АсАТ)	10–50 МО/л	фолікулярна фаза	2,0–10 Од/л
Загальний бікарбонат (CO ₂)	22–30 ммоль/л	після менопаузи	> 20 Од/л
Білірубін: загальний	3–20 мкмоль/л	Магній	0,7–1,0 ммоль/л
Кальцій	2,2–2,6 ммоль/л	Осмолярність	280–295 ммоль/л

Продовження табл. 1.3

Біохімічний показник	Відносна норма	Біохімічний показник	Відносна норма
Діоксид вуглецю (рСО ₂)	4,5–6,0 кПа	Кисень (рО ₂): артеріальна кров	11–15 кПа (85–105 мм рт. ст.)
артеріальна кров	(35–46 мм рт. ст.)	Паратиреоїдний гормон	10–65 пг/мл
Холестерин: загальний	< 5,2 ммоль/л	Фосфат	0,8–1,4 ммоль/л
Ліпопротеїни		Калій	3,6–5,0 ммоль/л
високої щільності (ЛВП)	> 1,2 ммоль/л	Пролактин	50–400 МО/л
низької щільності (ЛНЦ)	< 3,2 ммоль/л	Білок: загальний	60–80 г/л
Мідь	12–19 мкмоль/л	Ренін (активність реніну плазми, АРП):	
Кортизол:		у горизонтальному положенні	1,2–2,4 пмоль/год х мл
о 9.00	140–690 нмоль/л	Натрій	135–145 ммоль/л
о 24.00	< 100 нмоль/л	Тестостерон:	
Креатинкіназа (загальна)	< 90 МО/л	дорослі чоловіки	9–30 нмоль/л
Креатинін	60–120 мкмоль/л	дорослі жінки	0,5–2,5 нмоль/л
Фолікуло-стимулювальний гормон (ФСГ):		Тирео-стимулювальний гормон (ТТГ, тиреотропний гормон)	0,3–4,0 МО/л
дорослі чоловіки	2–10 Од/л	Тироксин (Т4):	
жінки:		загальний	60–150 нмоль/л
фолікулярна фаза	2–8 Од/л	вільний	9–26 пмоль/л
після менопаузи	> 15 Од/л	Тригліцериди: натщесерце	0,4–1,8 ммоль/л
Глюкоза: натщесерце	2,8–6,0 ммоль/л	Трийодтиронін (Т3):	
γ-глутаміл-трансфераза (ГГТ)	< 60 МО/л	загальний	1,2–2,9 нмоль/л

Закінчення табл. 1.3

Біохімічний показник	Відносна норма	Біохімічний показник	Відносна норма
Гормон росту:		вільний	3,0–8,8 пмоль/л
після навантаження глюкозою	< 2 МО/л	Сечовина	3,3–6,7 ммоль/л
після стресу	> 20 МО/л	Сечова кислота	0,1–0,4 ммоль/л
		Цинк	12–20 мкмоль/л

На практиці не часто зустрічається абсолютне розмежування між нормальними значеннями та тими, що спостерігаються при захворюванні. Неоднозначні результати необхідно уточнювати подальшими дослідженнями. Якщо рішення про ведення хворого треба приймати на підставі єдиного результату аналізу, надзвичайно важливо, щоб "рівень вирішення" був гарантований ефективністю тесту. Наприклад, при скринінгу на фенілкетонурію вміст фенілаланіну в крові, що визначає позитивний результат аналізу, має бути таким, щоб виявляти всіх дітей із цим захворюванням. Іншими словами, хибно негативних результатів не має бути. Наведене означає, що в деяких здорових дітей при проведенні аналізів будуть отримані хибно позитивні результати, і це потребуватиме додаткових досліджень. Загалом, рідко буває, щоб лікування хворому призначалося залежно від результату одного єдиного аналізу.

Як уже зазначалося, у 5 % здорових людей значення показника лежить за межами "нормальної області". При вимірюванні ще одного незалежного параметра ймовірність того, що і його значення вийде за межі норми, становитиме 0,05 (5 %). Однак ненормальні результати з'являються у різних індивідів, і загальна ймовірність такого результату буде перевищувати 5 %. Звідси випливає, чим більше аналізів виконано пацієнту, тим більша ймовірність отримання хоча б одного ненормального результату. При десяти незалежних змінних ця ймовірність становитиме 0,4 або, іншими словами, у 40 % здорових людей слід очікувати появи принаймні одного ненормального результату. При 20 змінних ймовірність становитиме 0,64.

Хоча біохімічні параметри зазвичай взаємозалежні (напр., вміст альбуміну та загального білку), застосування багатоканальних автоматичних аналізаторів для отримання "біохімічних профілів" неминуче призводить до певної кількості нібито ненормальних результатів. Перед прийняттям будь-якого рішення на підставі таких результатів необхідно отримати інформацію про їхнє прогностичне значення, тобто про ймовірність їхньої зумовленості патологічним процесом.

Питання про відмінності. За наявності результату попереднього аналізу клініцист може порівняти результати і вирішити, чи є відмінності між ними значущими. Рішення буде залежати від точності методу як такого (його відтворюваності) і від природної біологічної варіабельності. Приклади варіабельності найбільш поширених біохімічних параметрів наведено в табл. 1.4.

Імовірність того, що відмінність між двома результатами буде аналітично значимою при рівні $p < 0,05$, дорівнює аналітичному стандартному відхиленню, помноженому на 2,8. Наприклад, якщо аналітичне стандартне відхилення для концентрації кальцію в плазмі крові дорівнює 0,04 ммоль/л, то збільшення концентрації кальцію від 2,54 до 2,62 ммоль/л ($2 \times SD$) перебуває у межах очікуваної аналітичної варіабельності, а збільшення від 2,54 до 2,70 ($4 \times SD$) – за її межами.

Таблиця 1.4

Аналітична та біологічна варіабельність

Показник	Аналітична варіабельність	Біологічна варіабельність
Натрій	1,1 ммоль/л	2,0 ммоль/л
Калій	0,1 ммоль/л	0,19 ммоль/л
Бікарбонат	0,5 ммоль/л	1,3 ммоль/л
Сечовина	0,4 ммоль/л	0,85 ммоль/л
Креатинін	5,0 мкмоль/л	4,1 мкмоль/л
Кальцій	0,04 ммоль/л	0,04 ммоль/л
Фосфат	0,04 ммоль/л	0,11 ммоль/л
Загальний білок	1,0 г/л	1,66 г/л
Альбумін	1,0 г/л	1,44 г/л
Аспартаттрансаміназа	6,0 МО/л	8,0 МО/л
Лужна фосфатаза	4,0 МО/л	15,0 МО/л

Примітка. Аналітична варіабельність – типові значення стандартних відхилень для повторних вимірювань, що виконуються за допомогою багатоканального автоматичного аналізатора на одній пробі сироватки з концентраціями в межах нормальної області. Біологічна варіабельність – середні значення стандартних відхилень для повторних вимірювань, що виконуються через тижневі інтервали у групи здорових індивідів протягом 10 тижнів.

Однак, щоб вирішити, чи є аналітична зміна клінічно значущою, необхідно враховувати природну біологічну варіабельність. Вплив аналітичної та біологічної варіабельності можна оцінити, якщо розрахувати загальне стандартне відхилення:

$$SD = \sqrt{SD_A^2 + SD_B^2},$$

де SD_A та SD_B – стандартні відхилення для аналітичної і біологічної варіабельності, відповідно. Якщо різниця між двома результатами тесту в понад 2,8 раза перевершує SD для цього аналізу, можна вважати, що ця відмінність клінічно значуща, і ймовірність того, що ця різниця є наслідком аналітичної чи біологічної варіабельності, менша від 0,05.

Питання відповідності клінічним спостереженням. Якщо результат аналізу відповідає клінічним спостереженням, це слугує підтвердженням клінічного діагнозу; якщо ж не відповідає, то такому факту необхідно шукати пояснення. Можливо, була зроблена помилка при взятті, маркуванні, аналізі проби, або результат був неправильно представлений. На практиці найпростіше запросити ще один зразок і повторити аналіз. Якщо результат аналізу підтвердиться, слід розглянути чутливість і специфічність тесту в клінічному контексті і, можливо, переглянути клінічний діагноз.

1.4. Біохімічні методи в клінічній медицині

У практиці медичних лабораторій на сьогодні широко використовуються такі методи, як:

- центрифугування;
- оптичні методи (зокрема, фотоелектроколориметрія і спектрофотометрія);
- електрофорез;
- хроматографія;
- нефелометрія;
- турбідиметрія;
- флуориметрія;
- радіоімунний, імуноферментний, флуоресцентний і хемілюмінесцентний аналізи.

Інтенсивного впровадження в лабораторні дослідження також набувають методи *протеоміки* (науки, що вивчає протеом – сукупність всіх білків у організмі та їхні модифікації, а також ідентифікує нові білки та здійснює їхній кількісний аналіз) та *геноміки* (науки, предметом вивчення якої є організація та функціонування геномів живих організмів), а також *виявлення маркерів пухлин, полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) та методи експрес-діагностики*.

Центрифугування. Метод полягає в розділенні неоднорідних систем (суспензій, емульсій) у полі дії доцентрових сил. Під дією

цих сил суспензії розділяються на тверду фазу – *осад* і рідку – *центрифугат*, який ще називають *супернатантом*, або *надосадовою рідиною* (рис. 1.3). Розрізняють препаративне та аналітичне центрифугування.

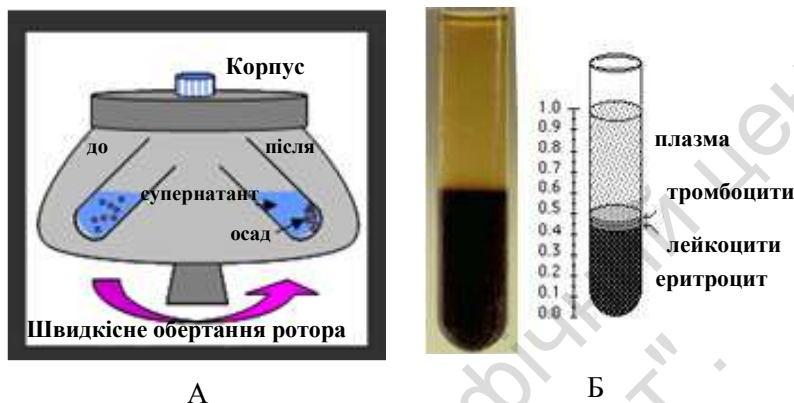


Рис. 1.3. Принцип методу центрифугування (А) і приклад розділення крові на плазму та формені елементи методом центрифугування (Б)

У біохімічних дослідженнях препаративне центрифугування використовують для очищення та фракціонування біологічного матеріалу – субклітинних органел, окремих макромолекул (ДНК, мітохондрій, білків тощо) з метою вивчення їхньої структури та біологічної активності. Окремі фракції, одержані при центрифугуванні та фракціонуванні вмісту пробірок, потім аналізують за радіоактивністю, ферментативною активністю, флуоресценцією, адсорбцією, детектують за допомогою хімічних тестів.

Центрифугування дозволяє визначати абсолютні величини молекулярних мас макромолекул і служить для оцінки гетерогенності суміші. Цей метод застосовують у наукових дослідженнях для розділення молекул ДНК різної щільності, ліпопротеїнів плазми крові, білків, їхніх комплексів, сумішей ферментів. У клінічній практиці центрифугування використовують у методиках визначення рівнів холестерину та фосfolіпідів сироватки крові, глюкози крові, залишкового азоту крові, креатиніну і сечової кислоти в сироватці крові та сечі тощо.

Оптичні методи дослідження належать до найпоширеніших у біохімії. Вони дають можливість ідентифікувати речовини, визначити їхню кількість, встановити структуру біологічно активних сполук, а також вивчити механізми біохімічних реакцій.

Фотоколориметрія – це вимірювання поглинання видимої частини спектра забарвленими розчинами. У наукових дослідженнях фотоколориметрію застосовують при визначенні фермен-

тативної активності, для оцінки загальної антиоксидантної активності плазми крові та еритроцитів, встановлення вмісту гідропероксидів ліпідів плазми крові, серомукоїдів сироватки крові тощо. У клінічній практиці цей метод використовують для кількісного визначення піровиноградної кислоти та холестерину крові, активності креатинкінази, лужної та кислої фосфатаз, гаптоглобіну крові, визначення сечовини, сіалових кислот, тригліцеридів крові тощо.

Спектрофотометрія – це вимірювання поглинання (і пропускання) прозорих розчинів в ультрафіолетовій, видимій та інфрачервоній зонах спектра (220–1100 нм). Прилади, принцип роботи яких ґрунтується на вимірюванні світлопоглинання речовин, називають *абсорбціометрами*. До них належать *фотоелектроколориметри* і *спектрофотометри* (рис. 1.4).



Рис. 1.4. Зовнішній вигляд фотоелектроколориметра (А) і спектрофотометра (Б)

Фотоелектроколориметри дають змогу проводити вимірювання у *видимій частині спектра*, тоді як спектрофотометри – проводити вимірювання у *широкому діапазоні хвиль, від ультрафіолетового до інфрачервоного* (220–1100 нм), і досліджувати забарвлені та безбарвні розчини у *вузькій частині спектра*, у зоні максимального поглинання монохроматичного потоку світла. При вимірюваннях інтенсивності поглинання світлового потоку користуються величиною, яку називають *оптичною щільністю розчину*.

У клінічній практиці спектрофотометрію використовують для кількісного визначення білків у біологічному матеріалі, для визначення активності амінотрансфераз сироватки крові, активності каталази еритроцитів.

Спектротометрія білків. Наявність пептидного зв'язку в білках зумовлює поглинання світла за 190 нм (УФ-частина спектра). При конформаційних перебудовах білків атоми, які утворюють пептидний зв'язок, змінюють свою взаємодію, що викликає зміни спектра поглинання та виникнення гіпохромного ефекту.

Ароматичні амінокислоти (триптофан, тирозин і фенілаланін) є основними структурними компонентами білків, які визначають їхнє поглинання за довжини хвилі понад 220 нм. Певну роль у процесі поглинання світла відіграють також гістидин і сірковмісні амінокислоти.

Спекторметрія нуклеотидів і нуклеїнових кислот. Азотисті основи, нуклеозиди, нуклеотиди та нуклеїнові кислоти поглинають ультрафіолетове світло. Подібно до білків і нуклеїнових кислот за допомогою методів спекторметрії вивчають вуглеводи, ліпіди, вітаміни та їхні похідні, а також визначають вміст та активність ферментів: якщо субстрат або продукт ферментативної реакції має характерний спектр поглинання, то можна визначити кількість ферменту в суміші, а за спектральними змінами хромофору в ході реакції дослідити кінетику цієї реакції.

Мас-спекторметрія дозволяє одержати інформацію про структуру молекул і, таким чином, ідентифікувати речовину, що досліджується. В основі цього методу лежить явище іонізації речовини, унаслідок чого поряд з іонами вихідної сполуки утворюються іонізовані "уламки" меншої молекулярної маси. Сутність мас-спекторметричного методу полягає в просторовому або часовому розділенні попередньо іонізованих молекул або атомів, що різняться відношеннями їх маси до величини заряду (m/e). Таке розділення здійснюється в умовах високого вакууму за рахунок дії на іони електричних і магнітних полів.

Незалежно від способу розділення іонів за масами процес мас-спекторметричного аналізу складається із таких послідовних операцій:

- 1) перетворення молекул (атомів) досліджуваної речовини на іони і формування іонного пучка з різними значеннями відношення m/e ;
- 2) розділення іонного пучка за величинами відношення m/e у магнітному чи електричному полі (або їх комбінації);
- 3) реєстрація і вимірювання кожної складової компонента іонного пучка.

У біохімічних дослідженнях мас-спекторметри (рис. 1.5) об'єднують із газорідинними хроматографами. Після розділення суміші на хроматографі та видалення газу – носія, досліджувана сполука потрапляє в мас-спекторметр.

У біохімічних дослідженнях мас-спекторметрію використовують здебільшого для визначення послідовності амінокислот у білках, для визначення структури молекул та ідентифікації речовин.

Нефелометрія – це метод аналізу, пов'язаний з оцінкою ступеня каламутності досліджуваного розчину. Інтенсивність розсіювання залежить від розмірів частинок і кількості розчиненої речовини. Цим методом, зокрема, можна визначити кількість білка у біологічному середовищі за ступенем помутніння, яке спричиняють реактиви.

Усі нефелометричні методи в клінічній біохімії належать до **турбідиметрії**. Наприклад, *тимолова проба*, визначення серомукоїдів,

бета-ліпопротеїнів тощо. У нефелометричних вимірюваннях мутність визначається за світлом, розсіяним під кутом 90° . Такі прилади мають назву *нефелометрів* чи *нефелометричних турбідиметрів*, щоб відрізнити їх від звичайних *турбідиметрів*, які визначають співвідношення між кількістю світла, що пройшло крізь суспензію, та світла, що розсіялося.



Рис. 1.5. Зовнішній вигляд мас-спектрометра

Отже, нефелометрія вимірює інтенсивність світла, що розсіюється суспензією, тоді як турбідиметрія – інтенсивність світла, що проходить через суспензію (рис. 1.6).

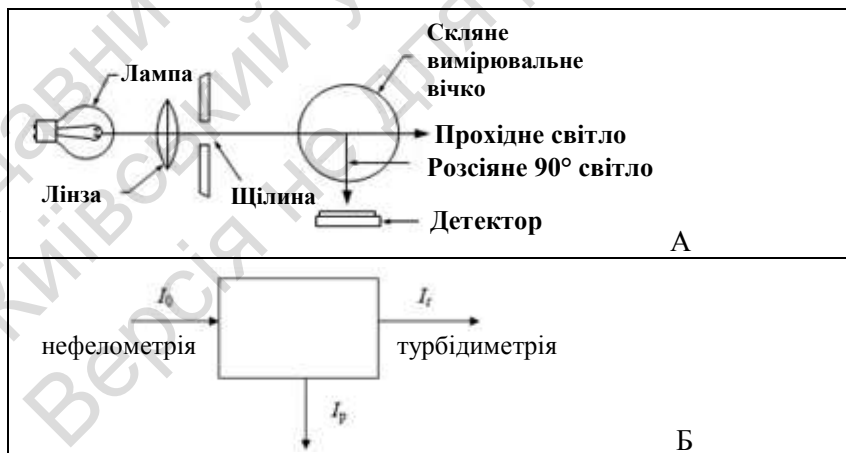


Рис. 1.6. Принцип нефелометричних і турбідиметричних методів

Методи емісійної фотометрії. Емісійна фотометрія ґрунтується на *вимірюванні енергії, яка випромінюється досліджуваною речовиною в результаті енергетично збудженого стану*. До методів емісійної фотометрії належать спектрофлуориметрія, імунофлуоресценція та полум'яна фотометрія. Явище випромінювання квантів енергії збудженою молекулою отримало назву *люмінесценції*. У випадку, коли молекула збуджується світлом, кажуть про явище *флуоресценції*.

Спектрофлуориметрія базується на ефекті флуоресценції, що виникає в результаті енергетичного збудження досліджуваної речовини під впливом короткохвильового опромінення. Вимірювання інтенсивності флуоресценції залежить від концентрації речовин, що дає змогу проводити кількісне їхнє визначення на приладах – *флуориметрах*. Як джерело збудження в дослідженнях використовують ультрафіолетове випромінювання. Основними напрямками її застосування в наукових дослідженнях є:

- якісний аналіз досліджуваних речовин: одержання і порівняння спектрів флуоресценції дозволяє вивчати структуру та просторову організацію молекул і їхніх комплексів, а також ідентифікувати сполуки;
- кількісний аналіз: визначення вмісту досліджуваних сполук у складі молекул, надмолекулярних комплексів тощо;
- дослідження механізмів ферментативних реакцій.

Спектрофлуориметрію використовують і в клінічних дослідженнях для визначення концентрацій амінокислот, білків, нуклеїнових кислот, вітамінів (В₂, А, Е), гормонів, адреналіну, серотоніну, гістаміну, визначення малонового діальдегіду крові тощо.

Імунофлуоресценція – зручний метод аналізу багатьох зразків на вміст та ідентифікацію специфічних антитіл. Широкого застосування цей метод набув у наукових дослідженнях для оцінки клітин і зразків тканин.

Полум'яна фотометрія. Як енергетичний чинник, що викликає стан збудження досліджуваної речовини, у цьому методі використовують полум'я газового пальника. Іони металів забарвлюють полум'я згідно з характерними для них спектрами випромінювання. Цей метод дослідження можна використовувати у клінічній практиці для одночасного визначення концентрації натрію та калію (іноді і кальцію, літію) у біологічному матеріалі.

Для визначення активності НАДН-залежних оксидоредуктаз використовують **біохемілюмінесцентний метод**, який дає можливість оцінити зміни вмісту речовин реакційної суміші в динаміці розвитку ферментативного процесу. Цей метод застосовують для визначення загальної антиоксидантної активності плазми крові тощо.

Атомна абсорбціометрія ґрунтується на вимірюванні поглинання монохроматичного світлового потоку атомами речовини, яка перебуває в розжареному стані. Метод дозволяє визначити вміст атомів (іонів) металів (численних мікроелементів) у досліджуваних середовищах (біологічних рідинах, екстрактах із продуктів харчування, стічних водах тощо). За допомогою цього методу можна визначити понад 20 хімічних елементів (особливо важких металів), коли їхня частка у зразку не перевищує 10^{-6} .

Електронний парамагнітний резонанс (ЕПР) використовують для дослідження речовин, які мають парамагнітні властивості – іонів перехідних металів та їхніх комплексів, вільних радикалів, сполук у збудженому стані, тобто таких, атоми яких мають неспарені електрони. Електрони мають електричний заряд і механічний момент обертання (спін), і тому поведуться як магніти, тобто їм притаманний *магнітний момент*. У зовнішньому магнітному полі магнітні моменти електронів можуть бути орієнтовані в напрямі поля (паралельно) або проти нього (антипаралельно). Паралельна орієнтація відповідає нижчому енергетичному стану порівняно з антипаралельною. Перехід електронів у вищий енергетичний стан супроводжується поглинанням кванта електромагнітного випромінювання. У магнітному полі енергія поглинається в мікрохвильовому діапазоні, це явище отримало назву *електронного парамагнітного резонансу*.

У наукових дослідженнях ЕПР застосовують при вивченні металомістких біологічних речовин. Наприклад, фермент ксантиноксидаза містить молібден, цитохромоксидаза – мідь, негемові залізопротеїни – залізо. В окисненому стані вони здатні поглинати мікрохвильове випромінювання, що дає характерні ЕПР-піки. Поява або зникнення цих сигналів дозволяє вивчати механізми функціонування досліджуваних сполук, їхню біологічну роль. Використання цього методу дало можливість вивчити механізми дії ряду сполучених із мембранами ферментів (H^+ -АТФази мітохондрій, Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФази саркоплазматичного ретикулу тощо).

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР) дозволяє визначати атоми, ядра яких мають магнітний момент. Зазвичай це атоми, які містять непарну кількість електронів. Більшість атомних ядер мають власний механічний момент обертання, який пропорційний величині, що має назву *ядерний спін*.

Магнітні моменти ядер за відсутності зовнішнього магнітного поля повністю розупорядковані. Якщо прикласти постійне магнітне поле, то елементарні магнітики ядер будуть орієнтуватися паралельно або антипаралельно полю. Переорієнтація магнітного моменту ядра з паралель-

ної орієнтації на антипаралельну супроводжується резонансним поглинанням електромагнітних хвиль.

У біохімічних дослідженнях метод ЯМР дозволяє встановити структуру сполук, одержати інформацію про просторове розташування атомів, а також конфігурацію молекул і молекулярних комплексів. Ця інформація дає можливість визначити шляхи перебігу біохімічних реакцій, з'ясувати механізми ферментативних реакцій, визначити вторинну і третинну структури речовин.

Останнім часом інтенсивно розвивається *ЯМР-спектроскопія in vivo* в умовах, близьких до фізіологічних. Об'єктом досліджень є органели клітин, окремі клітини, цілі органи і навіть організми. У медицині почала широко використовуватися *ЯМР-томографія*.

Електрофорез – це метод розділення заряджених частинок у електричному полі. На сьогодні метод електрофорезу широко використовують для фракціонування білків і ліпопротеїнів, у тому числі, і для діагностики захворювань. При електрофорезі на папері в крові здорової людини виявляють 5 білкових фракцій (альбуміни, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобуліни – рис. 1.7); при електрофорезі в агарозному гелі – 7-8, у поліакриламідному гелі – 16-17 фракцій (в останньому випадку розподіл білків залежить не лише від їхнього заряду, але й від розмірів і форми білкових молекул).

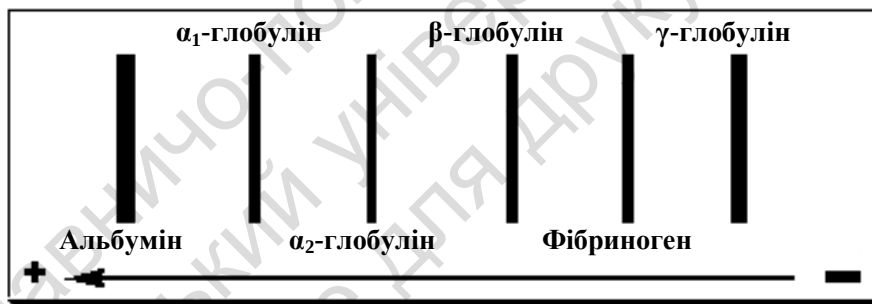


Рис. 1.7. Схематична електрофореграма плазми крові людини після проведення електрофорезу на папері: отримано 5 білкових фракцій та фракцію фібриногену

Електрофорез на папері застосовують для розділення молекул з невеликим зарядом – амінокислот і невеликих білків. При цьому методі використовують смужки хроматографічного паперу – молекули з різним зарядом розташовуються вздовж смужки на відповідних відстанях. Метод простіший за гель-електрофорез, не потребує виготовлення матриці і не містить компонентів, які впливатимуть на розді-

лення речовин. Схему проведення електрофорезу на папері наведено на рис. 1.8 (див. кольорову вкладку).

Смужка паперу просочується буфером, і кінці смужки поміщаються в резервуари з буфером, у якому розташовані електроди. Зразки наносять у центрі паперу, і подається напруга. Молекули сполук, що розділяються, мігрують в електричному полі відповідно до свого заряду (рис. 1.9). Після електрофорезу компоненти, що розділяються, залежно від їхнього хімічного складу можуть бути виявлені із застосуванням різноманітних барвників.

Електрофорез у поліакриламідному гелі (ПААГ) дозволяє розділяти компоненти (зокрема, білки, ДНК і РНК) не лише за зарядом, але й за розміром, оскільки менші молекули будуть рухатися у гелі швидше, ніж більш великі. Гель-електрофорез має різноманітне застосування. Наприклад, його використовують для дактилоскопічного аналізу ДНК і виявлення білків та нуклеїнових кислот, характерних для ряду патологічних станів. Також метод використовують для виявлення й очищення нуклеїнових кислот і білків для подальших їх досліджень, у тому числі, за допомогою секвенування ДНК або мас-спектрометрії. Його також використовують для виявлення патогенів, які можуть бути наявними в крові чи інших тканинах або в таких джерелах, як їжа.

Гелевий апарат електрофорезу складається із *гелю*, який виготовляють з агарози або поліакриламіду, та *електрофоретичної камери* (твердої пластикової коробки або резервуара) з *катодом* (негативним терміналом) на одному кінці та *анодом* (позитивним терміналом) на протилежному кінці (рис. 1.10).

У більшості застосувань гель встановлюється між двома камерами буфера, і електричний шлях проходить через гель. Зазвичай гель має вертикальну орієнтацію, його відливають гребінцем, який створює лунки, у які піпеткою наносять зразки. Створення електричного поля через буферні камери змушує негативно заряджені молекули мігрувати через гель у напрямку до анода (ДНК і РНК мають негативний заряд; білки мають оброблятися спеціальним засобом для надання їм негативного заряду).

На рух молекул впливає пориста гелева матриця, таким чином, більші і важчі молекули рухаються відносно повільно, тоді як менші і легші молекули рухаються швидше. Щільність пор і тип речовини, що використовується для отримання гелю, надалі впливає на швидкість міграції молекули.

Поряд з експериментальними зразками зазвичай проводять електрофорез *маркерної суміші*, що містить декілька відомих молекул з відомими молекулярними масами, або наводять *фарбовану "драбинку"* – це

служить ориентиром для визначення розміру розділених молекул. Барвник забезпечує візуалізацію маркера під час руху по гелю. Зразки зазвичай також пофарбовані для візуалізації. Наприклад, для чіткої візуалізації зразків ДНК часто використовується барвник бромід етидію, який флуоресцює під УФ-світлом (рис. 1.11).

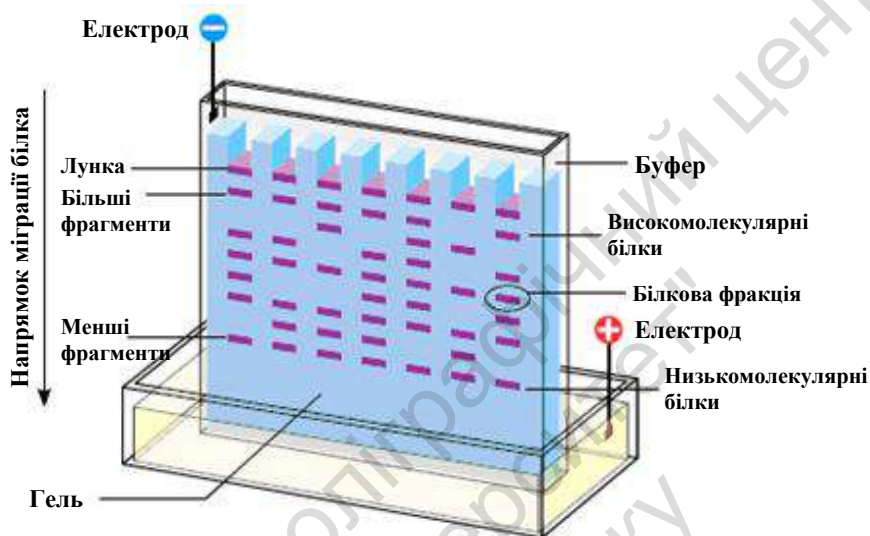


Рис. 1.10. Схема приладу для проведення електрофорезу в ПААГ (пояснення у тексті)

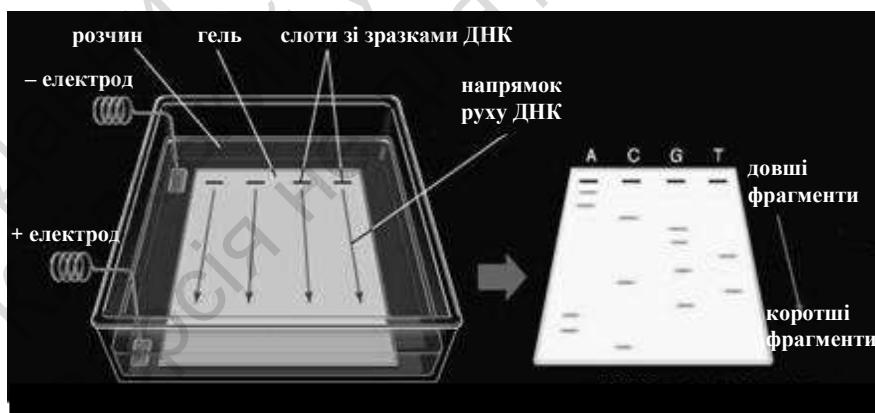


Рис. 1.11. Схематична електрофореграма розділення зразків ДНК із застосуванням електрофорезу в ПААГ

Ізоелектричне фокусування (ІЕФ) – один із найефективніших і найпоширеніших методів фракціонування та очищення білків. По суті, це *електрофорез*, який проводять на колонці або в тонкому шарі з *градієнтом рН*. Суміш білків, які підлягають розділенню, вносять у колонку або наносять на пластину, заповнену електролітом. Електричне поле впливає на молекули, що спричиняє міграцію їх уздовж поля в напрямку до анода або катода залежно від знака електричного заряду кожної молекули (рис. 1.12, див. кольорову вкладку). Швидкість міграції молекул пропорційна напруженості електричного поля та електрофоретичній рухливості подібно до того, як це відбувається при фронтальному електрофорезі. Однак при ізоелектричному фокусуванні відбувається ще додаткове розділення в градієнті рН.

Метод ІЕФ використовують не тільки для розділення, але й для визначення ізоелектричних точок білків (рис. 1.13, див. кольорову вкладку). Виявлення білків після їхнього розділення ізоелектричним фокусуванням проводять тими ж методами, які використовуються після звичайного гелі-електрофорезу – забарвленням спеціальними барвниками з урахуванням того, що амфоліти здатні утворювати з ними комплекси.

Імуноелектрофорез належить до сучасних методів імунологічного аналізу, який включає поєднання електрофоретичного та імунологічного фракціонування білків. Принцип методу полягає в тому, що спочатку проводять електрофоретичне розділення суміші білків, а потім виявляють компоненти, які здатні давати реакцію преципітації зі специфічними антитілами, тобто переважно білки та вуглеводи. Забарвлені білки визначають скануванням у видимій або УФ-частині спектра.

Метод імуноелектрофорезу в клінічній практиці дає можливість точно визначити компоненти складних білкових сумішей за їхньою імунологічною специфічністю та електрофоретичною рухливістю. Цей метод дозволяє визначати склад багатокomпонентних сумішей розчинних антигенів (до 30-ти компонентів). Спочатку на агаровій пластині здійснюють розділення суміші антигенів у електричному полі (рис. 1.14, див. кольорову вкладку). Потім у канавку, вирізану в гелі паралельно напрямку електрофоретичного розділення, наливають преципітуючу сироватку. У результаті уздовж канавки утворюються дугоподібні лінії преципітації. Кількість цих ліній відповідає кількості специфічних пар "антиген–антитіло".

Імуноблотинг – один із варіантів електрофоретичного розділення антигенів у гелі, який супроводжується переносом фракціонованих антигенних білків з гелевої пластинки на *лист нітроцелюлози (блотинг)*, де у подальшому здійснюють ідентифікацію антигенів за допомогою специфічних сироваток. Електрофорез антигенних білків проводять у гелі з додаванням додецилсульфату натрію, що дозволяє розділяти сотні компонентів суміші, визначати їхні розміри, виявляти подібність антигенів.

Блотинг використовують через те, що не всі антитіла здатні проникати у пори геля. При накладанні нітроцелюлозної мембрани на гель отримують так званий *сендвіч*. Його занурюють у буферний розчин, витримують декілька діб і завдяки градієнтній дифузії антигени з геля переходять у твердофазну пористу нітроцелюлозну мембрану. Таким чином отримують відбиток електрофореграми – *блот* (*блотограму*), на якому за допомогою специфічних сироваток ідентифікують певні антигени. Подальші етапи цього методу наведено на рис. 1.15 (див. кольорову вкладку).

Для виявлення комплексів "антиген–антитіло" використовують різні барвники, які здатні зв'язуватись з білками: амідом чорний 10 В, кумасі блакитний R-250, понсо S, швидкий зелений FCF та інші.

Хроматографічні методи. Для розділення та кількісного визначення білків і амінокислот, нуклеїнових кислот, вуглеводів, ліпідів та інших метаболітів використовують різні методи хроматографії:

- **адсорбційна хроматографія** – базується на різній здатності окремих сполук адсорбуватися на тих чи інших сорбентах;
- **іоннообмінна хроматографія** – ґрунтується на різній здатності речовин, які підлягають розділенню, до іонного обміну з тим або іншим іоном. Іоннообмінну хроматографію, зокрема, використовують в амінокислотних аналізаторах для визначення окремих амінокислот;
- **високоефективна рідинна хроматографія** використовується у фармакології при синтезі та визначенні лікарських засобів, у клінічній біохімії для визначення біологічно активних речовин у фізіологічних рідинах; у біотехнологічних процесах і виробництвах;
- **розподільна хроматографія** – базується на різній розчинності речовин, які розділяють, у двох рідинах, що частково змішуються;
- **дифузна хроматографія** – базується на розділенні речовин за швидкістю дифузії всередину сорбента (*гель-фільтраційна хроматографія*, при якій розділення речовин ґрунтується на механічному явищі молекулярного просіювання);
- **хроматографія за спорідненістю** (*афінна хроматографія*) – високоспецифічний метод розділення різних сполук; базується на використанні нерозчинних форм біологічно активних речовин, що мають спорідненість до речовин, які розділяють.

Хроматографічні методи дослідження широко застосовують у фармацевтичній промисловості, зокрема, для розділення та очищення антибіотиків, пептидів, гормонів, амінокислот, нуклеїнових кислот, а також для очищення речовин від домішок, концентрування та розділення сумішей. Для наукових цілей хроматографія застосовується для дослідження механізмів ферментативних реакцій, для виявлення проміжних стадій метаболізму, для розділення жирних кислот, спиртів, складних ефірів, амінів тощо.

Радіоізотопні методи ґрунтуються на використанні *радіоактивних ізотопів (радіоізотопів, радіонуклідів)*. Основна перевага цих методів над іншими фізико-хімічними методами – це висока чутливість. Сучасна техніка *методу радіоактивних міток* дозволяє визначити вміст багатьох речовин у кількості до 10^{-12} моль/л. Іншою перевагою є те, що радіоізотоп можна вводити у живий організм і проводити дослідження інтактного організму.

Використання радіоізотопних методів дозволяє провести дослідження як на рівні клітини, так і на рівні організму. За допомогою радіоізотопів встановлюють шляхи метаболізму різних сполук. Речовина, яку мітять радіоізотопом, вводиться в організм, а потім у визначені моменти часу беруть проби, екстрагують із них продукти реакції та аналізують їх. Радіоізотопи також широко використовують у клінічній медицині (особливо для діагностики), у фармакології, екології тощо.

Імуноферментний аналіз (ІФА), або *ферментний імуносорбентний аналіз* (англ. *enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA*), поєднує в собі високу специфічність імунологічних реакцій з чутливою каталітичною дією ферментів. ІФА використовують для діагностики різноманітних інфекційних хвороб, спричинених бактеріями і вірусами, ракових процесів (в основному завдяки специфічним білкам і пептидам), визначення концентрації різноманітних низькомолекулярних сполук, токсинів, лікарських засобів, гормонів, серцевих алкалоїдів, антибіотиків, наркотиків тощо. Основою цього методу є *реакція "антиген–антитіло"*, тобто специфічне зв'язування антитіла з певною речовиною. Якщо антиген (молекула-мішень) є білком, то його очищений препарат зазвичай використовують для одержання антитіл, за допомогою яких потім і виявляють дану мішень.

Увесь процес імуноферментного аналізу можна умовно поділити на три основні стадії:

- формування специфічного комплексу "антиген–антитіло";
- введення в утворений комплекс мітки;
- візуалізація мітки.

За способом виконання всі методи ІФА можна поділити на дві групи:

- системи, що не потребують розділення компонентів (*гомогенні методи*), які використовуються, якщо активність мічених молекул, що зв'язані з антитілами, суттєво відрізняється від активності вільних мічених молекул;
- системи, які потребують розділення (*гетерогенні методи*): під час використання цих методів отримують дві окремі фракції міченого ліганда – зв'язану з антитілами і вільну, а лише потім вимірюють активність зв'язаних мічених молекул (*твердофазний імуноферментний аналіз, ТІФА*).

ТІФА проводять із використанням *імуносорбенту* – адсорбованих на твердій фазі антигенів або антитіл (залежно від цілей аналізу). Як *тверду фазу* в ТІФА використовують 96-лункові полістиролові планшети, які здатні сорбувати макромолекули. У кожній лунці планшета проводиться аналіз окремого зразка. Як *антигени* використовують очищені нативні антигени мікроорганізмів або їхні аналоги – рекомбінантні білки та синтетичні пептиди, а як *антитіла* – поліклональні (пул специфічних антитіл, виділених із сироваток тварин) або моноклональні (моноспецифічні антитіла, отримані методами клітинної інженерії) антитіла.

Ще одним компонентом, необхідним для проведення ТІФА, є *імуоферментний кон'югат* – ковалентно зшиті з ферментом специфічні антитіла або антигени. *Ферменти-маркери* в методі ІФА виконують роль індикаторів імунологічних реакцій. Основними ферментними мітками є:

- *пероксидаза хрому* – фермент, що використовується найчастіше; містить вуглеводні залишки, що легко окиснюються періодатом, через які може відбуватися зв'язування ферменту з антитілами або антигеном;
- *лужна фосфатаза* – дуже стабільний, але дорогий фермент;
- *β -D-галактозидаза* – рідко використовується;
- *глюкозооксидаза* – рідко використовується.

Досліджуваным матеріалом є біологічні рідини організму.

Прямий ІФА – дослідження зразка на наявність антигена. Цей метод (схема: **Антиген** → **Антитіло** (рис. 1.16, див. кольорову вкладку) використовують, коли антиген міститься у дослідному зразку (кров тощо), який закріплюється під час інкубації (15–30 хв) на поверхні чистих лунок.

Надалі в лунки додають антитіла до антигену, який треба виділити (напр., якщо досліджується кров на антигени сифілісу, додають антитіла проти цього антигену). Ці антитіла – **первинні антитіла** – **кон'юговані (сполучені) із ферментом** (рис. 1.17). Суміш залишають на певний час (від 30 хв до 4–5 год), щоб антитіла зв'язалися зі "своїм" антигеном. Чим більше в біологічному зразку антигенів, тим більше антитіл зв'яжеться з ними.

Оскільки антитіла додаються у надлишку, то не всі вони зв'яжуться з антигенами, а якщо антигену взагалі немає в зразку, то, відповідно, жодне антитіло не зв'яжеться з антигеном, на який досліджують кров. Для того, щоб прибрати "зайві" антитіла, вміст із лунок виливають (або вимивають методом декантації). У результаті всі "зайві" антитіла видаляються, а залишаються тільки ті, які зв'язалися з антигенами, оскільки антигени "прикріплені" до поверхні лунок.

Наступний етап – ферментативна реакція. У промиті лунки *додають субстрат ферменту* і залишають на 30–60 хв. Фермент проводить реакцію, у результаті якої субстрат перетворюється на забарвлений продукт.

Вірусний антиген, що міститься у зразку крові



Антитіла, кон'юговані з ферментом, що приєднуються до вірусного антигену



Взаємодія ферменту із субстратом, що спричиняє ферментативну реакцію і зміну кольору

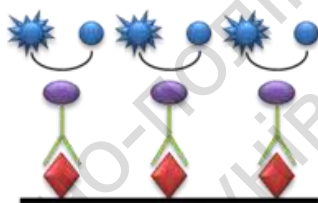


Рис. 1.17. Принцип методу прямого ІФА при дослідженні зразка на наявність антигену

Сендвіч-ІФА: дослідження зразка на наявність антигену (схема: Антитіло → (Антиген) → Антитіло (I) → Антитіло (II)-К). Цей метод потребує декількох етапів, наведених на рис. 1.18.

Спочатку здійснюють підготовку планшета для фіксації досліджуваного зразка – у лунки вводять певну кількість **антитіл захвату** і блокують неспецифічні сайти, що можуть зв'язати антиген (1). Надалі зразок (напр., сироватку), у якому хочуть виявити специфічну молекулу або мікроорганізм, поміщують у лунки, за наявності антигену він зв'язується з антитілами захвату (2); надлишок антигенів видаляють промиванням. До фіксованого таким чином антигену додають специфічні до нього антитіла (**первинні антитіла**) (3), потім промивають лунку,

щоб видалити молекули первинного антитіла, які не зв'язалися. Назва цього методу – "сендвіч" – зумовлена тим, що антиген розміщений між двома антитілами – антитілом захвату і первинним антитілом. Надалі додають **вторинне антитіло**, що специфічно зв'язується з первинним і не взаємодіє з маркерною молекулою (4). До цього антитіла приєднаний фермент (напр., лужна фосфатаза, пероксидаза або уреаза), що може каталізувати перетворення незабарвленого субстрату на забарвлений продукт. Промивають лунку, щоб видалити молекули, які не зв'язалися, і додають незабарвлений субстрат, що розпізнається та утилізується ферментом (5); після цього якісно або кількісно визначають пофарбований продукт (за оптичною щільністю розчину).

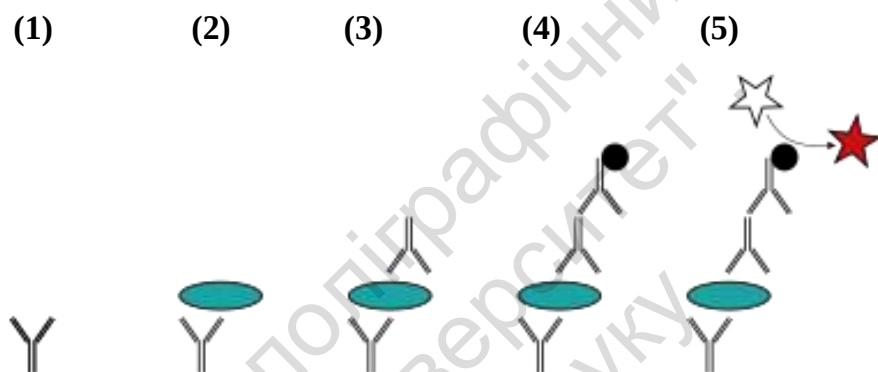


Рис. 1.18. Принцип методу сендвіч-ІФА при дослідженні зразка на наявність антигену

Непрямий неконкурентний ІФА (схема: **Антиген** → **(Антитіло)** → **Антитіло-К**) (рис. 1.19, див. кольорову вкладку).

У лунки планшета, на твердій поверхні яких попередньо адсорбований антиген, вносять дослідний зразок (сироватка крові), яку перевіряють на наявність антитіл до даного антигену. *Зразок досліджують на наявність антитіл.*

Антитіла, що містяться у крові (за їхньої наявності) під час інкубації сполучаються з антигеном і, таким чином, іммобілізуються на поверхні лунки. Антитіла, що не зв'язалися, видаляють відмиванням. Надалі у лунку вносять антитіло, кон'юговане із ферментом (напр., із пероксидазою хрома), що здатне сполучатися з антитілом, іммобілізованим на попередній стадії, і залишають на інкубацію. Якщо в лунці на попередній стадії утворилися імунні комплекси "антиген–антитіло", то кон'югат сполучається з ними під час цієї інкубації, а незв'язані

кон'югати видаляють промиванням. Надалі в лунку додають субстратно-хромогенний реагент, який під дією ферменту, наявного в кон'югаті, перетворюється на забарвлений продукт.

Імуноферментний аналіз виконують під час діагностики в таких випадках:

- при вірусних захворюваннях (вірусні гепатити В і С, вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус, герпес та інші TORCH-інфекції);
- у разі наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом (трихомонади, сифіліс, хламідіоз, уреа- і мікоплазми);
- при проведенні діагностики імунодефіциту та онкологічних захворювань;
- для встановлення гормонального фону (у т. ч., рівнів гормонів статевих і щитоподібної залози, а також наднирників);
- для виявлення та лікування алергії.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), зокрема, застосовується в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом. Ця реакція дозволяє множити певні нуклеотидні послідовності до кількостей, які можна виявити методом молекулярної гібридизації за допомогою електрофорезу.

ПЛР є багатократно повторюваними циклами синтезу (*ампліфікації*) специфічної ділянки ДНК із використанням таких компонентів:

- ДНК-полімерази;
- дезоксинуклеозидтрифосфатів;
- відповідного сольового буферу;
- олігонуклеотидних затравок – *праймерів*, які визначають межі ампліфікованої ділянки ДНК-мішені.

Для діагностики кожної інфекції підбирають системи праймерів, комплексних специфічних для збудника ділянок генів, що дозволяють ампліфікувати фрагмент, який має для кожної системи праймерів свою довжину. ПЛР застосовується у клініці для діагностики гонореї, трихомоніазу, цитомегаловірусу, мікоплазмозу, уреоплазмозу, герпесу тощо.

Тестові завдання

1. Характеристикою якості вимірювання, що відображає близькість результату вимірювання до істинного значення вимірюваної величини, є:

- а) збіжність;
- б) точність;
- в) лінійність;
- г) відтворюваність;
- д) стійкість.

2. Властивість результату вимірювання, що полягає в можливості встановлення його зв'язку з відповідним еталоном через безперервний ряд порівнянь, що мають встановлену невизначеність, це:

- а) робастність;
- б) правильність;
- в) точність;
- г) простежуваність;
- д) відтворюваність.

3. У медико-біологічних дослідженнях при порівнянні окремих параметрів часто необхідно оцінити різницю між ними. За якими критеріями їх оцінюють?

- а) лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона;
- б) коефіцієнт варіації, мінливість;
- в) ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена;
- г) довірчий критерій Стюдента;
- д) середня похибка відносної чи середньої величини.

4. При контролі якості роботи біохімічного аналізатора виявлено відхилення показників білкових фракцій у бік зниження під час усіх видів вимірювання. Який тип виявлених помилок?

- а) технічний збій;
- б) похибки вимірювання;
- в) грубі;
- г) випадкові;
- д) систематичні.

5. При освоєнні нової методики лаборант зауважив відхилення результатів дослідження контрольних зразків у бік заниження, що вказувало на ознаки систематичних похибок. Які дії необхідні для їхнього усунення?

- а) перевірити правильність методики;
- б) замінити автоматичні дозатори;
- в) оформити рекламацію до виробника реактивів;
- г) дослідити нові контрольні зразки;
- д) застосувати іншу методику досліджень.

6. У супровідному бланку до проби, що надходить до лабораторії, має бути вказано все, окрім:

- а) ПІБ пацієнта;
- б) переліку показників;
- в) прізвища лікаря;
- г) методу дослідження;
- д) стать і дата народження пацієнта.

7. Венозну кров у пацієнта необхідно брати:

- а) після прийому їжі;
- б) натщесерце;
- в) після фізіопроцедур;
- г) після прийому лікарських препаратів;
- д) немає значення.

8. Дослідження, яке не потребує 12-годинного утримання від прийому їжі, – це:

- а) визначення холестерину;
- б) дослідження загального білка;
- в) загальний аналіз крові;
- г) визначення глюкози;
- д) визначення амілази.

9. На результати аналізу можуть вплинути деякі фактори, окрім:

- а) фізичного та емоційного стану;
- б) циркадних ритмів;
- в) положення тіла;
- г) соціального статусу пацієнта;
- д) вагітність.

10. Коефіцієнт варіації використовують для оцінки:

- а) відтворюваності;
- б) чутливості;
- в) правильності;
- г) специфічності;
- д) випадковості.

Розділ 2

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛАБОРАТОРНИХ АНАЛІЗІВ

Використовуючи результати аналізу, важливо знати, наскільки тест надійний і придатний для вирішення поставленого завдання. Співробітники лабораторії гарантують, наскільки це можливо, правильність і точність результатів, а клініцист оцінює специфічність тесту в клінічному контексті його застосування.

2.1. Специфічність і чутливість

С п е ц и ф і ч н і с т ь – це показник частоти отримання негативних результатів у осіб, які не страждають на цю хворобу, тобто "*істинно негативних*" результатів (ІНР). **Ч у т л и в і с т ь** – це показник частоти отримання позитивних результатів у пацієнтів, що мають це захворювання, тобто "*істинно позитивних*" результатів (ІПР). Специфічність, що оцінюється в 90 %, означає, що 10 % осіб, які не страждають на дане захворювання, спираючись на результати аналізу, будуть розцінені як хворі, тобто в 10 % результати аналізу будуть хибно позитивними. Чутливість, що оцінюється в 90 %, припускає, що тільки 90 % хворих будуть на підставі аналізу визнані такими, а у 10 % результати аналізу будуть хибно негативними.

Ідеальний діагностичний тест повинен мати 100 %-ву чутливість, даючи позитивні результати в усіх хворих, і 100 %-ву специфічність, даючи негативні результати в усіх, хто на дану хворобу не страждає. Насправді жоден тест не відповідає таким високим стандартам; при використанні будь-якого тесту можна отримувати *хибно позитивні* (ХПР) і *хибно негативні результати* (ХНР).

Специфічність і чутливість розраховуються за формулами:

$$\text{Специфічність} = \frac{\text{ІНР}}{\text{ХПР} + \text{ІНР}} \times 100;$$

$$\text{Чутливість} = \frac{\text{ІПР}}{\text{ХНР} + \text{ІПР}} \times 100.$$

Фактори, які підвищують специфічність аналізу, мають тенденцію знижувати його чутливість, і навпаки. Це відбувається тому, що результати аналізу у здорових і хворих майже завжди частково перекриваються.

Приклад. Якщо вирішено діагностувати тиреотоксикоз тільки за значень концентрації вільного тироксину в плазмі не нижче 32 пмоль/л (верхня межа нормальної області в деяких лабораторіях становить 26 пмоль/л), аналіз матиме 100 %-ву специфічність, позитивні результати (більше 32 пмоль/л) будуть тільки при тиреотоксикозі. Однак тест буде мати низьку чутливість, оскільки не виявлятиме багатьох пацієнтів з легкою формою тиреотоксикозу. Якщо за критичний рівень концентрації прийняти 20 пмоль/л, тест буде дуже чутливим (усі, хто страждає на тиреотоксикоз, будуть виявлені), але і дуже неспецифічним, оскільки багатьом здоровим людям також буде поставлений діагноз тиреотоксикозу (рис. 2.1).

Вирішення питання, що краще зробити максимальним – специфічність або чутливість, залежить від природи захворювання, яке необхідно діагностувати за допомогою даного тесту, і від можливих наслідків встановлення неправильного діагнозу. Наприклад, чутливість надзвичайно важлива при скринінгу з метою виявлення патологічного стану, але неминучі хибно позитивні результати спровокують необхідність подальших досліджень. При відборі пацієнтів для застосування нового виду терапії важливіше зробити *високоспецифічний* аналіз, щоб гарантувати проведення терапії тільки у певної групи хворих. У деяких випадках цей відбір не досить простий. Наприклад, при болях у грудях і підозрі на інфаркт міокарда необхідно чітко визначити, у кого із пацієнтів є інфаркт, а у кого цього захворювання немає. Правила формування груп буде суттєво впливати на результати захворювання у хворих, які отримували і не отримували лікування.

Один із способів порівняння чутливості та специфічності різних аналізів полягає в побудові *"характеристичних кривих"* (ХК). Для цього всі порівняльні тести виконуються в одних і тих самих досліджуваних. Для того, щоб визначити, позитивний даний результат або негативний, специфічність і чутливість розраховують за різних критичних значень (рис. 2.2). Потім криві можна проаналізувати для виявлення найкращого тесту для вирішення конкретного завдання. Терміни "чутливість" та "специфічність" розглядаються тут лише щодо аналітичних аспектів діагностичних тестів. Під "чутливістю" слід розуміти здатність методу визначати низькі концентрації аналізованої речовини, а під "специфічністю" – здатність методу визначати тільки речовину, що цікавить, а не подібні чи споріднені субстанції.

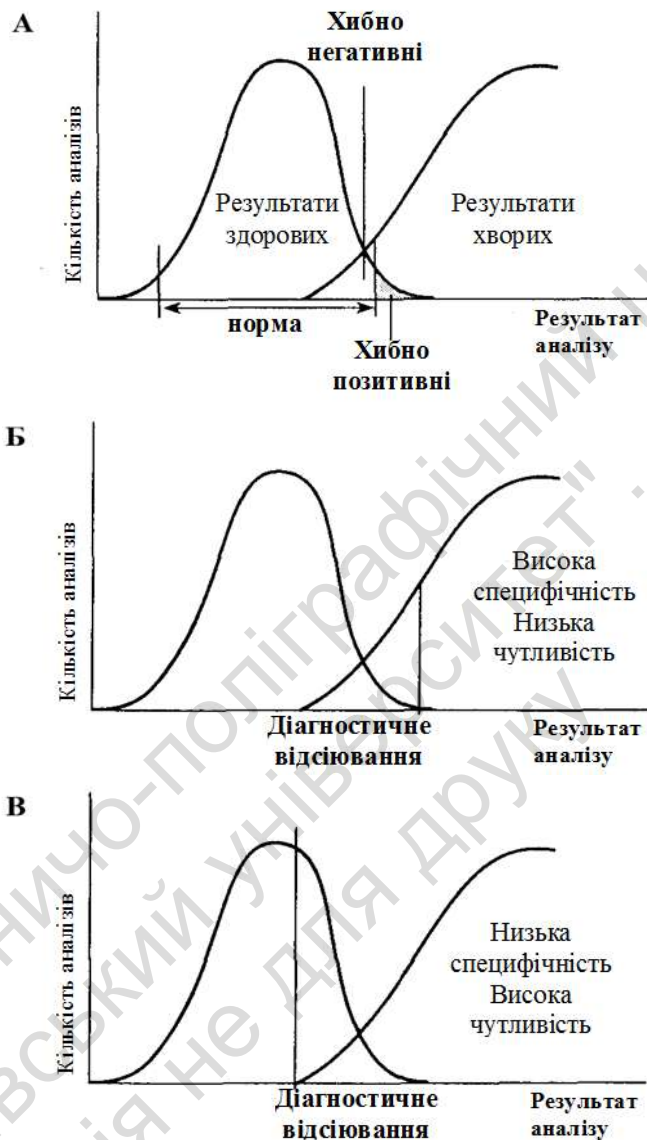


Рис. 2.1. Оскільки області значень результатів аналізу у здорових і хворих перекриваються (А), то результати деяких хворих будуть у межах норми (хибно негативні), а у деяких здорових – за її межами (хибно позитивні). Якщо діагностичний рівень встановлений занадто високо (Б), хибно позитивних результатів немає, але багато помилково негативних. Якщо діагностичний рівень встановлений занадто низько (В), кількість хибно позитивних результатів і чутливість зростають за рахунок зниження специфічності

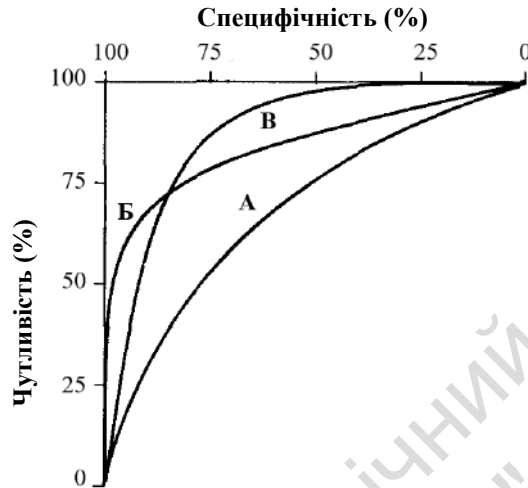


Рис. 2.2. Характеристичні криві для трьох гіпотетичних тестів – А, Б і В. Дослідження кривих показує, що тест А гірше і за чутливістю, і за специфічністю, ніж тести Б і В. Тест Б має кращу специфічність, а тест В – більшу чутливість

2.2. Ефективність

Ефективність аналізу (у %) визначають поділом кількості правильних результатів на загальну кількість виконаних аналізів:

$$\frac{\text{ПР+ІНР}}{\text{загальна кількість результатів}} \times 100.$$

Коли чутливість і специфічність однаково важливі, слід користуватися тестом, який має найбільшу ефективність.

2.3. Прогностичне значення

Аналіз, який характеризується високою специфічністю і високою чутливістю, може виявитися не найкращим у клінічному контексті. Насамперед тому, що **прогностичне значення** (ПЗ) позитивного результату аналізу залежить від поширеності захворювання. **Поширеність** визначається як відношення кількості людей, які страждають на захворювання, до чисельності обстежуваної популяції. Прогностичне значення позитивного результату ПЗ (+) визначається як кількість всіх істинно позитивних результатів (у %):

$$ПЗ(+) = \frac{ПР}{ПР+ХПР} \times 100.$$

Якщо поширеність захворювання невелика, а специфічність аналізу менше 100 %, при його використанні буде отримано багато хибно позитивних результатів, а ПЗ буде низьким. Високе ПЗ позитивного аналізу важливе в тих випадках, коли відповідне лікування істинної хвороби може виявитися небезпечним для осіб із хибно позитивними результатами аналізу. Однак, якщо аналіз застосовується для скринінгу, то мають бути виконані підтверджуючі тести, і хоча можуть виникати незручності для осіб із хибно позитивними результатами, небезпеки при цьому немає.

Для того, щоб випадки захворювання не були упущені, скринінг-тест повинен мати дуже високе ПЗ негативних результатів – ПЗ (–). Цей показник визначають, як кількість всіх істинно негативних результатів (у %):

$$ПЗ(-) = \frac{ІНР}{ІНР+ХНР} \times 100.$$

Цей висновок безпосередньо впливає з вимоги високої чутливості аналізу.

На практиці для постановки діагнозу лікар використовує різну клінічну інформацію і результати декількох досліджень. При раціональному застосуванні тестів ПЗ позитивних результатів буде більше, оскільки аналізи будуть призначатися тільки пацієнтам, які мають інші ознаки можливого захворювання (серед них поширеність захворювання буде вищою, ніж у загальній популяції). Наприклад, у разі хвороби Кушинга, що рідко зустрічається, ПЗ позитивного результату в загальній популяції низьке. Але на практиці необхідний аналіз призначається тільки пацієнтам з клінічно обґрунтованими підозрами на наявність синдрому Кушинга, і серед них поширеність цього захворювання виявиться вище. Це здається очевидним, але лікарі часто призначають аналізи, маючи для цього хиткі клінічні підстави, і не уявляють, наскільки марними можуть виявитися їхні результати.

2.4. Коефіцієнти подібності

Концепція "прогностичних значень" для більшості людей маловідома, оскільки в повсякденному житті їй важко знайти очевидні паралелі. Більш знайоме поняття "імовірність". **"Коефіцієнти подібності"** (КП) характеризують імовірність того, що ця подія (конкретний результат) може бути в людини, що має певне захворювання або стан, на відміну від людини, яка не страждає на це захворювання. КП для позитивного результату (КП (+)) визначається за формулою

$$КП(+) = \frac{\text{чутливість}}{(1 - \text{специфічність})} \cdot$$

КП (–) – імовірність того, що тест буде негативним у людини, що має дане захворювання, на відміну від здорового обстежуваного, розраховується за формулою

$$КП(-) = \frac{(1 - \text{чутливість})}{\text{специфічність}} \cdot$$

КП використовують для перекладу ймовірності стану, розрахованої до проведення тесту (у разі скринінгових тестів – поширеність), в існуючу вірогідність, отриману на підставі проведеного тесту. Чим більше значення КП, тим більш корисний виконаний тест.

2.5. Дискримінантні функції

При виконанні декількох тестів корисним може бути підхід, заснований на математичному об'єднанні результатів, яке зазвичай проводять після того, як для кожного результату знайдено так зване "зважене" значення. Підсумком цих операцій є одна або декілька цифр, які називають **дискримінантними функціями** (ДФ), або *індексами*. Потім ці показники зіставляють із діапазоном значень, розрахованим для групи пацієнтів, у яких наявність захворювання, що підлягає діагностуванню, була встановлена за допомогою інших незалежних методів. Якщо ДФ потрапляють в цю область, то ймовірність захворювання пацієнта є високою. Такий метод застосовують, наприклад, при диференційній діагностиці гіперкальціємії та обтураційній жовтяниці.

2.6. Доказова клінічна біохімія

Більшість клініцистів і патологів використовують результати лабораторних аналізів, виходячи з власного досвіду, а часом інтуїтивно. За ідеальних умов вибір необхідного аналізу має здійснюватися з урахуванням його корисності і повноти використання результатів для лікування пацієнта. Такий підхід застосовується на сьогодні в доказовій медицині, що заснована на доказах. Однак досі ще багато нових тестів, які впроваджують у клінічну практику без належної перевірки, а систематичних оглядів, які присвячені лабораторним методам обстеження пацієнтів, що використовуються в медицині, занадто мало.

2.7. Аудит

Аудит – це частина процесу забезпечення високої якості лабораторної роботи. Він входить до переліку інших заходів, пов'язаних з контролем якості, але спрямований насамперед на аналітичні аспекти – перевірку точності та правильності результатів. Перевіряється місце (приміщення), де виконують аналізи, наявність стандартів і керівництв (протоколів проведення обстеження пацієнтів з конкретними захворюваннями), відповідність протоколів сучасним вимогам і вплив результатів обстеження на результат лікування. На завершення аудиту робиться висновок про необхідність (чи відсутність такої) у перегляді стандартів або їхньої модифікації. Через певний час необхідно проводити повторну перевірку для визначення результатів прийнятих рішень.

2.8. Скринінг

При скринінгу аналізи застосовуються для того, щоб виявити захворювання у людей, які за зовнішніми ознаками здорові. Такі аналізи можна проводити у всій популяції (виявлення фенілкетонурії у новонароджених), у групах ризику (виявлення гіперхолестеринемії у родичів хворих на ішемічну хворобу серця, що розвинулася в молодому віці) або в групах, сформованих з яких-небудь ще причин (визначення "біохімічних профілів" у стаціонарних хворих, професійні медогляди, огляд стану здоров'я літніх людей).

Як було зазначено, для тестів, які застосовують при скринінгу, важливою є висока чутливість і бажана висока специфічність, щоб не було необхідності в проведенні додаткових аналізів у здорових людей. Скринінг-тести на фенілкетонурію максимально чутливі і високоспецифічні. Однак фенілкетонурія зустрічається зрідка, тому навіть при чутливості 100 % і специфічності 99,9 % ПЗ позитивного аналізу тільки 10 %, тобто дев'ять із десяти позитивних тестів при проведенні додаткового дослідження виявляться хибно позитивними. Цей висновок є результатом таких розрахунків:

- 1) захворюваність на фенілкетонурію становить 1 випадок на 10 000 новонароджених;
- 2) чутливість дорівнює 100 %, або 1 ППР на 1 випадок фенілкетонурії;
- 3) специфічність дорівнює 99,9 %, або 9990 ІНР на 9999 випадків без фенілкетонурії;
- 4) кількість позитивних тестів на 10 000 обстежених новонароджених:

$$\frac{100 - 99,9}{100} \times 10000 = 10;$$

- 5) кількість ІП- і ХП-результатів: ІПР = 1, ХПР = 9.

Проте ПЗ негативного тесту дорівнюватиме 100 %, а це означає, що жоден випадок фенілкетонурії при скринінгу пропущений не буде. При визначенні "біохімічних профілів" застосовують набагато менш специфічні і чутливі аналізи, і тому їхня ефективність для виявлення захворювання низька. Вони не особливо ефективні й у визначенні незначних відхилень, тому що, чим більше виконується аналізів, тим більша ймовірність отримання хоча б одного ненормального результату.

Коли для отримання біохімічних даних застосовуються багатоканальні автоматичні аналізатори і виявляються несподівані відхилення від норми, необхідно прийняти рішення про те, що робити далі. У деяких клінічних ситуаціях ці відхилення можуть вважатися незначними, в іншому випадку потрібні подальші дослідження. Вони можуть принести безумовну користь пацієнту, однак їхня вартість зазвичай висока. Як мінімум, аналіз треба повторити, щоб переконатися в тому, що відхилення від норми не було результатом методичної помилки.

Доступність лабораторних досліджень часто призводить до того, що ними користуються без необхідності і неправильно. Лікарів треба закликати до більшої розбірливості при призначенні аналізів. Їм доцільно разом зі співробітниками лабораторії критично оцінювати тести, досягаючи максимальної користі.

Отже, біохімічні аналізи застосовують для діагностики, контролю за станом пацієнтів (моніторинг), скринінгу на різні захворювання і прогнозування. Результати деяких біохімічних аналізів дають специфічну діагностичну інформацію, але в багатьох випадках біохімічні зміни відображають патологічні процеси, які загальні для цілого ряду захворювань.

При виборі тесту або тестів важливо визначити, якого роду інформація потрібна, і чи може аналіз її дати. Проби для аналізу мають братися в належних умовах, а аналітичні методи повинні бути надійними. Оцінюючи результат аналізу, необхідно враховувати клінічні обставини і можливий вплив біологічної та аналітичної варіабельності. Коли результат аналізу зіставляється з областю нормальних значень для здорових людей, її межі мають бути встановлені за результатами, отриманими в осіб одного і того ж віку та статі.

Оскільки чітке розходження між результатами аналізів у здорових і хворих людей зустрічається зрідка, то важливо надавати належне значення статистичним основам порівняння цих результатів. Це необхідно й у випадках, коли результати порівнюються з тими, що були отримані раніше.

Тестові завдання

1. У процесі проведення внутрішнього аудиту лаборанту доручили оцінити похибку результату вимірювання. Яке визначення похибки результату вимірювання правильне?

- а) це відхилення результату вимірювання від істинного (дійсного) значення;
- б) похибка результату вимірювання – це різниця показань двох різних приладів, отримана на одній і тій самій пробі;
- в) похибка результату вимірювання – це відхилення результатів змін однієї і тієї ж проби за допомогою різних методик;
- г) похибка результату вимірювання – це різниця показань двох однотипних приладів, отримана на одній і тій самій пробі;
- д) похибка результату вимірювання – це відхилення результатів послідовних вимірювань однієї і тієї ж проби.

2. У процесі проведення внутрішнього аудиту лаборанту доручили оцінити відтворюваність результату вимірювання. Яке визначення відтворюваності результату вимірювання правильне?

- а) це якість вимірювання, що відображає близькість результатів, які виконують за різних умов;
- б) відтворюваність вимірювання – це якість вимірювання, що відображає близькість результатів до істинного значення вимірюваної величини;
- в) відтворюваність вимірювання – це якість вимірювання, що відображає близькість результатів, що виконують за однакових умов;
- г) відтворюваність вимірювання – це якість вимірювання, що відображає близькість результатів до нуля систематичних помилок;
- д) відтворюваність вимірювання – це якість вимірювання, що відображає близькість результатів до модульного значення вимірюваної величини.

3. При проведенні контролю якості використовують всі критерії, окрім:

- а) відтворюваності;
- б) правильності;
- в) вартості;
- г) точності;
- д) збіжності.

4. Способом виявлення аналітичних помилок є:

- а) постійне проведення контролю якості;
- б) вибір аналітичного методу;
- в) послідовна реєстрація аналізів;
- г) зв'язок лабораторії з лікуючим лікарем;
- д) чітке дотримання інструкцій.

5. Значення якого показника обчислюють за кількістю істинно позитивних та істинно негативних результатів і загальної кількості виконаних аналізів?

- а) випадковість;
- б) ефективність;

- в) чутливість;
- г) специфічність;
- д) точність.

6. Яку назву має показник частоти отримання негативних результатів у осіб, які не страждають на дану хворобу?

- а) чутливість;
- б) специфічність;
- в) випадковість;
- г) ефективність;
- д) точність.

7. Яку назву має показник частоти отримання позитивних результатів у пацієнтів, що мають дане захворювання?

- а) точність;
- б) чутливість;
- в) ефективність;
- г) специфічність;
- д) випадковість.

8. Коефіцієнт подібності – це:

- а) показник частоти отримання негативних результатів у осіб, які не страждають на цю хворобу;
- б) показник імовірності того, що подія (конкретний результат) може бути у людини, яка має певне захворювання або стан, на відміну від людини, яка не страждає на це захворювання;
- в) показник частоти отримання позитивних результатів у пацієнтів, що мають це захворювання;
- г) показник відношення кількості людей, які страждають на захворювання, до чисельності обстежуваної популяції;
- д) показник, який визначають поділом кількості правильних результатів на загальну кількість виконаних аналізів.

9. З якою метою здійснюють побудову характеристичних кривих?

- а) визначення чутливості тесту;
- б) визначення специфічності тесту;
- в) порівняння чутливості і специфічності різних аналізів;
- г) оцінки похибки результату вимірювань;
- д) оцінки відтворюваності результату вимірювань.

10. Який показник при значенні 90 % припускає, що тільки 90 % хворих будуть на підставі цього аналізу визнані такими, а у 10 % результати аналізу будуть хибно негативними?

- а) точність;
- б) чутливість;
- в) ефективність;
- г) специфічність;
- д) випадковість.

Розділ 3

БІОЛОГІЧНІ РІДИНИ ЯК ОБ'ЄКТ КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ

Основними об'єктами клініко-біохімічних досліджень здебільшого є *біологічні рідини*, найважливішими з яких є цілісна кров, плазма, сироватка, лімфа, а також ряд екскретів, таких як: сеча, жовч, слина, шлунковий і кишковий сік, піт, жіноче молоко та сім'яна рідина. Рідше як об'єкти використовують інші рідини внутрішніх середовищ організму, зокрема, спинномозкова рідина (ліквор), плевральна та внутрішньосуглобова рідини тощо.

3.1. Плазма крові

Плазма крові – це її рідка частина, у якій відсутні формені елементи. Для її отримання у вакуумну пробірку, що містить пробу крові, додають антикоагулянти, і після цього здійснюють центрифугування. При цьому має дотримуватися співвідношення між кількістю антикоагулянту та об'ємом крові, узятих для дослідження. Якщо вакуумну пробірку з пробою крові, узятої у пацієнта, без додавання антикоагулянтів залишити за кімнатної температури на 30 хв (час зсідання крові), то в пробі сформується згусток, а після його видалення буде отримано **сироватку крові** – безклітинну біологічну рідину, що не містить фібриногену і факторів зсідання крові (по суті, дефібриновану плазму).

Зазвичай для проведення більшості біохімічних аналізів можна використовувати як плазму, так і сироватку, але бувають винятки. Наприклад, для проведення електрофорезу протеїнів слід брати сироватку, тоді як аналіз на визначення активності реніну потребує використання плазми.

При використанні сироватки важливе швидке видалення згустку, оскільки його компоненти можуть потрапляти в сироватку і спотворювати результати. Наприклад, унаслідок руйнування еритроцитів, наявних у згустку, у сироватку можуть надходити еритроцитарні ензими. Із цим пов'язана більша активність деяких ферментів еритроцитарного й тромбоцитарного походження, таких як амінотрансферази та лактатдегідрогеназа, у сироватці, ніж у плазмі крові. Тому дослідження активностей зазначених ферментів краще проводити з використанням плазми крові.

Для одержання плазми крові використовують антикоагулянти. Антикоагулянт також не має містити речовин, що будуть досліджуватися, і

складових реагенту, що будуть застосовані в подальших методиках. Зокрема, при отриманні плазми крові для подальшого визначення кальцію як антикоагулянт не використовують ЕДТА та оксалоацетат, оскільки вони є хелатуючими агентами, здатними утворювати із цим іоном нерозчинні або не здатні до іонізації солі кальцію, а застосовують солі літію чи гепарин. Натомість гепарин не можна використати у випадку подальшого визначення кількості гетерополісахаридів у плазмі крові, оскільки він сам належить до цієї групи речовин. Не рекомендовано брати для досліджень гемолізовані сироватку і плазму: гемоліз може спричинити активацію окисних процесів, що буде спотворювати результати біохімічних досліджень.

Часом використовують не плазму або сироватку, а **цілісну кров**. Це проба артеріальної, венозної чи капілярної крові, у якій вміст і властивості компонентів майже не відрізняються від відповідних показників *in vivo*. Для стабілізації клітин крові та їхніх внутрішньоклітинних компонентів на деякий, необхідний для проведення досліджень час, у пробу цілісної крові додають антикоагулянти. Цілісну кров з антикоагулянтом, зокрема, використовують для дослідження сполук, які мають рівномірний розподіл між червоними кров'яними клітинами та плазмою крові (напр., показники кислотно-лужної рівноваги тощо).

3.1.1. Білки плазми

Білки входять до складу всіх біологічних рідин, але саме білки плазми крові найчастіше досліджують для постановки діагнозу. Понад 100 білків виконують у плазмі певні фізіологічні функції (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Функції білків плазми

Функція	Приклад
Транспортна	<i>Тироксинзв'язувальний глобулін</i> (транспорт тиреоїдних гормонів). <i>Апопротеїни</i> (транспорт холестерину та тригліцеридів у складі ліпопротеїнових частинок). <i>Трансферин</i> (транспорт заліза), <i>церулоплазмін</i> (транспорт міді), <i>альбумін</i> (транспорт непрямого білірубіну та жирних кислот)
Гуморальний Імунітет	<i>Імуноглобуліни</i>
Підтримка онкотичного тиску	Усі білки, але особливо <i>альбумін</i>
Ферменти	<i>Ренін, фактори зсідання крові, білки комплементу</i>

Закінчення табл. 3.1

Функція	Приклад
Інгібітори протеолітичних ферментів	α_1 -антитрипсин (діє на широкий спектр протеаз різного походження)
Підтримка кислотно-лужної рівноваги	Усі білки – це зумовлено наявністю в них амфотерних властивостей через наявність у їхній структурі кислих і лужних амінокислот
Гемостаз	Про- та антикоагулянти

Загальний білок плазми. Причини зниження або підвищення концентрації загального білка у плазмі наведено у табл. 3.2. Коливання концентрації загального білка у плазмі визначаються змінами трьох чинників: швидкості синтезу білків, швидкості їхнього видалення, об'єму розподілу. На вміст білків у плазмі впливає положення тіла: протягом 30 хв після переходу із лежачого положення у вертикальне значення цього показника зростає на 10–20 %. Концентрація білків також може збільшитися протягом декількох хвилин після накладення джгута для венопункції.

Таблиця 3.2

Причини зміни концентрації загального білка у плазмі

Підвищення		Зниження	
- Гіпергаммаглобулінемія - парапротеїнемія	↑ Синтез білка	- Білкове голодування - порушення травлення і всмоктування - захворювання печінки - гуморальний імунодефіцит	↓ Синтез білка
Штучні причини	Гемоконцентрація, викликана стазом крові під час венопункції	Підвищення проникності стінок капілярів для білків	↑ Об'єм розподілу
Дегідратація (відносна гіперпротеїнемія)	↓ Об'єм розподілу	- Стани, пов'язані з втратою білків - катаболічні стани	↑ Екскреція/катаболізм

В обох зазначених випадках зміни концентрації загального білка викликані посиленням дифузії рідини із судин в інтерстиційний простір. Усе це слід враховувати при взятті крові для аналізу на визначення вмісту білка. Значні зміни концентрації загального білка пов'язані насамперед з коливаннями у вмісті альбуміну й імуноглобулінів, що превалюють за кількістю серед інших білків плазми. За винятком випадків внутрішньовенного введення крові або білкової фракції, швидке збільшення концентрації загального білка плазми завжди пов'язане зі зменшенням об'єму розподілу (ефект дегідратації). У свою чергу, швидке зниження концентрації білка зазвичай є наслідком збільшення об'єму плазми. Таким чином, за змінами концентрації загального білка у плазмі можна судити про ступінь гідратації організму хворого. Концентрація загального білка у плазмі може швидко знижуватися при збільшенні проникності капілярів, що призводить до виходу білків у інтерстиційний простір. Саме такі умови виникають у пацієнтів із септицемією або генералізованим запаленням.

Специфічні білки плазми. Метод електрофорезу в минулому широко застосовувався для напівкількісного аналізу білків сироватки крові, проте сьогодні, коли стали доступними специфічні методи визначення всіх найбільш важливих білків, його використовують практично тільки для встановлення вмісту парапротеїнів (моноклональних протеїнів, що виробляються В-клітинними пухлинами, зокрема мієломою).

Зазвичай для проведення електрофорезу використовують сироватку, оскільки фібриноген, що міститься у плазмі, дає смугу β_2 -зони, яка може внести помилку у визначення парапротеїну. Методом електрофорезу на ацетат-целюлозі або в гелі агарози білки поділяються на добре помітні смуги: альбуміни, α_1 - і α_2 -глобуліни, β -глобуліни та γ -глобуліни (табл. 3.3). Більшість білків плазми крові (зокрема, усі альбуміни, а також 75–80 % альфа- і бета-глобулінів) утворюються і секретуються печінкою.

А л ь б у м і н и . **Альбумін** робить головний внесок (приблизно 80 %) у формування онкотичного тиску плазми. *Онкотичним тиском* називають осмотичний тиск, обумовлений наявністю білків. Він відіграє важливу роль у розподілі позаклітинної рідини між судинами та інтерстиційним простором.

При *гіпоальбумінемії* знижений онкотичний тиск плазми порушує рівновагу між плазмою та інтерстиційною рідиною, результатом чого стає зниження зворотного надходження інтерстиційної рідини у кров на венолярному кінці капіляра. Клінічно накопичення інтерстиційної рідини проявляється у вигляді набряку. Відносне зменшення об'єму плазми призводить до зниження ниркового кровотоку, що індукує секрецію реніну, а отже, і альдостерону через стимуляцію утворення ангіотензину (*вторинний альдостеронізм*). У результаті відбувається затримка натрію, збільшується об'єм позаклітинної рідини, і розвивається набряк.

Таблиця 3.3

Основні білки плазми

Клас	Білок	Приблизна середня Концентрація в сироватці, г/л
Альбуміни	Альбумін	40
α_1 -глобуліни	α_1 -антитрипсин α_1 -глікопротеїн кислий Транскортин Ретинол-зв'язувальний білок Тироксин-зв'язувальний білок	2,9 1,0 0,03 г/л 0,04 г/л 0,02 г/л
α_2 -глобуліни	Гаптоглобін α_2 -макроглобулін Церулоплазмін	2,0 2,6 0,35
β -глобуліни	Трансферин Білкова частина (апопротеїн) ліпопротеїнів низької щільності Компоненти комплементу (C3)	3,0 1,0 1,0
γ -глобуліни	IgG IgA IgM IgD IgE	14,0 3,5 1,5 0,03 Сліди

Відомо багато можливих причин гіпоальбумінемії (табл. 3.4), комбінація яких у кожному конкретному випадку може виявитися вирішальною.

Гіперальбумінемія може бути викликана або штучною причиною (напр., венозним стазом при заборі крові), або надмірним вливанням розчину альбуміну, або дегідратацією (в останньому випадку гіперальбумінемія *відносна*). Синтез альбуміну зростає при деяких патологічних станах, проте це ніколи не призводить до гіперальбумінемії.

Вимірювання вмісту альбуміну в плазмі використовують для оцінки реакції організму хворого на лікувальне харчування або ж як тест на стан білок-синтетичної функції печінки. Оскільки період напівжиття альбуміну в плазмі досить великий, то його концентрація при гострих гепатитах зазвичай близька до норми. Для хронічних захворювань печінки характерні низькі концентрації, зумовлені як зниженням синтезу, так і збільшенням об'єму розподілу в результаті затримки рідини та утворення асцитів.

Таблиця 3.4

Причини гіпоальбумінемії

<i>Зниження синтезу:</i> • недостатність харчування • мальабсорбція • захворювання печінки
<i>Збільшення об'єму розподілу:</i> • надлишкова гідратація • підвищена проникність капілярів: • септицемія • гіпоксемія
<i>Збільшення екскреції (деградації):</i> • нефротичний синдром • ентеропатії, що призводять до втрати білків • опіки • геморагії <i>Катаболічні стани:</i> • важкий сепсис • лихоманка • травма • злоякісні новоутворення

Альбумін як транспортний білок володіє високою здатністю неспецифічно сполучатися з багатьма речовинами, зокрема, з тиреоїдними гормонами, кальцієм і жирними кислотами. Альбумін також зв'язує некон'югований (непрямий) білірубін, і гіпоальбумінемія збільшує ризик розвитку ядерної жовтяниці у новонароджених з некон'югованою гіпербілірубінемією. Подібний ефект дають саліцилати, здатні витіснити білірубін із комплексу з альбуміном.

Багато лікарських препаратів у кровоносному руслі зв'язуються з альбуміном, і тому зниження його концентрації може викликати серйозні фармакокінетичні наслідки, наприклад, збільшення фракції вільного лікарського препарату, і пов'язаного з цим ризику прояву токсичності.

Існують кілька молекулярних форм альбуміну. При *бісальбумінемії* різновид білка має дещо відмінну від нормального альбуміну електрофоретичну рухливість, що призводить до появи двох білкових смуг при електрофорезі. Клінічно такий стан не виявляється. *Анальбумінемія* – рідкісне спадкове захворювання, при якому концентрація альбуміну в плазмі становить 250 мг/л або менше. Особи з такими порушенням схильні до епізодичного виникнення помірних набряків без будь-яких інших клінічних симптомів.

α_1 -глобуліни. α_1 -антитрипсин є природним інгібітором протеаз. Він синтезується в печінці і має широку субстратну специфічність,

утворюючи комплекси з активними протеолітичними ферментами: трипсином, хімотрипсином, тромбіном, плазміном, лейкоцитарними та чужорідними протеїназами, інактивуючи їх. Успадковане порушення синтезу α_1 -антитрипсину може стати причиною розвитку емфіземи у людей віком 20–40 років, а також неонатального гепатиту, здатного приводити до цирозу. α_1 -антитрипсин належить до *білків гострої фази*, його концентрація підвищується при гострому запаленні або при загостренні хронічних захворювань.

α_2 - г л о б у л і н и . **Гаптоглобін** належить до α_2 -глобулінів. Його функцією є зв'язування вільного гемоглобіну, що вивільнюється у кров із еритроцитів під час гемолізу. Утворений комплекс гемоглобін–гаптоглобін видаляється клітинами ретикулоендотеліальної системи, що запобігає втраті заліза і водночас призводить до зниження концентрації гаптоглобіну. Отже, низьку концентрацію гаптоглобіну в плазмі можна використовувати як маркер інтенсивності внутрішньосудинного гемолізу. Окрім того, низький вміст гаптоглобіну також може бути викликаний зменшенням його синтезу, що виявляється при хронічних захворюваннях печінки, важкому сепсисі та метастатичній хворобі. Подібно до α_1 -антитрипсину гаптоглобін належить до *білків гострої фази*; його концентрація також збільшується при гіпоальбумінемії, зумовленій нефротичним синдромом.

α_2 -макроглобулін. Цей білок, подібно до α_1 -антитрипсину, є білком гострої фази і належить до інгібіторів протеаз, але має більш широкий спектр активності, він здатний інгібувати тілові, серинові, карбокси- та металопротеїнази, і тому залучається до регуляції процесів зсідання крові, реакцій поширення запалення, фібринолізу тощо.

Церулоплазмін є мідьвмісним білком, що функціонує як фероксидаза і скавенджер (прибиральник) супероксидного аніона. Окиснюючи Fe^{2+} до Fe^{3+} , церулоплазмін сприяє вбудовуванню цього іона в молекули трансферину і феритину, адже при руйнуванні гему вивільнюється Fe^{2+} , а згадані вище залізов'язувальні білки можуть приєднувати його тільки в окисненій Fe^{3+} -формі. Окрім того, церулоплазмін виступає транспортною формою міді, депо цього іона, а також залучається в метаболізм вітаміну С та катехоламінів (норадреналіну, адреналіну і дофаміну). Його синтез і концентрація у плазмі крові значно зменшуються при хворобі Вільсона, а при вагітності навпаки, концентрація підвищується (естроген-залежний ефект). Церулоплазмін також належить до *білків гострої фази*.

β - г л о б у л і н и . **Трансферин** є основним білком плазми, що переносить іони заліза. У нормі приблизно 30 % цього білка зв'язано із залізом, а при гемохроматозі вміст насиченого трансферину зростає до 100 %. Зазвичай вміст трансферину вимірюють для оцінки реакції пацієнта на надходження в організм додаткових поживних речовин.

У подальшому трансферин передає іони заліза на феритин, що слугує внутрішньоклітинним депо заліза (1 молекула феритину зв'язує понад 4000 іонів Fe^{3+}), у складі якого залізо відкладається в кістковому мозку, у печінці та селезінці. Вимірювання його концентрації у плазмі розглядається як найбільш зручний тест для визначення запасів заліза в організмі.

γ - г л о б у л і н и . Імуноглобуліни є групою білків плазми крові, що функціонують як антитіла, розпізнаючи і зв'язуючи чужорідні антигени. Це полегшує деструкцію антигенів елементами клітинної імунної системи. Оскільки кожна молекула імуноглобуліну специфічна відносно однієї антигенної детермінанти (або епітопу), то існує безліч різних імуноглобулінів. В основі всіх імуноглобулінів лежить подібна структура, що включає два ідентичні "важкі" поліпептидні ланцюги і два ідентичні "легкі" ланцюги, з'єднані дисульфідними містками (рис. 3.1).

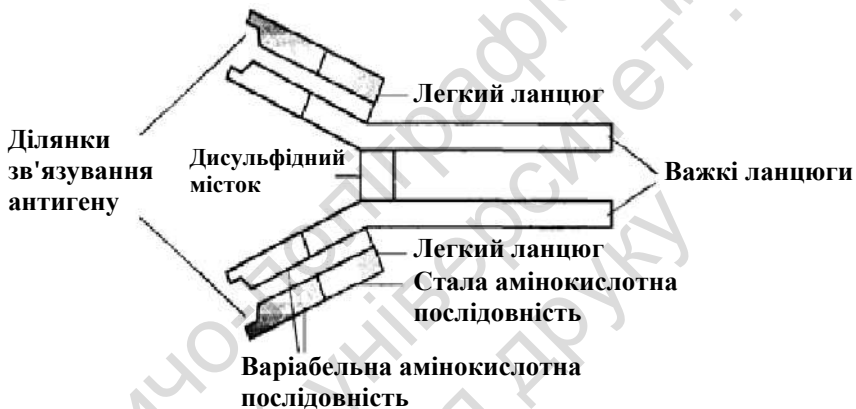


Рис. 3.1. Структура імуноглобулінів, яка у своїй основі подібна для всіх імуноглобулінів. IgM представлено пентамером основної структури, а IgA секретується як димер

Важкі ланцюги можуть бути п'яти типів (γ , α , μ , δ , ϵ), легкі – двох типів (κ , λ). Саме тип важкого ланцюга, що входить до складу молекули, визначає клас імуноглобуліну (табл. 3.5). N-термінальна амінокислотна послідовність важких і легких ланцюгів у молекулах імуноглобулінів специфічна і відповідальна за впізнавання антигену (ділянка зв'язування антигену). Амінокислотна послідовність решти ланцюга варіюється незначно в імуноглобулінах одного класу. Цей постійний фрагмент молекули бере участь в активації комплементу і взаємодії з клітинними елементами імунної системи. Основні характеристики і функції імуноглобулінів наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Характеристики імуноглобулінів

Клас	Важкий ланцюг	Середня концентрація в плазмі, г/л	М.м., кДа	Функція
IgG	γ	14,0	146	Основні антитіла вторинної імунної відповіді, секретуються у вигляді димеру (385 000 Д)
IgA	α	3,5	160	Основні антитіла в серозно-слизових секретах (напр., слина, бронхіальний слиз)
IgM	μ	1,5	970	Пентамери, містяться в судинному просторі. Основні антитіла первинної імунної відповіді
IgD	δ	0,03	184	Представлені на поверхні В-лімфоцитів, беруть участь у розпізнаванні антигену
IgE	ϵ	Сліди	188	Представлені на поверхні тучних клітин і базофілів. Можлива роль в імунному захисті від гельмінтів і реакціях гіперчутливості негайного типу

Примітка. Імуноглобуліни кожного класу містять або κ -, або λ -легкий ланцюг. У IgA і IgG незначні варіації у структурі постійних фрагментів важких ланцюгів дають початок різних підкласів.

При електрофорезі імуноглобуліни здебільшого поводять себе як γ -глобуліни, хоча IgA та IgM можуть рухатися з β - або α_2 -глобулінами. Оскільки концентрація IgG у нормальній плазмі істотно перевищує вміст інших імуноглобулінів, то смуга γ -глобулінів, що формується при електрофорезі нормальної сироватки, значною мірою представлена IgG. Зміни концентрації імуноглобулінів у плазмі можуть мати як фізіологічний, так і патологічний характер.

Гіпогаммаглобулінемія. Фізіологічні причини. При народженні концентрації IgA та IgM виявляються низькими, потім постійно зростають, хоча вміст IgA може не досягати рівня, відповідного нормальній концентрації у дорослих, до кінця перших десяти років життя. IgG переносяться через плаценту протягом останнього триместру вагітності, тому їхня концентрація у новонароджених досить висока (за винятком недоношених дітей). Потім концентрація IgG знижується, оскільки материнські імуноглобуліни виводяться з організму, після чого знову зростає внаслідок повільного заміщення власними IgG новонаро-

дженого. Однією із причин сприйнятливості новонароджених (особливо недоношених) до інфекції є фізіологічна гіпогаммаглобулінемія.

Патологічні причини. Відомі різні спадкові порушення синтезу імуноглобулінів, починаючи від важкої, зчепленої з Х-хромосою гаммаглобулінемії (*хвороба Брутона*), при якій повна відсутність імуноглобулінів викликає розвиток у дітей рецидивуючих бактеріальних інфекцій, до більш легкої форми – *дисгаммаглобулінемії*, при якій повні або часткові порушення зачіпають тільки один або два класи імуноглобулінів. Найбільшого поширення має недостатність IgA, яка трапляється в одного із 400 дітей.

Гіпогаммаглобулінемія може бути набутою. Часто вона виникає при злоякісних захворюваннях крові, таких як хронічний лімфатичний лейкоз, множинна мієлома і хвороба Ходжкіна. Гіпогаммаглобулінемія може проявитися як ускладнення при застосуванні цитостатичних препаратів або при станах, що супроводжуються значними втратами білка, наприклад, при нефротичному синдромі.

При постановці діагнозу гіпогаммаглобулінемії важливе визначення концентрацій імуноглобулінів специфічного класу. Як було зазначено, електрофорез не відповідає цій меті, оскільки нормальні концентрації імуноглобулінів, окрім IgG, досить низькі, і будь-яке зниження піку γ -глобулінів виявляється занадто малим, щоб бути вимірним. За наявності блідої смуги γ -глобулінів може бути зроблений висновок про недостатність IgG, але при цьому можливі супутні дефіцити інших імуноглобулінів будуть втрачені.

Гіпергаммаглобулінемія. *Фізіологічні причини.* Підвищені концентрації імуноглобулінів виявляються як при гострих, так і при хронічних інфекційних захворюваннях. Вагому допомогу в постановці діагнозу багатьох інфекційних захворювань дають виявлення і вимірювання імуноглобулінів до специфічних антигенів (напр., до поверхневого антигену гепатиту В).

Патологічні причини. Збільшення концентрацій імуноглобулінів у плазмі зазвичай виявляється при аутоімунних захворюваннях, наприклад, при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку та хронічних хворобах печінки, деякі з яких мають аутоімунну природу. Визначення специфічних антигін має велике значення для діагностики аутоімунних захворювань. Багато різних імуноглобулінів продукується при цих станах, що призводить до дифузного (поліклонального) збільшення електрофоретичної смуги γ -глобулінів. Іноді можна виявити дискретні (олігоклональні) смуги.

Парапротеїни. Парапротеїн – це імуноглобулін, який виробляється одним клоном В-лімфоцитів, найчастіше плазматичними клітинами. Оскільки всі молекули ідентичні, то при електрофорезі сироватки парапротеїн дає дискретну смугу зазвичай у зоні γ -глобулінів. Смуга може зміщуватися,

особливо, якщо білок є IgA або IgM, або утворює комплекс з іншим білком плазми. В окремих випадках може бути більше однієї електрофоретичної смуги, що пов'язано або з димеризацією, властивою, зокрема, IgA-парапротеїну або з наявністю комплексів чи фрагментів парапротеїнів.

Якщо електрофорезу підлягає плазма, то утворення смуги, відповідної фібриногену, може замаскувати парапротеїн. Навіть при електрофорезі сироватки парапротеїн може бути втрачений, якщо (як іноді трапляється) він точно збігатиметься з нормальною смугою, наприклад, α_2 -глобуліну.

Парапротеїни (в основному IgG або IgA) найчастіше з'являються при множинній мієломі (дисемінованій проліферації малігнізованих плазматичних клітин), солітарній плазмоцитомі або макроглобулінемії Вальденстрема (IgM). Секреція парапротеїну (зазвичай IgM) виявляється значно рідше і меншою мірою при хронічному лімфатичному лейкозі та В-клітинних лімфомах.

Для виявлення парапротеїнів важливе значення має електрофорез сироваткових білків, але необхідно також досліджувати сечу. Приблизно в 20 % випадків мієломи пухлинні клітини синтезують тільки легкі ланцюги імуноглобулінів. Через низьку молекулярну масу вони швидко видаляються із кровотоку і не можуть бути виявлені в сироватці. Однак їх можна визначити в сечі; легкі ланцюги імуноглобуліну, які виявляються в сечі, відомі як **білок Бенс-Джонса** і зустрічаються в 75 % усіх випадків мієломи. Відомі також доброякісні парапротеїни, не пов'язані зі злоякісними новоутвореннями. Імовірність доброякісної парапротеїнемії підвищується з віком і сягає 3 % у людей старше 70 років.

Незважаючи на те, що доброякісні парапротеїни з'являються досить часто, особливо у літніх людей, діагноз злоякісного захворювання слід виключати тільки на підставі ретельного обстеження (табл. 3.6). Оскільки абсолютного критерію доброякісної парапротеїнемії не існує, то діагноз ставиться методом виключення.

Таблиця 3.6

Діагностичні критерії доброякісної парапротеїнемії

- Відсутність клінічних симптомів мієломи або пов'язаних з нею порушень
- Відсутність пригнічення нормальних імуноглобулінів
- Відсутність літичного ураження кісток на рентгенограмах
- Стан кісткового мозку в нормі
- Концентрація парапротеїнів < 10 г/л
- Відсутність протеїнурії Бенс-Джонса
- Відсутність збільшення концентрації парапротеїну з віком
- Відсутність ознак злоякісного росту при динамічному обстеженні (щонайменше, протягом трьох років)

Наявність парапротейну викликає підвищену адгезію еритроцитів один до одного (утворення "монетних" стовпчиків), що може стати причиною більш інтенсивного забарвлення мазка крові. Унаслідок заміщення води плазми білком у пацієнтів з парапротейнемією може спостерігатися гіпонатріємія ("псевдогіпонатріємія"). Результати лабораторного обстеження пацієнтів із мієломою наведено в табл. 3.7. Зауважимо, що біохімічні відхилення можуть бути відсутніми на момент постановки діагнозу захворювання і розвинутися згодом, у зв'язку з чим виникає необхідність періодичного контролю за можливими ускладненнями.

Таблиця 3.7

Результати лабораторного обстеження при множинній мієломі

• Біохімічні:	
<i>Сироватка:</i>	
–	парапротейн
–	нормальні імуноглобуліни
–	сечовина
–	креатинін
–	β_2 -мікроглобулін
–	кальцій
–	урати
–	лужна фосфатаза в нормі
<i>Сеча:</i>	
–	білок Бенс-Джонса
• Гематологічні:	
–	швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)
–	анемія (зазвичай нормохромна і нормоцитарна)
–	формування "монетних" стовпчиків

Хорошим прогностичним показником при мієломі є концентрація β_2 -мікроглобуліну в сироватці, яка, імовірно, відображає функціональну активність як нирок, так і пухлини. Висока концентрація (> 6 мкг/мл) передбачає несприятливий прогноз, так само, як і анемія, ниркова недостатність, гіперкальціємія, гіпоальбумінемія та об'єм пухлини, який визначається за кількістю парапротейну (напр., IgG > 70 г/л, IgA > 50 г/л, білок Бенс-Джонса > 12 г/24 год). Кількість парапротейну використовується також як маркер пухлини.

Макроглобулінемія Вальденстрема також є В-клітинною пухлиною. Парапротейном є IgM, а характерною ознакою – синдром підвищеної в'язкості, що викликає "сладж" еритроцитів у капілярах і сприяє утворенню тромбів. Дане захворювання порівняно з мієломою зустрічається набагато рідше.

Ще більш рідкісною є хвороба Франкліна, при якій парапратеїн представлений тільки важкими ланцюгами імуноглобуліну, зазвичай α -ланцюгами, рідше γ - і μ -ланцюгами. Для пацієнтів з хворобою α -ланцюгів характерна мальабсорбція, пов'язана з інфільтрацією кишечника пухлинними клітинами.

Деякі парапратеїни осідають із розчину при охолодженні до 4°C і знову розчиняються при нагріванні. Ці білки називаються *кріоглобулінами* і пов'язані з синдромом Рейно, хоча у більшості пацієнтів із цим захворюванням кріоглобулінемія не виявляється. Остання може виникати при інших захворюваннях, коли відбувається порушення продукції імуноглобулінів, наприклад, при системному червоному вовчаку.

Білки гострої фази і гострофазова реакція. Терміном **гострофазова реакція** позначають комплекс фізіологічних змін в організмі, що відбуваються в результаті травми, опіків, запалення та інших подібних за своєю природою впливів. Їх об'єднують зміни гемодинаміки, підвищення активності коагуляційної та фібринолітичної систем, лейкоцитоз, зміна концентрації багатьох білків плазми і системні ефекти, зокрема, пірексію (підвищення температури тіла). Медіаторами гострофазової реакції є цитокіни, фактор некрозу пухлини і вазоактивні речовини.

У плазмі крові при виникненні вищезазначених гострих станів, а також при загостренні хронічних патологій, підвищується концентрація С-реактивного білка, інгібіторів протеаз, церулоплазміну, α_1 -кислого глікопротеїну, фібриногену і гаптоглобіну (т. зв. **позитивні білки гострої фази**). Це відбувається в результаті посилення їхнього синтезу, що стимулюється переважно інтерлейкіном-6 (ІЛ-6) та іншими цитокінами. Одночасно знижується концентрація альбуміну, преальбуміну і трансферину (вони належать до **негативних білків гострої фази**) унаслідок підвищення судинної проникності під дією простагландинів, гістаміну та інших сполук.

С-реактивний білок отримав таку назву через свою здатність зв'язуватися з полісахаридом (фракція С), що входить до складу клітинної мембрани пневмококів. Імовірно, його основна функція – захист організму від бактерій і чужорідних речовин. При гострофазовій реакції його концентрація може зростати в 30 разів порівняно з нормальною – 5 мг/л, його вважають достовірним маркером реакції та використовують для контролю стану пацієнтів при таких запальних захворюваннях, як ревматоїдний артрит або хвороба Крона. Вимірювання концентрації С-реактивного білка – більш чутливий і специфічний спосіб виявлення і моніторингу гострої фази запального процесу, ніж швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) або в'язкості плазми. Концентрація цього білка починає зростати приблизно через 8 год після виникнення гострофазової реакції і досягає максимуму через 48 год, після чого поступово зменшується. Концентрації

α_1 -глікопротеїну і фібриногену збільшуються і зменшуються повільніше: вони максимальні через 70 і 90 год, відповідно.

У цілому дія позитивних білків гострої фази спрямована на збільшення опору організму до патологічного стану, що спровокував їхнє утворення, деякі з них (**гаптоглобін, церулоплазмін**) *запобігають виникненню дефіциту заліза*, що можливо при гемолітичних процесах, типових для гострофазової реакції; інші є *інгібіторами протеаз* широкого спектра дії, здатними інактивувати протеолітичні ферменти ендо- та екзогенного походження (**α_1 -антитрипсин, α_1 -антихімотрипсин, α_2 -макроглобулін**); інші є важливими *імуномодуляторами*. До останньої групи поряд з розглянутим вище С-реактивним білком належать **білки системи комплементу, орозомукоїд** (α_1 -глобулін, що має імуномодулюючу дію на різні ланки імунної відповіді) та **інтерферони**, що синтезуються в клітинах у відповідь на вірусну інфекцію та здатні пригнічувати розмноження вірусів у сусідніх, неінфікованих клітинах. Цікавим є білок **кріоглобулін** – парапайтеїн (див. вище), що з'являється у крові в ряді захворювань (мієлома, ревматизм, нефроз, цироз печінки) і за температури, що нижче 37 °С, випадає в осад, закупорюючи невеликі кровоносні судини і сприяючи появі висипів на шкірі.

3.1.2. Ферменти плазми крові

Вимірювання ферментативної активності відіграє важливу роль у діагностиці та лікуванні цілого ряду захворювань. Більшість ферментів, активність яких визначається у плазмі, внутрішньоклітинні і вивільнюються у кров при пошкодженні клітинних мембран (т. зв. *індикаторні ферменти*), але багато ферментів, наприклад, ренін, фактори згортання і комплементу, активно секретуються в кров, де і виконують свою фізіологічну функцію (*секреторні ферменти*).

Наявність невеликої кількості внутрішньоклітинних ферментів у крові є результатом нормального клітинного оновлення. При пошкодженні клітин вивільнюється велика кількість ферментів, і їхньої концентрації, а отже, і активності в крові зростають. Однак підвищення активності не завжди свідчить про пошкодження тканини. Можливі й інші причини:

- посилене оновлення клітин;
- клітинна проліферація (напр., неоплазія);
- посилений синтез ферментів (індукція ферментів);
- обструкція при секретії;
- знижений кліренс.

Ферментний аналіз зазвичай заснований на вимірюванні каталітичної активності ферменту, а не концентрації самого ферментного білка.

Оскільки кожна молекула ферменту може каталізувати реакцію багатьох молекул субстрату, то вимірювання активності має дуже високу чутливість. Важливе значення для відтворюваності і точності результатів мають стандартизація та оптимізація умов тестування.

Одиниця ферментативної активності була введена в 1973 р. й одержала назву *катал* (кат); 1 кат відповідає кількості ферменту, що здійснює за 1 с перетворення 1 моля субстрату. Оскільки 1 кат дорівнює активності приблизно 1 кг чистого ферменту, то частіше активність ферменту виражають у мілі- або мікрокаталах.

Міжнародна одиниця (МО) ферментативної активності пов'язана з каталом такими рівностями:

$$\begin{aligned} 1 \text{ кат} &= 1 \text{ моль субстрату} \cdot \text{с}^{-1} = 60 \text{ моль} \cdot \text{хв}^{-1} = \\ &= 60 \cdot 10^6 \text{ мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} = 6 \cdot 10^7 \text{ МО}, \\ 1 \text{ МО} &= 1 \text{ мкмоль} \cdot \text{хв}^{-1} = 1/60 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1} = \\ &= 1/60 \text{ мккат} = 16,67 \text{ нкат}. \end{aligned}$$

У багатьох підручниках активність ферментів виражають у *мікромолях субстрату*, що перетворюються на продукт протягом 1 хв за певних умов. *Стандартною*, або *міжнародною одиницею* активності ферментів (МО, або U, або од.) є кількість ферменту, яка каталізує утворення 1 мкмоль продукту за 1 хв. *Питома активність* ферментативного препарату виражається в одиницях активності ферменту на 1 мг білка. Питома активність характеризує чистоту препарату:

$$\begin{aligned} \text{Кількість обертів} &= \frac{\text{кількість молей перетвореного субстрату}}{\text{хвилина}}; \\ \text{МО} &= \frac{\text{кількість ферменту, що каталізує перетворення 1 мкмоль субстрату}}{\text{хвилина}}; \\ \text{Питома активність} &= \frac{\text{кількість каталів}}{\text{кількість активного білка, кг}}; \\ \text{Молярна активність} &= \frac{\text{кількість каталів}}{\text{кількість молей ферменту}}. \end{aligned}$$

Для зручності в біохімічних і клінічних дослідженнях активності різних ферментів крові часто виражають у різних одиницях, наприклад:

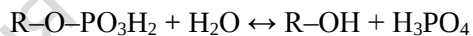
- α -амілаза – г/(год×л);
- АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ХЕ, КФК, лужна фосфатаза – ммоль/(год×л);
- трипсин – мкмоль/(год×мл).

Відносний діапазон нормальних значень активності ферментів плазми залежить від умов аналізу, наприклад, температури, і на нього можуть впливати фізіологічні чинники. Тому при оцінці результатів важ-

ливо знати як відносний діапазон значень, прийнятий у даній лабораторії, так і фізіологічні умови, при яких вони отримані. Основним недоліком використання ферментів у діагностиці пошкодження тканин є відсутність специфічності щодо конкретної тканини або типу клітин. Багато ферментів наявні в різних тканинах, і підвищення ферментної активності в плазмі може бути наслідком пошкодження будь-якої із цих тканин. Цю проблему можна частково вирішити двома шляхами. *По-перше*, різні тканини можуть містити (і тому вивільнювати при пошкодженні) не один, а кілька ферментів у різних співвідношеннях. Наприклад, аланін- і аспартаттрансамінзи наявні в кардіоміоцитах і гепатоцитах, але відносний вміст аланінтрансамінзи вищий у печінці. *По-друге*, деякі ферменти існують у різних формах у вигляді так званих *ізоферментів* (хоча насправді термін "ізофермент" доцільніше використовувати тільки відносно генетично детермінованих ізоформ). Індивідуальні ізоформи часто є характеристикою певної тканини і, хоча можуть мати подібну каталітичну активність, часто відрізняються за якоюсь властивістю, яку можна виміряти, наприклад, за термостабільністю або чутливістю до інгібіторів.

Після одиничного пошкодження тканини активність внутрішньоклітинних ферментів у плазмі зростає в міру їхнього вивільнення із пошкоджених клітин, а потім знижується в результаті їхнього кліренсу. Тому важливо враховувати час взяття проби після пошкодження: якщо кров береться занадто рано, то для потрапляння ферменту в кровообіг часу може виявитися недостатньо; при занадто пізньому заборі крові фермент може бути вже повністю виведений. Як і у випадку будь-яких інших методів діагностики, дані, отримані при вимірюванні активності ферментів у плазмі, слід завжди оцінювати у світлі клінічної та іншої наявної інформації і пам'ятати про їхнє обмеження. У табл. 3.8–3.11 наведено типові діапазони активностей ферментів у плазмі при різних станах. Зазвичай більш високі (або низькі) активності можуть виявлятися у більш (або менш) важких випадках.

Ферменти, що мають діагностичне значення. **Фосфатази** – ферменти, що каталізують гідроліз складноєфірних зв'язків у моноєфірах фосфорної кислоти та органічних сполук:



Залежно від рН, за якого діє фермент, виділяють лужну та кислотну фосфатази.

Лужна фосфатаза (ЛФ; опт. рН 8,6–10,1) наявна у високих концентраціях у печінці, кістках (остеобласти), у плаценті та кишкового епітелії. Кожна із цих тканин містить специфічні ізоферменти ЛФ. Узагальнені дані щодо причин підвищення активності ЛФ у плазмі наведено в табл. 3.8. Патологічне підвищення активності ЛФ зазвичай

спостерігається при холестатичній хворобі печінки та захворюваннях кісток, при яких підвищується активність остеобластів, таких як хвороба Педжета і остеомаліяція.

Таблиця 3.8

Причини підвищення активності лужної фосфатази плазми

• **Фізіологічні:**

- Вагітність (останній триместр)
- Дитячий вік

• **Патологічні:**

Часто перевищення верхньої межі норми в понад 5 разів:

- Хвороба Педжета
- Остеомаліяція та рахіт
- Холестаз (внутрішньо- і позапечінковий)
- Цироз

Зазвичай перевищення верхньої межі норми менш ніж у 5 разів:

- Пухлини кістки (первинні і вторинні)
- Ниркова остеодистрофія
- Первинний гіперпаратиреоз із залученням кістки
- Загоєння переломів
- Остеомієліт
- Об'ємні ураження печінки (пухлина, абсцес)
- Інфільтративне захворювання печінки
- Гепатит
- Запальне захворювання шлунка

Фізіологічне збільшення активності спостерігається при вагітності (за рахунок плацентарної ізоформи ферменту), у дитячому віці, коли відбувається ріст кісток (за рахунок кісткового ізоферменту). Лужнофосфатазна активність плазми висока при народженні, але потім швидко знижується, залишаючись при цьому в 2-3 рази вищою за нормальний рівень у дорослих. Надалі – в підлітковому віці – значення цього показника підвищується знову перед остаточним зниженням до рівня дорослої людини внаслідок припинення росту кісток (рис. 3.2).

Визначення лужнофосфатазної активності у плазмі має велике значення в педіатрії, оскільки гіперфосфатаземія є одним із найважливіших показників змін хімічного складу крові при рахіті. Активність ЛФ плазми умовно здорових людей похилого віку злегка перевищує норму. Це можна пояснити високою частотою розвитку легкої субклінічної форми хвороби Педжета у літніх. Лужнофосфатазна активність, що перевищує верхню межу норми в 10 разів, може спостерігатися при важкому перебігу хвороби Педжета, при рахіті, остеомаліяції та холестатич-

ній хворобі печінки (табл. 3.8). Водночас активність ЛФ не збільшується при неускладненому остеопорозі, якщо тільки цей стан не ускладнюється колапсом або переломом кістки.

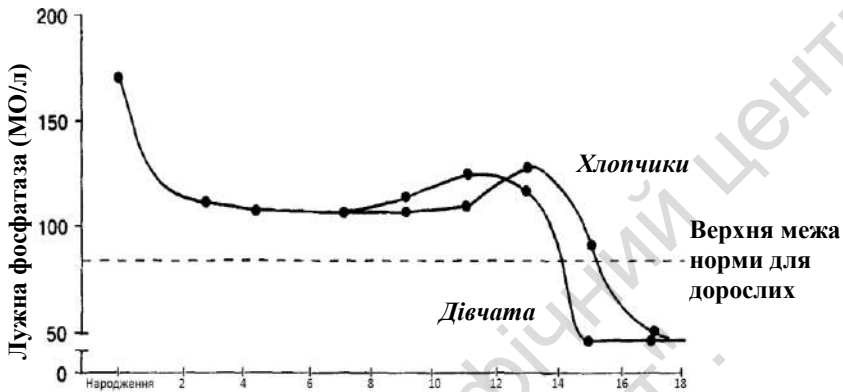


Рис. 3.2. Залежність лужнофосфатазної активності сироватки крові від віку дитини. Вказані середні значення; піки між 10 і 16 роками відповідають прискореному зростанню в період дозрівання і можуть у понад 3 рази перевищувати верхню межу норми для дорослих

Різке зростання активності ЛФ виявляють при захворюваннях, що супроводжуються жовтяницею; меншою мірою ЛФ підвищується при гепатиті та цирозі печінки. Збільшення активності ферменту у плазмі крові при хворобах печінки та жовчних шляхів зумовлене вивільненням лужної фосфатази з uszkodжених печінкових клітин та (або) із затримкою її екскреції із жовчю (*екскреторний фермент*), унаслідок чого фермент знову надходить у кровотік.

Лужнофосфатазна активність плазми зазвичай підвищується при злоякісних захворюваннях із локалізацією первинної пухлини або метастазів у кістках чи в печінці. Описано також ряд пухлиноспецифічних форм ЛФ, які секретуються самими пухлинними клітинами. Найбільш відомий із них — *ізофермент Регана*, який за термостабільністю подібний до плацентарної ЛФ і виявляється у деяких пацієнтів із бронхіальною карциномою.

Водночас нерідко виявляється підвищення лужнофосфатазної активності за відсутності будь-яких клінічних проявів захворювань кістки або печінки та інших біохімічних відхилень. Для встановлення причини такого підвищення слід спробувати виявити тканину, пошкодження якої призвело до виділення у кров ферменту. Це можна зробити, вимірюючи тканиннотипові ізоферменти ЛФ, наприклад, за допомогою електрофорезу та диференційної теплової інактивації. Більш проста, але менш надійна альтернатива полягає у визначенні активності γ -глутаміл-

трансферази у плазмі – ферменту, що міститься в печінці, але не в кістках. Його підвищена активність у плазмі часто (але не завжди) збігається з надлишком печінкової ЛФ у плазмі.

Амінотрансферази (трансамінази). Два типи амінотрансфераз використовуються у діагностичній ензимології. Це **аспартатамінотрансфераза** (АсАТ, відома також як *аспартаттрансаміназа*, або *глутамат:оксалоацетаттрансаміназа*) та **аланінамінотрансфераза** (АлАТ, або *аланінтрансаміназа*, або *глутамат:піруваттрансаміназа*). Ці ферменти беруть участь у реакціях переамінування між вихідною амінокислотою (аспартатом у випадку АсАТ та аланіном у випадку АлАТ) і кетокислотою α -кетоглутаратом, у результаті чого утворюється нова кетокислота (оксалоацетат при дії АсАТ і піруват при дії АлАТ) та глутамінова кислота (рис. 3.3). Як кофермент амінотрансферази потребують піридоксальфосфату – похідного вітаміну В₆.

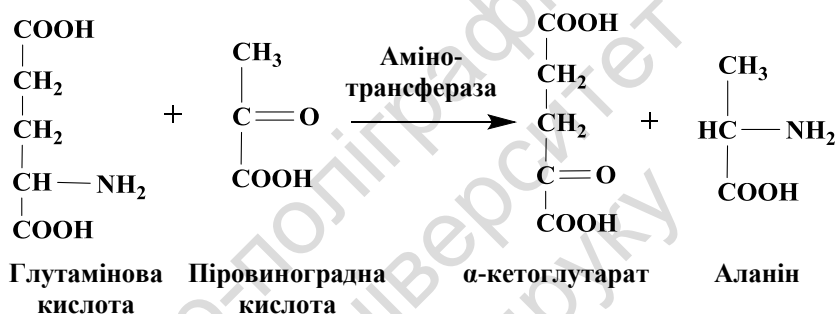


Рис. 3.3. Схема реакції за участю аланінтрансамінази; у випадку аспартаттрансамінази в реакцію замість аланіну вступає аспартат, у результаті замість піровиноградної кислоти утворюється інша кетокислота – оксалоацетат

Обидва ферменти дуже поширені в різних тканинах, причому концентрація АсАТ нижча у всіх тканинах за винятком печінки, де обидва ферменти наявні приблизно в рівних кількостях, і серцевого м'язу. Причини підвищення активності АсАТ у плазмі наведено в табл. 3.9. Зазвичай при гепатитах максимальний рівень перевищує верхню межу норми в 10–20 разів. Цей пік може припадати на продромальну стадію перед тим, як у пацієнта розвинеться жовтяниця, або на момент її появи. Активності АсАТ, що перевищують норму в 2 рази, іноді спостерігаються у пацієнтів без клінічних симптомів пошкодження тканин. Як причину підвищення активності АсАТ у таких випадках слід підозрювати зловживання алкоголем. У даного ферменту відсутні тканинноспецифічні ізоформи і, якщо немає інших біохімічних відхилень і ніяких очевидних причин такого підвищення, найрозумнішим буде повторити аналіз через

один або два тижні. Підвищення активності АсАТ у плазмі також є чутливим індикатором відторгнення трансплантата при пересадці печінки.

Таблиця 3.9

Причини підвищення активності аспартатамінотрансферази плазми

Перевищення верхньої межі норми у понад 10 разів:

- гострий гепатит і некроз печінки
- важкий синдром стискання
- важка гіпоксія тканин

(значення активності іноді можуть перевищувати верхню межу норми у понад 100 разів).

Перевищення верхньої межі норми в 5-10 разів:

- інфаркт міокарда
- після хірургічного втручання або травми
- захворювання скелетних м'язів
- холестаз
- хронічний гепатит

Перевищення верхньої межі норми менш ніж у 5 разів:

- фізіологічний стан (у новонароджених)
- інші хвороби печінки
- панкреатит
- гемоліз (*in vivo* та *in vitro*)

Примітка. Аланінамінотрансферазна активність плазми підвищується приблизно в тому ж ступені при захворюваннях печінки, але меншою мірою (або залишається в межах норми) при інших патологічних станах.

При інфаркті міокарда активність АсАТ плазми крові починає підвищуватися приблизно через 12 год після інфаркту, досягаючи піку з 10-кратним перевищенням верхньої межі норми через 24–36 год і потім знижуючись протягом двох-трьох днів, що свідчить про відсутність подальшого пошкодження серцевого м'яза. За більшості захворювань, що супроводжуються підвищенням активності АсАТ, спостерігається одночасне, хоча і менш виражене, зростання активності АлАТ. Однак при гепатиті активність АлАТ у плазмі може перевищувати активність АсАТ.

На практиці інколи користуються так званим коефіцієнтом де Рітиса, який розраховують за співвідношенням активності АсАТ до АлАТ. У нормі цей показник становить 1,2–1,4; при гострому гепатиті неалкогольної природи, ушкодженнях печінки лікарськими препаратами, при некрозі печінки, наявності метастазів у цьому органі і, особливо, при цирозі печінки активність АлАТ перевищує АсАТ, і коефіцієнт де Рітиса стає нижчим від норми, тоді як при алкогольному гепатиті або при хворобах серцевого м'язу виразніше зростає АсАТ, і значення коефіцієнта будуть вищими.

Водночас, активності трансаміназ як біохімічні маркери мають дуже низьку специфічність, адже їхнє значення в різному ступені змінюються не лише при хворобі печінки та серцево-судинної системи, але й при захворюваннях видільної системи, підшлункової залози, травного тракту тощо. Тому успішне використання цих показників передбачає одночасне вимірювання й інших діагностично важливих індикаторів, а також врахування не лише ступеня найбільшого підвищення їхніх плазмових активностей, але і часу появи максимальної та початкової гіперферментемії, тривалість гіперферментемії та час нормалізації значень показника. Наприклад, при використанні рівнів активностей АлАТ та АсАТ для діагностики цитолітичних явищ у печінці паралельно доцільно визначити активність органоспецифічних для цього органу таких ферментів, як аргіназа чи сорбітолдегідрогеназа. А при застосуванні АсАТ-активності як маркера інфаркту міокарда брати до уваги початок зростання (6–12 год після нападу), пік (30 год) і час настання нормалізації (через 2–6 днів після нападу), а також визначати загальну креатинкіназну активність та активність лактатдегідрогенази (ЛДГ-1).

γ -г л у т а м і л т р а н с ф е р а з а (Г Г Т) каталізує перенос γ -глутамільного залишку з γ -глутаміл-пептиду на акцепторний пептид чи L-амінокислоту (рис. 3.4). γ -глутамілтрансфераза міститься у високих концентраціях у печінці, нирках і підшлунковій залозі. Її активність у плазмі є чутливим індикатором захворювань гепатобіліарної системи: при обструкції жовчних шляхів збільшення активності ГГТ у плазмі може передувати зростанню активності ЛФ (табл. 3.10).

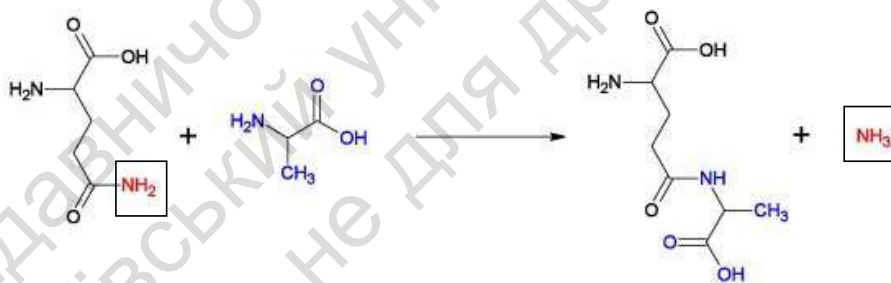


Рис. 3.4. γ -глутамілтрансферазна реакція
(на прикладі акцептора аланіну)

Активність ГГТ у плазмі підвищується за відсутності захворювань печінки у пацієнтів, які приймають антиконвульсанти, фенітоїн і фенобарбітон. Подібний ефект може викликати рифампіцин при лікуванні ним туберкульозу, що є наслідком індукції ферменту, коли збільшення активності ГГТ у плазмі відбувається не через ушкодження клітин, а в результаті посилення внутрішньоклітинного синтезу ферменту та ви-

вільнення його в підвищеній кількості у циркуляцію під час нормального метаболізму клітин.

Таблиця 3.10

**Деякі причини підвищення
активності γ-глутамілтрансферази плазми**

Перевищення верхньої межі норми у понад 10 разів:

- холестаз
- алкогольне ураження печінки

Перевищення верхньої межі норми в 5-10 разів:

- гепатит (гострий і хронічний)
- цироз (без холестазу)
- інші захворювання печінки
- панкреатит

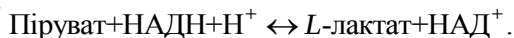
Перевищення верхньої межі норми менш ніж у 5 разів:

- зловживання алкоголем
- ліки, що викликають індукцію ферменту
- застійна серцева недостатність

Примітка. Збільшення, що перевищує верхню межу норми менш ніж у 5 разів, спостерігається при багатьох станах і, імовірно, відображає вторинний вплив на печінку. Зазвичай не спостерігається збільшення активності ферменту при об'ємних ураженнях печінки за умови, що функція печінки залишається в межах норми.

Активність ГГТ у плазмі зазвичай дуже висока у пацієнтів з алкогольним ураженням печінки, але цей показник у хворих на алкоголізм може зростати і за відсутності інших явних ознак ураження печінки, унаслідок індукції ферменту. До 70 % таких людей можуть мати підвищену активність ферменту, але слід враховувати, що: *по-перше*, аналогічне підвищення може спостерігатися і при інших патологіях; *по-друге*, значна частина тих, хто зловживає алкоголем, має нормальну активність ферменту в плазмі. Активність ГГТ може залишатися підвищеною в плазмі протягом 3-4 тижнів утримання від алкоголю навіть за відсутності ураження печінки.

Л а к т а т д е г і д р о г е н а з а (Л Д Г) – гліколітичний фермент, що каталізує обернене перетворення лактату на піруват і для своєї роботи потребує похідного нікотинової кислоти (вітамін РР) – НАД⁺:



Цей фермент існує у формі тетраметра, до складу якого входять субодиниці двох типів – Н (від англ. *heart* – серце) і М (від англ. *muscle* – м'язи), які можуть з'єднуватися в різних співвідношеннях, утворюючи

п'ять ізоферментів ЛДГ, які відрізняються між собою рядом властивостей і тканинною локалізацією:

- ЛДГ1 (Н4) та ЛДГ2 (НЗМ) характерні для серцевого м'язу;
- ЛДГ3 (Н2М2) наявний у легенях, селезінці та в лімфовузлах;
- ЛДГ4 (НМЗ) та ЛДГ5 (М4) поширені у клітинах печінки та в скелетних м'язах.

У нормі в плазмі крові відсоткове співвідношення між цими ізоформами таке: ЛДГ1 – 31 %, ЛДГ2 – 40 %, ЛДГ3 – 17 %, ЛДГ4 – 8 %, ЛДГ5 – 4 %.

Визначення загальної ЛДГ-активності плазми крові є малоспецифічним аналізом, оскільки підвищення значення цього показника спостерігається при широкому спектрі таких патологічних станів, як: гострі ураження печінки, скелетних м'язів і нирок, а також мегалобластні та гемолітичні анемії. При онкологічних розладах існує кореляція між активністю цього ферменту і об'ємом пухлини (адже пухлинні клітини утилізують глюкозу переважно шляхом анаеробного гліколізу), і тому послідовні вимірювання можуть бути корисними для контролю ефективності лікування. У пацієнтів з лімфомою висока активність ЛДГ у плазмі є ознакою поганого прогнозу.

Визначення активності ізоферментів ЛДГ може бути результативним при підозрі на інфаркт міокарда та в діагностиці гемолітичного кризу при серпоподібно-клітинній анемії. Як у серцевому м'язі, так і в еритроцитах, ЛДГ представлена головним чином ферментом ЛДГ1. Останній порівняно з іншими ізоферментами характеризується набагато вищою каталітичною активністю щодо α -гідроксибутирату, ніж лактату. Унаслідок цього активність ЛДГ1 зазвичай вимірюють із використанням саме цього субстрату, а сам ізофермент має ще одну назву – α -гідроксибутиратдегідрогеназа (ГБД).

Активність α -гідроксибутиратдегідрогенази підвищується після інфаркту міокарда (початок зростання – 8–16 год, пік – 30–48 год, нормалізація – 5–14 днів; див. розд. 6). Оскільки цей ізофермент міститься в еритроцитах, то його активність підвищується при серпоподібно-клітинній анемії, і при підозрі на наявність цього захворювання визначають ГБД.

Щодо печінкових ізоформ – ЛДГ4 та ЛДГ5 – то їхні активності різко (у 6–8 разів) зростають при гострому гепатиті, а активність ЛДГ5 до того ж зростає при цирозі печінки та всіх типах гепатиту.

Креатинкіназа (КК) – фермент, що каталізує оборотну реакцію переносу фосфатного залишку з АТФ на креатин з утворенням АДФ і креатинфосфату:

Креатинкіназа



Завдяки цьому креатинкіназа бере участь у енергозабезпеченні м'язів, сприяючи накопиченню в них енергії у вигляді макроергічної сполуки

креатинфосфату. Дефосфорилювання останнього є шляхом екстреного ресинтезу АТФ, який використовують м'язи у перші 6–10 с інтенсивної роботи, тобто у той проміжок часу, коли ні гліколіз (інтенсифікується з 20-ї секунди з максимумом на 40-й), ні окисне фосфорилювання (посилюється при ще більш тривалій роботі за умови достатнього надходження кисню) ще не активовані.

Активна молекула КК є димером; дві субодиниці М (від англ. *muscle* – м'язи) і В (від англ. *brain* – мозок) типу утворюють три ізоферменти: ВВ, ММ і МВ. Ізофермент ВВ локалізований переважно в головному мозку, скелетні м'язи містять майже тільки ММ, а серцевий м'яз – до 30 % МВ-ізоформи. У нормі в плазмі крові переважає ММ-ізофермент. Навіть при важкому ураженні головного мозку внесок ВВ-ізоферменту в загальну креатинкіназну активність плазми мінімальний. Підвищення загальної креатинкіназної активності у плазмі зазвичай виявляється при пошкодженні серцевого м'яза або скелетної мускулатури (табл. 3.11). Зокрема, якщо при цьому понад 5 % активності припадає на МВ-ізофермент, то ймовірність ураження міокарда дуже висока.

Таблиця 3.11

Причини підвищення активності креатинкінази плазми

Перевищення верхньої межі норми у понад 10 разів:

- поліміозит
- рабдоміоліз (при травмі, злоякісній гіперпіроксії)
- м'язова дистрофія Дюшена
- інфаркт міокарда

Перевищення верхньої межі норми у 5–10 разів:

- наслідки хірургічного втручання
- травма скелетних м'язів
- важке фізичне навантаження
- епілепсія
- міозит
- м'язова дистрофія Дюшена

Перевищення верхньої межі норми менш ніж у 5 разів:

- фізіологічний стан (у новонароджених)
- гіпотиреоз

Примітка. Активності, що перевищують верхню межу норми майже в 100 разів, можуть спостерігатися при рабдоміолізі.

При використанні рівнів загальної креатинкіназної активності для діагностики інфаркту міокарда, подібно до застосування ЛДГ1 та АсАТ, важливе встановлення початку зростання значення цього показника (зазвичай 5–12 год), час настання піку (18–30 год) і період нормалізації (2–5 днів). Для МВ-ізоформи ці значення становлять 3–10 год, 12–24 год та 1,5–3,0 дні,

відповідно. Ізофермент МВ можна визначити, вимірюючи активність ферменту за наявності антитіл, що пригнічують субодиницю М, або вимірюючи кількість ферменту з використанням імуноферментного аналізу.

Амілаза – фермент, що здійснює гідролітичне розщеплення α -1,4-глікозидних зв'язків у молекулах полісахаридів крохмалю та глікогену з утворенням декстринів і мальтози, а також невеликої кількості глюкози (рис. 3.5). Амілаза виробляється слинними залозами та екзокринною частиною підшлункової залози, а її тканинноспецифічні ізоферменти можна розділити методом електрофорезу або з використанням інгібіторів.

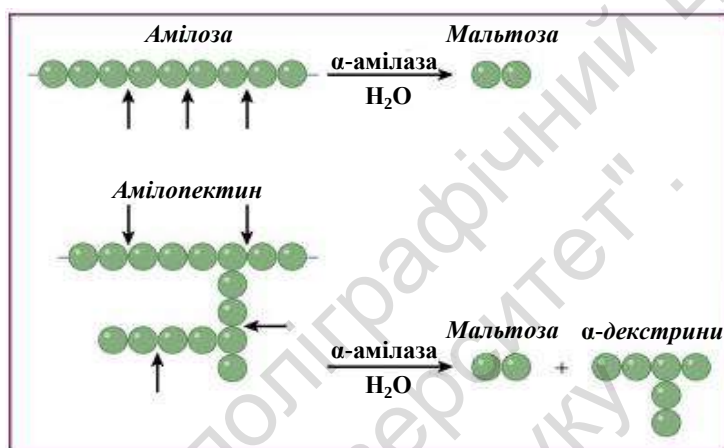


Рис. 3.5. Схематичне зображення каталітичної дії α -амілази

Активність амілази плазми зазвичай підвищується в 5 і навіть 10 разів при гострому панкреатиті (чутливість 75 %). Значення показника починає зростати протягом декількох годин після початку хвороби, ще до появи клінічних симптомів, сягаючи піку в межах 24 год, і повертається до норми за 3–5 днів з одночасним збільшенням кліренсу амілази. Визначення активності цього ферменту при діагностиці інших гострих захворювань живота та інші причини його підвищення обговорюються в розд. 7.

3.1.3. Небілкові азотвмісні сполуки плазми (залишковий азот)

Залишковий азот (або Rest-азот) – це небілковий азот, представлений органічними і неорганічними небілковими сполуками, що залишаються в крові після осадження білків (норма 14–28 ммоль/л, або 0,2–0,4 г/л); цей показник становить азот:

- сечовини (50 %);
- амінокислот (25 %);

- креатину та креатиніну (7,5 %);
- солі амонію та індикану (0,5 %);
- інших сполук – нуклеотидів, нуклеозидів, глутатіону, білірубіну, уробіліну, холіну, гістаміну тощо (загалом близько 13 %).

Норма 20–40 мг%, або 0,2–0,4 г/л, або 7,06–14,1 ммоль/л у сироватці крові. У здорової людини коливання залежать від кількості харчового білка, показник може зростати при вагітності на пізніх термінах.

Підвищення вмісту залишкового азоту крові – **гіперазотемія** – зумовлене порушенням балансу між утворенням і виведенням продуктів азотистого обміну з організму. Є два основні типи гіперазотемії: *абсолютна* та *відносна*.

Відносна гіперазотемія розвивається при дегідратації організму (зокрема, при діареї чи блювоті), тоді як **абсолютна гіперазотемія** виликається акумуляцією компонентів залишкового азоту крові без дегідратації організму. Абсолютна гіперазотемія може бути *продукційною* та *ретенційною* (табл. 3.12).

Зниження вмісту залишкового азоту є наслідком станів, при яких порушується синтез сечовини в печінці (як наслідок, її вміст у складі залишкового азоту зменшується). Це характерно для важкої печінкової недостатності та некрозу печінки.

Визначення залишкового азоту застосовують, зокрема, для діагностики захворювань нирок у педіатрії. При цьому для диференційної діагностики хвороб нирок від глибоких дистрофічних ушкоджень печінки використовують коефіцієнт X :

$$X = (\text{азот сечовини} / \text{залишковий азот}) \times 100, \%$$

Нормальні значення цього коефіцієнта коливаються в межах 46–60 %; при хронічних нефритах ця величина може сягати 90 % (унаслідок утримання сечовини в організмі); при тяжких формах гепатитів вона, навпаки, зменшується (через порушення утворення сечовини).

Сечовина. У людини і ссавців сечовина є кінцевим продуктом обміну азотистих сполук і формою виведення аміаку через нирки. Сечовина утворюється в *орнітиновому циклі* (інша назва – *цикл сечовини*), який є енергозалежним процесом і відбувається виключно у печінці (оскільки ряд ферментів, необхідних для його перебігу (зокрема, аргіназа), наявні тільки у цьому органі). Після утворення сечовина вільно фільтрується в ниркових клубочках, частково реабсорбується і секретується клітинами ниркових каналців і, таким чином, видаляється з організму у складі вторинної сечі.

Нормальний рівень сечовини у крові 7–18 мг/дл; він може бути підвищеним за умов посиленого катаболізму амінокислот або при нирковій недостатності (гіпофільтрація у ниркових клубочках спричиняє затримку сечовини в організмі – синдром уремії) і зниженим при захворюваннях печінки (порушення утворення сечовини). Зазвичай рів-

ні сечовини в крові корелюють із величиною залишкового азоту, адже на сечовину припадає 50 % останнього. Результатом спадкових або набутих порушень циклу сечовини є *гіперамоніємія* – зростання рівнів аміаку в крові.

Таблиця 3.12

Типи і характеристика відносних гіперазотемій

	Продукційна	Ретенційна	
		Ниркова	Позаниркова
Характеристика	• підвищення надходження азотвмісних сполук у кров; • функції нирок не ушкоджені	• погана екскреція азотвмісних сполук нирками; • надходження азотвмісних сполук у кров нормальне	
Ознаки	<i>Гіпераміноацидемія</i> – збільшення частки азоту амінокислот у складі залишкового азоту (крові)	Збільшення у крові вмісту сечовини (уремія) через порушення її виділення із сечею	
Причини	• порушення процесів транс-, дезамінування і декарбоксилювання амінокислот у печінці (напр., при гіповітамінозах В₆ і РР, які необхідні для нормального перебігу цих реакцій); • посилення катаболічних процесів в організмі, при яких білки руйнуються з утворенням великої кількості вільних амінокислот, які не встигають метаболізуватися	Порушення екскреторної функції нирок	Порушення гемодинаміки нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації
Стани	Кахексія, лейкози, злоякісні пухлини, лікування глюкокортикоїдами	<i>Ниркові хвороби</i> (гломерулонефрити, пієлонефрити, туберкульоз нирок)	<i>Порушення роботи серця</i> , локальні порушення ниркової гемодинаміки

Креатинін – це азотвмісна сполука, що утворюється в м'язах унаслідок незворотної неферментативної дегідратації та дефосфорилування *креатинфосфату* (кінцевий продукт обміну креатину) (рис. 3.6, див. кольорову вкладку).

Креатинфосфат відіграє важливу роль в енергозабезпеченні функцій м'язів і, у свою чергу, генерується із креатину (фермент креатинкінази); ця реакція відбувається також у м'язах. **Креатин** – субстрат креатинкінази і попередник в утворенні креатинфосфату, синтезується печінкою. Нормальні значення рівнів креатиніну в плазмі крові становлять

0,5–1,0 мг/дл для жінок і 0,7–1,2 мг/дл для чоловіків. Люди з більшою масою м'язів мають вищі рівні креатиніну. Креатинін не метаболізується в організмі і видаляється з нього виключно через нирки, в основному шляхом клубочкової фільтрації. Тому, якщо фільтрація у нирках порушена, рівні креатиніну крові зростають (*креатинінемія*). Також це може бути ознакою порушення відтоку сечі внаслідок ниркових каменів.

Гіперкреатинемія характерна для пацієнтів із прогресуючою м'язовою дистрофією. При міастенії та міозитах унаслідок порушення перетворення креатину на креатинфосфат і креатинін вміст креатиніну в крові та сечі знижується, а рівні креатину навпаки, зростають. Подібні зміни відбуваються при зниженні маси тіла при голодуванні, при гіпертиреозі, діабеті тощо.

Продукти розпаду та біосинтезу гему. Гем є компонентом складних білків, які належать до групи гемопротеїнів. Прикладами останніх є гемоглобін, міоглобін, цитохроми, каталаза тощо.

Продуктами розпаду гему є *білірубін* та *жовчні пігменти* (уробіліноген, уробілін, стеркобіліноген, стеркобілін). Розпад гему з утворенням непрямого (некон'югованого) білірубіну (БР) відбувається в клітинах селезінки, печінки та кісткового мозку. Першим етапом є перетворення гему на білівердин за участю ферменту *гемоксигенази* (рис. 3.7). Далі фермент *білівердинредуктаза* відновлює білівердин до білірубіну. Утворений **білірубін – непрямий, некон'югований** – у комплексі з альбуміном (2:1) переноситься кров'ю до печінки. Непрямий білірубін транспортується в гепатоцити і кон'югує з глюкуроновою кислотою з утворенням **прямого (кон'югованого) білірубіну** (фермент *УДФ-глюкуронілтрансфераза*). Прямий БР і невелика кількість непрямого із жовчю надходять у кишечник, де з нього утворюється мезобілірубін, а згодом – уробіліноген.

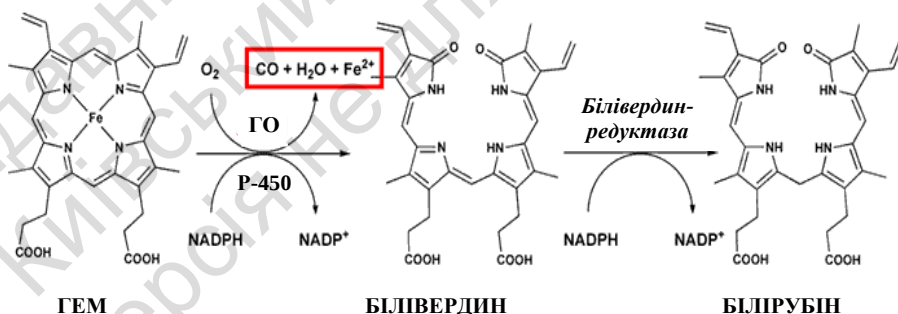


Рис. 3.7. Схема утворення непрямого некон'югованого білірубіну (ГО – гемоксигеназа, P-450 – цитохром P-450)

Частина утвореного уробіліногену надалі перетворюється на уробілін або через порталну вену потрапляє в печінку і розщеплюється, не

потрапляючи до загального кровотоку і в сечу. Основна кількість уробіліногену з тонкого кишечника потрапляє в товстий, де відновлюється до стеркобіліногену, а з нього – до стеркобіліну. Уробілін і стеркобілін виділяються з калом; у сечі містяться їхні слідові кількості (близько 1 % – 4 мг/добу). Уробіліноген і стеркобіліноген є безкольоровими сполуками, тоді як уробілін і стеркобілін мають забарвлення і визначають колір калу та сечі. Загальну схему катаболізму гему і формування жовчних пігментів наведено на рис. 3.8.

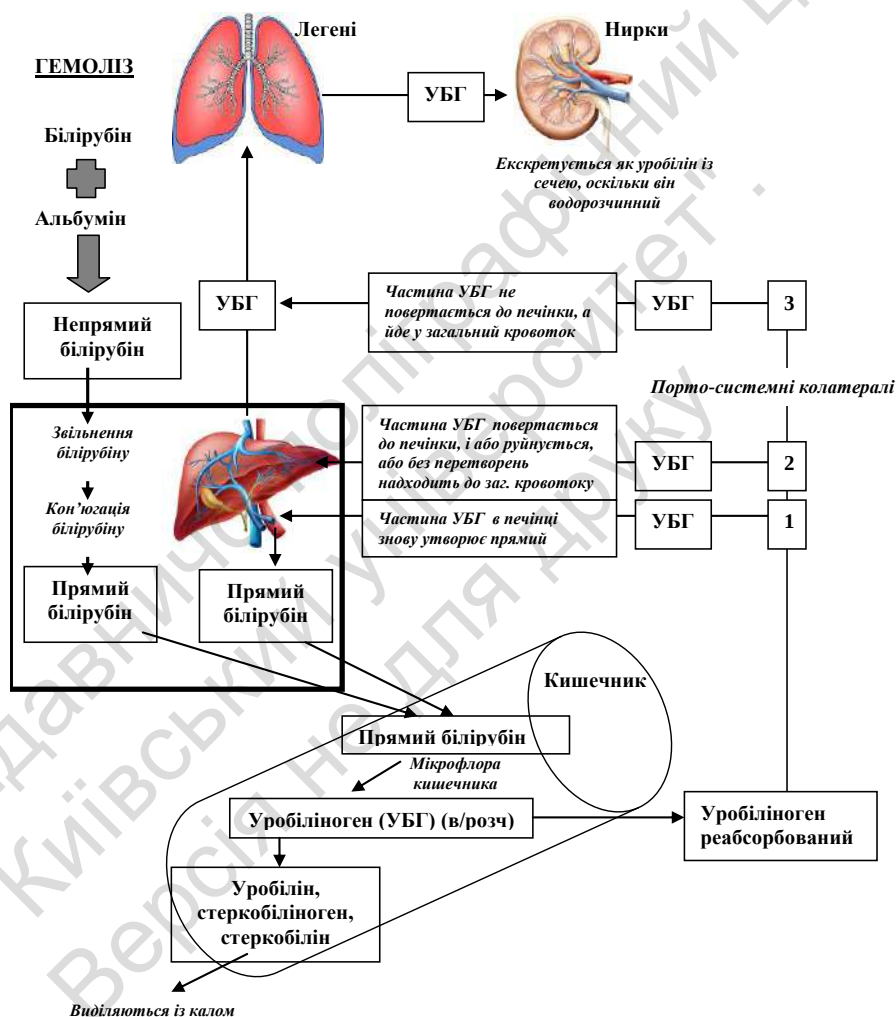


Рис. 3.8. Загальна схема катаболізму гему й утворення жовчних пігментів (УБГ – уробіліноген)

Для визначення вмісту білірубину в крові застосовують *реакцію з діазореактивом*. Суть методів визначення білірубину, що ґрунтуються на цій реакції, полягає в тому, що білірубін при взаємодії з діазотованою сульфаніловою кислотою утворює *азобілірубіновий комплекс рожево-пурпурного кольору*. Інтенсивність забарвлення досліджуваного розчину пропорційна вмісту білірубину в крові.

Непрямий білірубін – це *некон'югований білірубін*: він утворює з діазореактивом забарвлені продукти лише при додаванні спирту, який вивільнює білірубін із комплексу з альбуміном (непряма реакція), оскільки переважна частина некон'югованого БР зв'язана з білком плазми крові. *Кон'югований білірубін є прямим*, оскільки утворює забарвлені продукти з діазореактивом одразу (пряма реакція). Непрямий некон'югований БР погано розчинний у воді, легко адсорбується на білках плазми, не може долати нирковий бар'єр, токсичний для головного мозку. Порівняльну характеристику прямого і непрямого білірубину наведено в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Порівняльна характеристика прямого і непрямого білірубину

Параметр	Некон'югований білірубін	Кон'югований білірубін
Нормальні рівні в крові	Більші	Менші (менш ніж 0,25 мг/дл)
Розчинність у воді	Погано розчинний	Добре розчинний
Здатність сполучатися із сироватковим альбуміном	Висока	Низька
Реакція з діазореактивом	Непряма (загальний мінус прямий), оскільки необхідно відокремити білки	Пряма
Ниркова екскреція	Відсутній (білки не підлягають фільтрації у нирках)	Наявний

Вміст жовчних пігментів у плазмі крові визначають, зокрема, з метою диференційної діагностики жовтяниць різної етіології (табл. 3.14). Визначення рівнів білірубину має більш широке практичне застосування, цей показник обов'язковий при дослідженні так званих *печінкових проб*, які беруть для оцінки функціонального стану печінки. При цьому вимірюють:

- вміст загального білірубину (референтні значення 0,3–1,2 мг%, або 5,13–20,5 мкмоль/л);
- вміст некон'югованого, або непрямого білірубину (75 % від загального);
- вміст кон'югованого, або прямого білірубину (0,05–0,25 мг%, або 0,86–4,3 мкмоль/л).

Таблиця 3.14

Характеристика жовтяниць

	ПАТОЛОГІЧНІ НАБУТІ ЖОВТЯНИЦІ		
	Гемолітична (надпечінкова) жовтяниця	Паренхіматозна (печінкова) жовтяниця	Обтураційна (механічна, підпечінкова) жовтяниця
Причини	Посилений розпад еритроцитів і гемоглобіну	Порушення функцій та деструкція гепатоцитів	Механічне порушення жовчовиділення через закупорку загальної жовчної протоки жовчним каменем або перетискання її пухлиною
Ознаки	Непрямий білірубін, що утворюється в надлишку, не встигає кон'югувати. У плазмі зростає загальний білірубін за рахунок непрямого в калі надлишку стеркобіліну, а в сечі – уробіліну (відповідно, сеча і кал забарвлені більш інтенсивно)	Порушується екскреція прямого білірубину в жовч, і він надходить безпосередньо в кров. У плазмі зростає вміст прямого і непрямого білірубину (оскільки з часом порушується здатність гепатоцитів кон'югувати білірубін), знижується спроможність печінкових клітин утилізувати уробіліноген, через що він з'являється в загальному кровотоці і в сечі	У плазмі зростає вміст прямого білірубину, в меншому ступені – непрямого (через те, що токсичні компоненти жовчі з часом ушкоджують структури гепатоцитів, залучені у процеси кон'югації); через порушення надходження жовчі у кишечник знижується вміст стеркобіліну в калі (повна відсутність – <i>ахолічний стул</i>). Вихід кон'югованого, добре розчинного у воді білірубину надає сечі кольору пива

	СПАДКОВІ ЖОВТЯНИЦІ		
	Жовтяниця при синдромі Жильбера–Мейленграхта	Жовтяниця при синдромі Криглера–Найяра	Синдроми Дабіна–Джонсона і Ротора
Причини	Блокування синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази та (або) порушення здатності гепатоцитів до поглинання білірубину із крові через спадковий дефект відповідної транспортної системи (в останньому випадку – абсорбційна жовтяниця)	Недостатність синтезу УДФ-глюкуроніл-трансферази (кон'югаційна жовтяниця)	Порушення виділення білірубину з гепатоцитів у жовч через спадковий дефект відповідної транспортної системи (екскреційна жовтяниця)
	ЖОВТЯНИЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ		
	Фізіологічна	Гемолітична	Фетальний гепатит
	Посилений розпад фетального гемоглобіну (HbF, який у перші дні після народження замінюється на гемоглобін дорослої людини, HbA) у поєднанні з тимчасовою недостатністю ферменту кон'югації білірубину – УДФ-глюкуронілтрансферази. Виявляється у 80 % новонароджених, розвивається на 2-3-й день життя, зсезає через 1-2 тижні	Гемолітичний процес, що виникає ще до народження дитини через наявність резус-фактора у плода і його відсутність у матері	Виникає ще на 4-му місяці внутрішньоутробного розвитку. У його утворенні відіграють роль вірусні інфекції (цитомегаловірус, простий герпес та ін.), бактеріальні інфекції (стафілококи, стрептококи, вроджений сифіліс тощо), інвазія простішими (токсоплазмоз), токсичні речовини

Підвищені рівні білірубіну в крові (понад 1,2 мг/дл) отримали назву **гіпербілірубінемії**. За високих концентрацій (понад 2 мг/дл) білірубін може дифундувати в периферійні тканини, надаючи їм жовтого кольору (**жовтяниця**). Некон'югований білірубін може перетинати гематоенцефалічний бар'єр і ушкоджувати мозок.

Серед основних причин розвитку гіпербілірубінемії можна виділити такі:

- підвищене утворення білірубіну внаслідок гемолізу;
- знижене поглинання білірубіну гепатоцитами;
- порушення кон'югації білірубіну в печінці;
- дефект активного транспорту білірубіну із гепатоциту в жовч;
- обструкція жовчовидільних шляхів.

На сьогодні виділяють декілька типів жовтяниць, що відрізняються причинами розвитку, можливістю успадкування та біохімічними змінами в організмі (табл. 3.14).

Проміжні продукти біосинтезу гему – це порфіриногени та порфірини. Усі порфіриногени-попередники гему (уропорфіриноген III, копропорфіриноген III та протопорфіриноген III (IX)) безкольорові, проте легко аутоокиснюються під впливом кисню до відповідних забарвлених у червоний колір порфіринів (уропорфірин III, копропорфірин III та протопорфірин III (IX)).

Загальну схему біосинтезу гему наведено на рис. 3.9. Синтез гему починається конденсацією гліцину та сукциніл-КоА з одночасним декарбоксилюванням, у результаті чого утворюється δ -амінолевулінова кислота (ДАЛК). Шляхом конденсації двох молекул ДАЛК під дією ферменту **порфобіліногенсинтази** (інша назва – *ДАЛК-дегідратаза*) надалі утворюється заміщений пірол порфобіліноген (ПБГ) – перший проміжний продукт синтезу гему, що містить піролове кільце. Порфобіліногенсинтаза є цинковмісним ферментом, дуже чутливим до дії свинцю та інших важких металів. Інгібування порфобіліногенсинтази іонами Pb^{2+} приводить до підвищення вмісту ДАЛК у крові, що зумовлює виникнення ряду нейрологічних ефектів отруєння свинцем, хоча Pb^{2+} може і безпосередньо пошкоджувати нервову систему.

Порфіринове кільце формується при конденсації 4-х молекул порфобіліногену. Спочатку 4 молекули ПБГ формують лінійний тетрапірол гідроксиметилбілан (ГМБ) (фермент – **уропорфіриногенсинтаза** (УПГ-синтаза) (рис. 3.9, 3.10). **Гостра мінлива порфірія (піролопорфірія)** є генетичним зрушенням, при якому цей фермент дефектний. Далі ГМБ спонтанно циклізується з утворенням уропорфіриногену I або під дією **уропорфіриногенкосинтази** перетворюється на уропорфіриноген III. Відсутність уропорфіриногенкосинтази – **природжена порфірія** (інші назви – **хвороба Гюнтера, конгенітальна порфірія, еритропоетична порфірія**), при якій порушується перетворення ди- і трипіролів на УПГ III, а утворюється УПГ I.

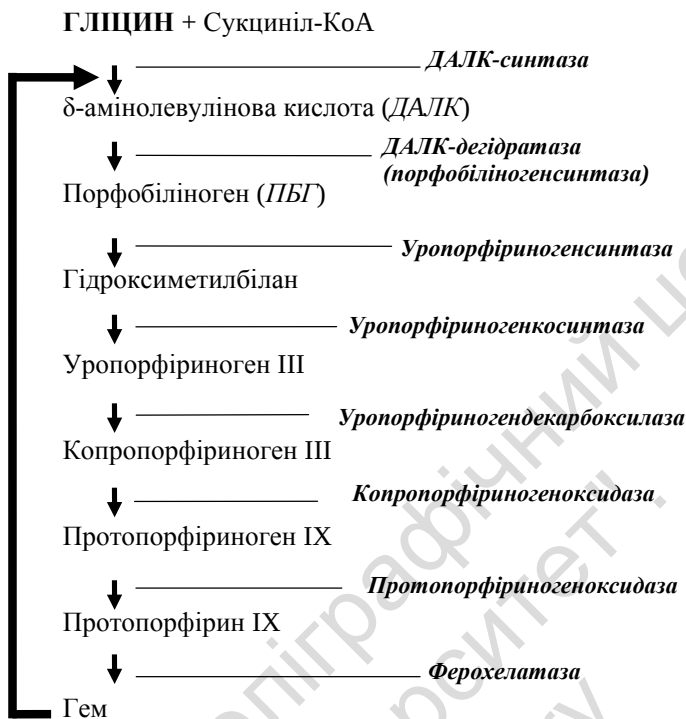


Рис. 3.9. Загальна схема біосинтезу гему (УБГ – уробіліноген)

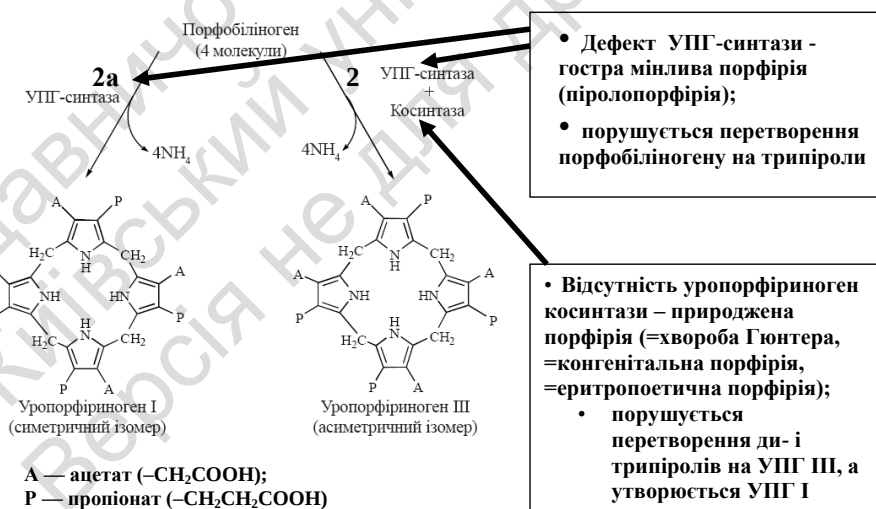


Рис. 3.10. Схема порушення біосинтезу гему за деяких типів порфірій

Далі внаслідок ряду перетворень із УПГ III утворюється протопорфірин IX, а після приєднання іона заліза (під дією іншого ферменту, чутливого до дії Pb^{2+} – *ферохелатази*) – гем (рис. 3.9). У здорової людини в нормі у крові виявляють лише копропорфірин – до 0,01 г/л. Спадкова недостатність ферментів, що залучаються у біосинтез гему, призводить до порушень, які мають назву **порфірії** (табл. 3.15, рис. 3.9).

Таблиця 3.15

Типи, причини та прояви порфірій

Тип порфірії	Дефектний фермент	Прояви
Порфірія, спричинена дефіцитом 5-амінолевулінат-дегідратази	5-амінолевулінат-дегідратаза (порфобіліногенсинтаза)	5-амінолевулінат у сечі
Хвороба Гюнтера (=природжена порфірія, =конгенітальна порфірія, =еритропоетична порфірія) є прикладом еритропоетичних порфірій	Уропорфіриногенсинтаза ; із порфобіліногену, як і в нормі, утворюються ди- і трипіроли, але блокується перетворення останніх на уропорфіриноген III, і вони стають на шлях утворення його нефізіологічного ізомеру, уропорфіриногену I	Із сечею виділяється надлишок уропорфіриногену I та копропорфіриногену I, що зумовлює виділення сечі червоного кольору та відкладання цих сполук у тканинах
Гостра мінлива порфірія (=піролопорфірія)	Уропорфіриногенсинтаза ; порушується перетворення порфобіліногену на трипіроли;	Із сечею виділяються порфобіліноген та його забарвлена форма порфобілін, а також δ-амінолевулінова к-та
Спадкова печінкова копропорфірія	Копропорфіриногеноксидаза	У сечі – копропорфіриноген III і копропорфірин III
Мозаїчна порфірія (печінкова)	Протопорфіриногеноксидаза	У сечі – протопорфіриноген III
Пізня порфірія шкіри (печінкова)	Уропорфіриноген-декарбоксилаза	У сечі – уропорфіриноген III
Токсична порфірія – напр., отруєння свинцем (печінкова)	Різні порушення (вторинна порфірія)	Різні прояви

Рівні активностей ферментів, що є дефектними, у хворих на порфірії зазвичай становлять менш ніж 50 % від норми, а отже, можуть синтезувати деяку кількість гему. Для цих патологій характерна акумуляція в організмі попередників гему – уро-, копро- та протопорфіриногенів (безкольорові) та уро-, копро- і протопорфіринів (мають червоний колір). Ці сполуки у високих концентраціях токсичні; вони накопичуються у тканинах людини, зростає їх вміст у плазмі крові та екскреція із сечею (остання при цьому набуває кольору червоного вина) і калом.

Відкладення порфіринів у шкірі сприяє утворенню з них під дією сонячного світла сполук, які ушкоджують клітинні мембрани – це проявляється *фотосенсибілізацією* і розвитком фотодерматитів. Зазначені симптоми порфірій також можуть розвинути внаслідок деяких набутих розладів, наприклад, через дисфункцію печінки або отруєння свинцем, а також при вживанні ряду лікарських препаратів, хімічних речовин, харчових продуктів тощо.

Сечова кислота є кінцевим продуктом катаболізму пуринових нуклеотидів (ГМФ і АМФ), схему якого наведено на рис. 3.11. Організм людини екскретує сечову кислоту та її солі – **урати** – із сечею. Рівень екскреції сечової кислоти у здорової дорослої людини становить 0,6 г/добу. Нормальний вміст сечової кислоти у крові становить 0,24–0,5 ммоль/л у чоловіків та 0,16–0,4 ммоль/л у жінок. Солі сечової кислоти, як і сама кислота, погано розчинні у воді і за надмірної концентрації здатні утворювати преципітати. Рівень уратів у організмі залежить від їх надходження з їжею, інтенсивності їхнього біосинтезу та екскреції.

При хронічному підвищенні рівня уратів у крові – **гіперурикемії** – розчин перенасичується, сечова кислота й урати кристалізуються в суглобах, хрящах, сечовивідних шляхах, можуть утворюватися камені в нирках. Вміст сечової кислоти в сечі при цьому в нормі. Причиною розвитку гіперурикемії можуть бути проблеми з екскрецією сечової кислоти нирками, надмірна продукція ендогенних пуринів з одночасним посиленням їхнього катаболізму або ж вживання їжі, багатой на пурини (напр., ікри).

Виділяють такі типи гіперурикемії:

- **спадкова (первинна) гіперурикемія** – має вигляд подагри (вважає частіше чоловіків) або хвороби Леша–Ніхана;
- **набута (вторинна) гіперурикемія** – наприклад, при захворюваннях крові, нирок, отруєннях свинцем;
- **аліментарна гіперурикемія** – розвивається при надмірному вживанні їжі, багатой на пурини – кави, чаю, дріжджів.

Подагра – фізіологічний стан (зазвичай у чоловіків), що супроводжується надмірною акумуляцією сечової кислоти у рідинах організму (понад 8 мг/дл у плазмі) і кристалізацією уратів у суглобах, м'яких тканинах,

зв'язках і нирках. Найзагальніший симптом подагри – запалення й артритний біль у суглобах (перш за все в суглобі великого пальця ноги) унаслідок відкладення уратів натрію. Акумуляція уратів у зв'язках і під шкірою формує **тофуси**. Нирки також ушкоджуються, оскільки надлишок сечової кислоти, відкладаючись у ниркових каналцях, **спричиняє формування ниркових каменів** і болісну обструкцію сечовивідного тракту.

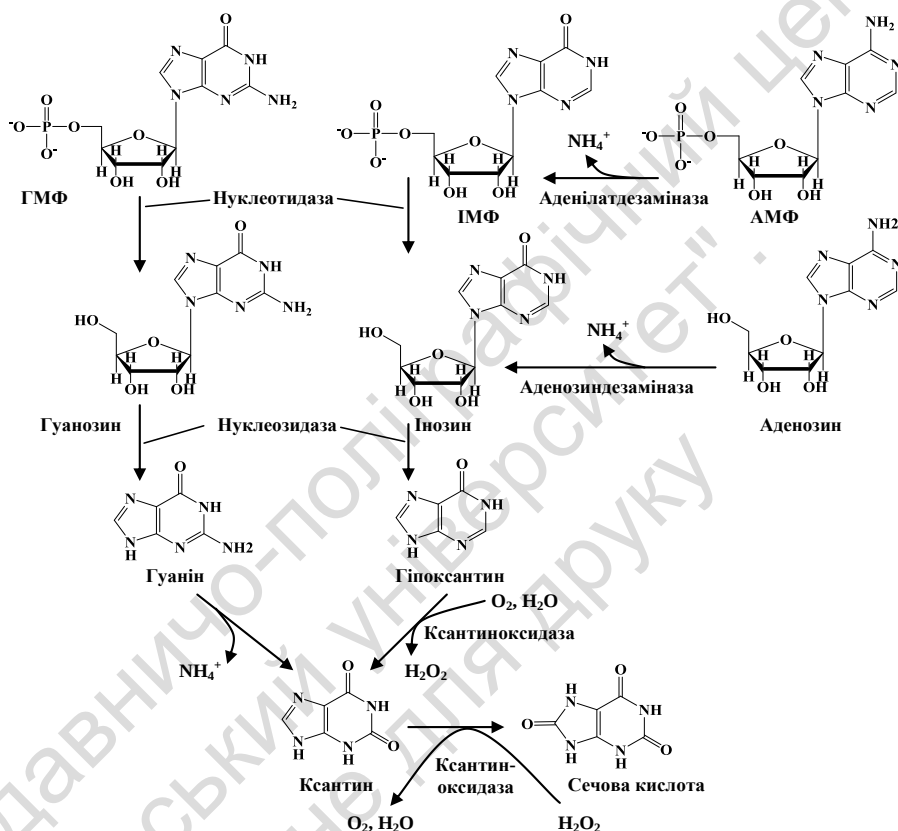


Рис. 3.11. Схема розпаду пуринових нуклеотидів

Основними причинами розвитку подагри є:

- **затримка виведення сечової кислоти нирками;**
- **посилений синтез сечової кислоти** внаслідок дефектів ряду ферментів:
 - зростання активності **фосфорибозилпірофосфатсинтетази** – ферменту, що здійснює першу реакцію *de novo* утворення пуринових нуклеотидів;

– **зниження активності гіпоксантингуанін-фосфорибозил-фери (ГГФРТ)** – ферменту, що в нормі забезпечує повторне використання гуаніну і гіпоксантину в запасному шляху біосинтезу пуринових нуклеотидів, і тим самим зменшує катаболізм цих сполук до сечової кислоти):



Для лікування подагри використовують **урикозуричні препарати**, що посилюють екскрецію сечової кислоти із сечею шляхом зниження їхньої реабсорбції (саліцилати, антуран (сульфопіразон), солі літію, бікарбонати, кортизон і адренкортикотропний гормон), а також **алопуринол**, який є аналогом гіпоксантину і виступає специфічним інгібітором ксантиноксидази, гальмуючи кінцеві етапи синтезу сечової кислоти (рис. 3.12).

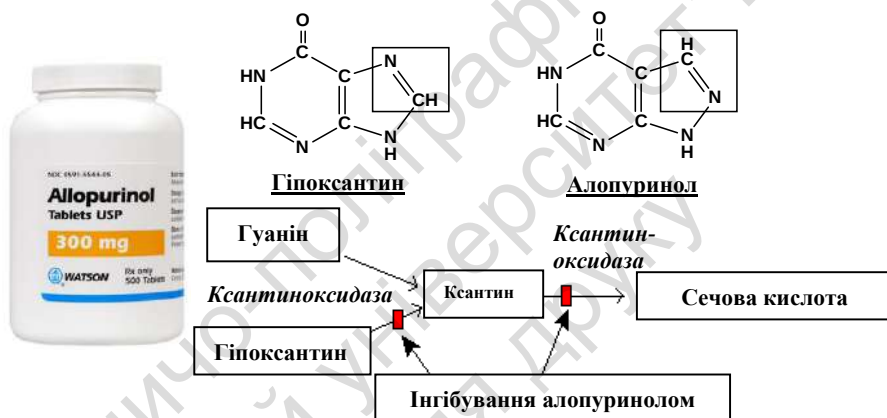


Рис. 3.12. Механізм антигіперурикемічної дії алопуринолу

Синдром Леша–Ніхана, уперше описаний у 1964 р. Микаелем Леше (Michael Lesch) і Вільямом Ніханом (William L. Nyhan), виникає внаслідок відсутності ферменту ГГФРТ, який каталізує реакції повторного використання гуаніну і гіпоксантину в запасному шляху біосинтезу пуринових нуклеотидів. Ця зчеплена із X-хромосомою (наявна у чоловіків) хвороба спричиняє зростання рівнів гіпоксантину та гуаніну, які не використовуються для синтезу нуклеотидів, а стають на шлях катаболізму і перетворюються на сечову кислоту. Більше того, втрата ГГФРТ приводить до зростання рівнів і другого субстрату цієї реакції – фосфорибозил-пірофосфату, який водночас є субстратом для *de novo* синтезу пуринів.

Отже, рівень синтезу пуринів зростає приблизно в 200 разів і, як наслідок, зростає їхня деградація. Таким чином, для хвороби характерні подаг-

ричні симптоми, що поєднуються з тяжкими нервово-психічними зрушеннями: порушенням моторного розвитку, дивакуватістю, звивистими рухами, посиленням сухожильних рефлексів, агресивністю, самодеструктивною поведінкою (жування кінчиків пальців і губ), розумовою відсталістю.

Тваринний індикан. Ця сполука є продуктом знешкодження токсину індолу, що утворюється з амінокислоти L-триптофану в процесі *гниття білків у кишечнику* – по суті ферментації неперетравлених білкових залишків під впливом кишкової мікрофлори (див. п. 7.1.1). Перетворення триптофану включає розпад його бічного ланцюга, при цьому утворюється погано розчинний індол, який всмоктується і з кров'ю ворітної вени надходить до печінки, де підлягає детоксикації (рис. 3.13).

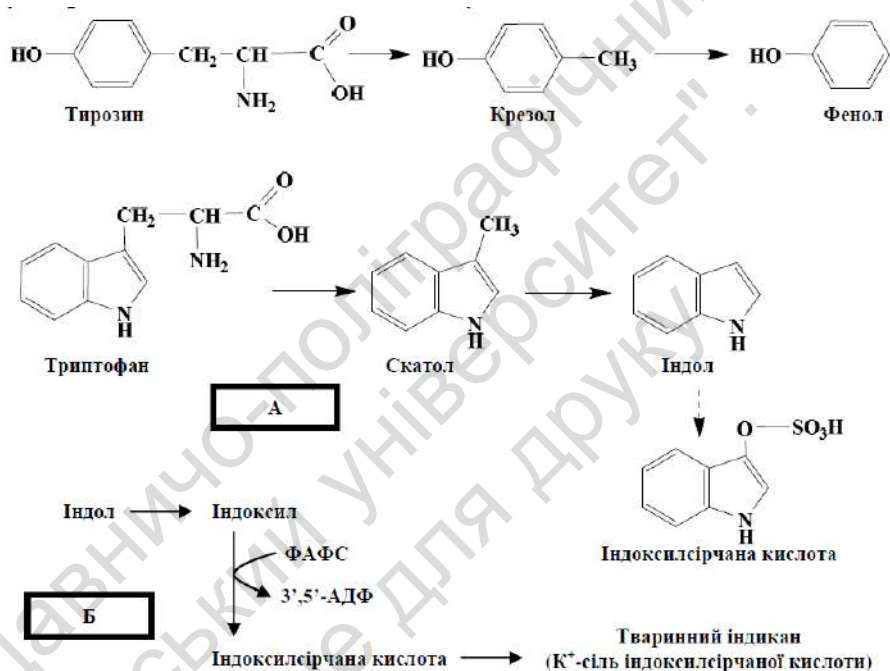


Рис. 3.13. Механізми перетворень тирозину і триптофану на токсичні похідні у кишечнику (А) і знешкодження останніх у печінці (на прикладі похідних триптофану; Б) ФАФС – фосфоаденозинфосфосульфат, активна форма сірчаної кислоти

На першому її етапі індол гідроксильовується з утворенням більш полярної сполуки індоксилу, а надалі відбувається кон'югація (сполучення) останнього із сірчаною кислотою (фермент *сульфотрансфераза*) з утворенням високогідрофільного кон'югату – індоксилсірчаної кислоти, яка легко виводиться із сечею. Калієва сіль індоксилсірчаної кислоти

ще має назву тваринний індикан. Рівень тваринного індикану в сечі є показником процесів гниття білків у кишечнику (зростає при посиленні гниття), а також процесів кон'югації у печінці (знижується при хворобах паренхіми печінки). Норма – 1,2–3,2 мкмоль/л.

3.1.4. Ліпіди плазми крові

Ліпіди у плазмі представлені в основному жирними кислотами, тригліцеридами, холестерином і фосфоліпідами. Інші жиророзчинні речовини наявні в значно менших кількостях, але відіграють важливу фізіологічну роль, – це стероїдні гормони і жиророзчинні вітаміни, які розглядаються в розд. 8 і 9, відповідно. Оскільки ліпіди нерозчинні у воді, то вони транспортуються у плазмі в комплексі з білками. Основним переносником вільних жирних кислот (ВЖК) є альбумін, у той час як інші ліпіди циркулюють у вигляді комплексів, відомих під назвою **ліпопротеїни**. Вони містять неполярне ядро, сформоване тригліцеридами й ефірами холестерину, оточене поверхневим моношаром, що містить фосфоліпіди, вільний холестерин і білки апопротеїни (або аполіпопротеїни) (рис. 3.14). Останні мають важливе значення як у формуванні структури ліпопротеїнів, так і в їхньому метаболізмі (табл. 3.16).

Оскільки ліпіди у плазмі крові у вільному стані відсутні, то гіпер- та гіполіпідемії (стани, пов'язані, відповідно, з надлишком або нестачею в крові ліпідів того чи іншого класу) на сьогодні прийнято ототожнювати з гіпер- та гіполіпопротеїнеміями – порушеннями, докладну інформацію про які наведено в розд. 6.

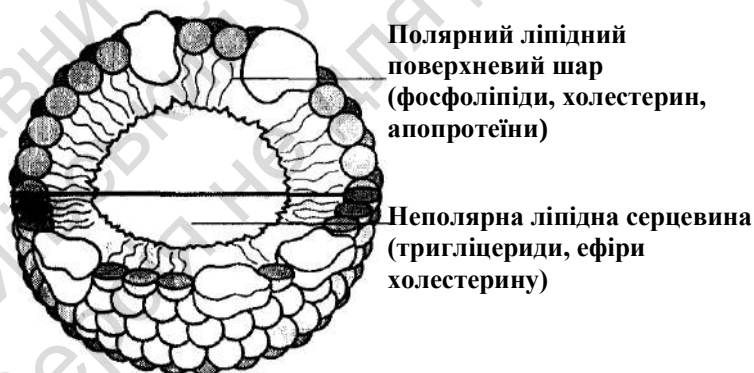


Рис. 3.14. Склад ліпопротеїнової частки. Один сегмент видалений, щоб показати неполярну серцевину, що складається з ефіру холестерину і тригліцеридів, оточену фосфоліпідами та апопротеїнами

Таблиця 3.16

Функції основних апопротеїнів

Апопротеїн	Функція
A-I	Кофактор лецитин:холестерин-ацилтрансфери Структурна (у ЛПВЩ)
A-II	Активатор ліпопротеїніліпази ендотелію капілярів Структурна (у ЛПВЩ)
B-100	Структурна (у ЛПНЩ і ЛПДНЩ). Розпізнання рецепторами плазматичної мембрани; зв'язування з відповідним рецептором стимулює рецепторопосередкований ендоцитоз ліпопротеїнів у клітини ("поглинання ліпопротеїнів клітинами")
B-48	Структурна (у хіломікронах)
C-I	Кофактор лецитин:холестерин-ацилтрансфери
C-II	Активатор ліпопротеїніліпази
C-III	Інгібітор кліренсу хіломікронів і залишкових частинок
E	Розпізнання рецепторами плазматичної мембрани; зв'язування з відповідним рецептором стимулює рецепторопосередкований ендоцитоз ліпопротеїнів у клітини ("поглинання ліпопротеїнів клітинами")

Класифікація ліпопротеїнів. При ультрацентрифугуванні суміші ліпопротеїнів вони розділяються на фракції відповідно до їхньої щільності. Значення цього показника залежить від співвідношення у структурі ліпопротеїнів тригліцеридів та білків: чим воно більше, тим крупніші ліпопротеїнові частки і тим менша їхня щільність.

Отже, щільність ліпопротеїнових часток збільшується від хіломікронів (ХМ, найнижча щільність), далі йдуть ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), проміжної щільності (ЛППЩ), низької щільності (ЛПНЩ) і, нарешті, високої щільності (ЛПВЩ). ЛППЩ наявні у крові лише в незначній концентрації, але можуть накопичуватися при порушеннях метаболізму ліпопротеїнів.

Існує й інша класифікація ліпопротеїнів, що ґрунтується на поведінці ліпопротеїнових часток в електричному полі. Під час електрофоретичного розділення ЛПВЩ будуть становити фракцію α -ліпопротеїнів, ЛПНЩ – β -ліпопротеїнів, ЛПДНЩ – пре- β -ліпопротеїнів, а хіломікрони в обох класифікаціях мають однакову назву.

Узагальнюючу класифікацію ліпопротеїнів наведено в табл. 3.17, а приблизний вміст у їхній структурі ліпідів різних класів і апопротеїнів (у %) – на рис. 3.15. Однак важливо підкреслити, що склад циркулюючих ліпопротеїнів не статичний. Вони перебувають у динамічному стані з постійним обміном компонентами між різними типами. Основні функції ліпопротеїнів наведено у табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Класифікація і деякі характеристики ліпопротеїнів

Ліпопротеїн	Щільність (г/мл)	Середній діаметр (нм)	Електрофоретична рухливість	Джерело	Основна функція
ХМ	< 0,95	500	Залишається на старті	Ентероцити	Транспорт харчових (екзогенних) тригліцеридів
ЛПДНЩ	0,96–1,006	43	Пре-Р	Гепатоцити	Транспорт синтезова- них у печінці (ендоген- них) тригліцеридів
ЛППЩ	1,007–1,019	27	"Широкий Р"	Катаболізм ЛПДНЩ (дія ліпопротеїнліпази)	Попередник ЛПНЩ
ЛПНЩ	1,02–1,063	22	β	Катаболізм ЛППМ (дія ліпопротеїнліпази)	Транспорт холестерину
ЛПВЩ	1,064–1,21	8	α	Печінка	Зворотний транспорт холестерину

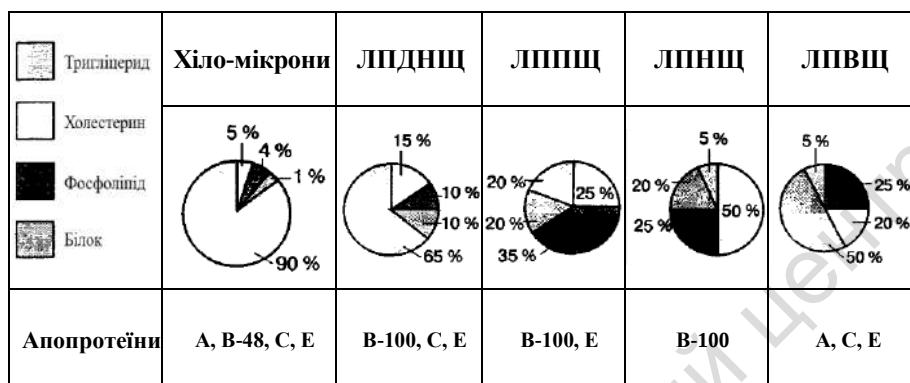


Рис. 3.15. Склад ліпопротеїнів. Хоча склад у межах класу подібний, відмічається деяка гетерогенність частинок, тому вказаний відсотковий склад є усередненим. Цифри, вказані для ЛПВЩ, стосуються ЛПВЩ3; ЛПВЩ2 містять менше білка і більше ліпідів. Зазначені тільки основні апопротеїни

Ліпопротеїни, що беруть участь у транспорті холестерину (ЛПНЩ, а також ЛПДНЩ, що також характеризується доволі високим вмістом цього ліпиду), умовно належать до групи *атерогенних* ("шкідливих") ліпопротеїнів, оскільки їхній надмірний вміст у крові підвищує ризик розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС). ЛПВЩ, що здійснюють зворотний транспорт холестерину до печінки, навпаки, є *антиатерогенними* ліпопротеїнами.

На сьогодні встановлено, що ймовірність захворіти на атеросклероз зростає не лише при збільшенні вмісту в крові ЛПНЩ і ЛПДНЩ, але й при зниженні вмісту ЛПВЩ за нормальних рівнів атерогенних ліпопротеїнів. Отже, зниження вмісту ЛПВЩ є незалежним фактором ризику розвитку атеросклерозу та ІХС, а його зростання – антиризик-фактором. Вміст холестерину ЛПВЩ, менший від 0,9 ммоль/л, свідчить про високий ризик розвитку серцево-судинних патологій.

Для оцінки ймовірності розвитку атеросклерозу та ІХС використовують **холестериновий коефіцієнт атерогенності (К)**:

$$K = (\text{Холестерин заг.} + \text{Холестерин ЛПВЩ}) / \text{Холестерин ЛПНЩ}.$$

Чим вище коефіцієнт атерогенності, тим більша небезпека розвитку цих патологій. У здорових людей він не перевищує 3 (у новонароджених не вище 1). За низького вмісту холестерину ЛПВЩ значення цього показника може сягати 5-6 і більше. При народженні концентрація холестерину в плазмі дуже низька (загальний холестерин – менше 2,6 ммоль/л, а холестерин ЛПНЩ – не вище 1,0 ммоль/л). У перший рік життя спостерігається швидке збільшення концентрації, однак загальна

концентрація в дитинстві зазвичай не перевищує 4,1 ммоль/л. У розвинених країнах концентрація холестерину у підлітків зростає в ранній період статевого дозрівання. Підвищена концентрація холестерину в плазмі – гіперхолестеринемія – це головний фактор ризику виникнення атеросклерозу та ІХС. Криві залежностей смертності від ІХС і концентрації холестерину в плазмі наведено на рис. 3.16.

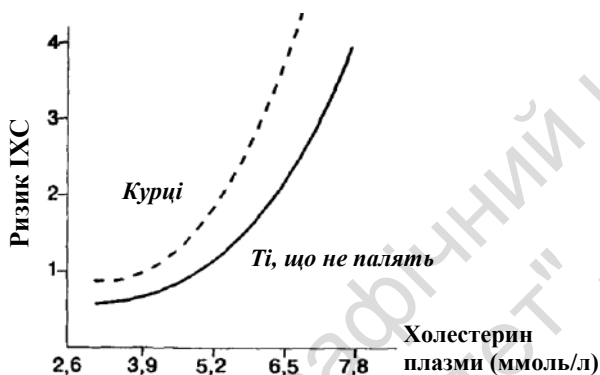


Рис. 3.16. Залежність смертності від ІХС від концентрації холестерину в плазмі крові. Смертність виражена величиною відносного ризику порівняно з таким при концентрації холестерину в плазмі 5,2 ммоль/л. За наявності додаткових несприятливих чинників (паління) крива стає крутішою

Крива різко піднімається при зростанні концентрації холестерину. Смертність від ІХС подвоюється при збільшенні концентрації з 5,2 до 6,5 ммоль/л і стає вищою в 4 рази при концентрації холестерину в крові, що дорівнює 7,8 ммоль/л. У дорослого населення концентрація холестерину в плазмі > 5,2 ммоль/л, а у чверті – вища за 6,5 ммоль/л. При концентрації холестерину < 5,2 ммоль/л крива стає більш пологою. Для груп людей, що мають інші фактори ризику, наприклад, у курців, вона ще більш крута.

Під час епідеміологічних досліджень встановлено, що ризик виникнення ІХС у людей неоднаковий, навіть при близьких за значенням концентраціях холестерину в плазмі крові. Тому краще оцінювати значення вимірної концентрації холестерину з урахуванням бажаної ніші, яка ідеальна для даного індивідуума і залежить від багатьох чинників, у тому числі, і від наявності інших факторів ризику.

Існує безсумнівний зв'язок між високою концентрацією холестерину в плазмі (особливо пов'язаного з ЛПНЩ) і підвищеним ризиком виникнення коронарної хвороби серця, але водночас спостерігається зворотна кореляція між концентрацією холестерину ЛПВЩ і ризиком ІХС. Багато фізіологічних чинників впливають на концентрації холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ, деякі з них наведено в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Деякі фізіологічні і зовнішні впливи
на ліпопротеїни плазми

Змінна	Холестерин ЛПВЩ	Холестерин ЛПНЩ	Тригліцериди
Стать	Ж > Ч	Ж = Ч	Ж < Ч
Вік	Дещо ↑ у Ж	↑	↑
Високе відношення П:Н	– або ↓	↓	– або ↓
Фізичне навантаження	↑	↓	↓
Ожиріння	↓	–	↑
Алкоголь	↑	–	↑
Екзогенні естрогени	↑	↓	↑

Примітка. П:Н – відношення поліненасичених жирів до насичених жирів у раціоні.

Гіпертригліцеридемія також є фактором ризику розвитку коронарної хвороби серця (можливо, більшою мірою для жінок, ніж для чоловіків), хоча значення її в цілому нижче. Референтні значення вмісту тригліцеридів у крові коливаються в межах 40,5–150 мг/дл (0,56–1,7 ммоль/л). Високі рівні тригліцеридів у плазмі крові (понад 150 мг/дл, або 1,7 ммоль/л) є одним із важливих критеріїв розвитку ожиріння та метаболічного синдрому, що були запропоновані групою експертів із виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії в дорослих у межах Національної освітньої програми США із холестерину (АТР III, 2001) і на сьогодні вважаються найбільш адаптованими до клінічної практики (див. підрозд. 10.5). Концентрації тригліцеридів у плазмі, що перевищують 10 ммоль/л, пов'язані з ризиком виникнення панкреатиту.

Відбір пацієнтів для обстеження. Очевидно, що дослідження ліпідів має проводитися всім пацієнтам, які вже мають захворювання судин, а також тим, які належать до групи підвищеного ризику. Рекомендується визначати ліпіди плазми крові у пацієнтів:

- з ІХС (а також з ураженням мозкових і периферійних судин);
- за наявності сімейної схильності до раннього розвитку ішемічної хвороби серця (виникнення в осіб молодше 60 років);
- мають інші фактори ризику (цукровий діабет, артеріальну гіпертензію);
- із характерними клінічними ознаками гіперліпідемії;
- ті, що мають ліпемічну плазму.

Визначення ліпідів плазми проводиться в основному при діагностиці та оцінці ефективності лікування серцево-судинних захворювань, проте

на сьогодні простежується чітка тенденція проведення скринінгових обстежень усім дорослим (особливо чоловікам) старше 20 років. Кров для дослідження ліпідів слід брати вранці, після 14-годинного утримання від їжі, коли хіломікрони, утворені із харчових жирів, у нормі вже видалені. Якщо вони наявні (*хіломікронемія голодування*), то вже можна підозрювати якийсь розлад.

Перед взяттям крові пацієнт повинен протягом 2-х тижнів дотримуватися своєї звичайної дієти. Увечері напередодні взяття крові має бути виключений прийом алкоголю: це є поширеною причиною гіпертригліцеридемії навіть у пацієнтів, які голодували. Якщо дослідження ліпідів проводяться у хворого, який переніс інфаркт міокарда, то кров слід брати або протягом 24 год після інфаркту, або після закінчення 3-х місяців, оскільки в період одужання метаболізм ліпідів порушується, і результати аналізів можуть інтерпретуватися неправильно.

Зовнішній вигляд плазми крові, яку доставили в лабораторію, вже може свідчити про наявність у пацієнта гіперліпідемії. Плазма крові, взята натщесерце у здорової людини, прозора, при взятті після прийому їжі вона опалесцює через наявність світлорозсіювальних властивостей у хіломікронів і ЛПДНЩ. Якщо концентрація тригліцеридів у крові вища за 4 ммоль/л, плазма стає каламутною, а при важкій гіпертригліцеридемії зовні нагадує молоко (ліпемічна плазма). При відстоюванні проби хіломікрони спливають, формуючи жирний супернатантний шар, а ЛПДНЩ залишаються в суспензії. ЛПНЩ не володіють світлорозсіювальними властивостями, і навіть за високих концентрацій холестерину плазма залишається прозорою.

Концентрації загальних тригліцеридів і холестерину легко визначаються в лабораторії; холестерин ЛПВЩ можна виміряти після одноразової простої процедури осадження, яка відокремлює ЛПВЩ від ЛПНЩ. Холестерин ЛПНЩ обчислюється за формулою

$$\text{ХН ЛПНЩ} = \text{Загальний ХН} - (\text{ХН ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2),$$

де ХН – холестерин; ТГ – тригліцериди; усі концентрації виражені в ммоль/л. Цю формулу не можна використовувати, якщо концентрація тригліцеридів перевищує 4,5 ммоль/л.

Розділення ліпопротеїнів за допомогою ультрацентрифугування на сьогодні не придатне для практичного використання в діагностичних лабораторіях і застосовується тільки в наукових дослідженнях. Раніше із цією метою в клініці широко використовували електрофорез, але за його допомогою вдавалося отримати тільки якісні характеристики, тому зараз від цієї методики також відмовилися. У сучасних лабораторіях для діагностики залишкової гіперліпідемії здійснюють фенотипування апо Е, а для виявлення причин хіломікронемії голодування (зростання

рівнів тригліцеридів натще) визначають активності ліпази та апо С-II. Доступні методи визначення й інших апопротеїнів, але ступінь необхідності їх використання в клінічній практиці ще не встановлено.

3.1.5. Вуглеводи та мінеральні речовини

Вуглеводи. У плазмі крові містяться переважно моносахариди, головним чином глюкоза (натще 3,33–5,55 ммоль/л), а також фруктоза, галактоза та деякі пентози (рибоза, дезоксирибоза). Джерелами вільної глюкози в крові слугують харчові вуглеводи, глікоген печінки та глюконеогенез.

Зростання рівнів **глюкози** в крові – **гіперглікемія** – характерне для *цукрового діабету* та стану *порушення толерантності до глюкози*, який не є патологією, але виступає ризик-фактором, що підвищує ймовірність розвитку цукрового діабету при неправильному харчуванні та недотриманні правил здорового способу життя (див. підрозд. 5.3). До інших причин гіперглікемії належить ряд ендокринних розладів, пов'язаних з гіперсекрецією контрінсулярних гормонів (синдром Кушинга, феохромоцитом, тиреотоксикоз, акромегалія та гігантизм). Фізіологічною гіперглікемією може супроводжуватися сильне емоційне збудження, при якому вивільнений адреналін буде стимулювати глікогеноліз, а отже, і підвищувати рівні глюкози в крові.

Гіпоглікемія може бути зумовлена інсуліновою (пухлиною, побудованою з бета-клітин підшлункової залози, що продукує інсулін), а також недостатньою секрецією наведених вище контрінсулярних гормонів. Глікогенози – спадкові хвороби накопичення, за яких внаслідок дефектів низки ферментів порушується процес глікогенолізу – також можуть привести до розвитку гіпоглікемії (зокрема, унаслідок неспроможності використовувати глікоген печінки як джерело глюкози у відповідь на зниження рівнів глюкози в крові).

Галактоза надходить в організм людини як складова дисахариду лактози (молочного цукру) і вивільнюється з нього внаслідок дії ферменту лактази; **фруктоза** у вільному стані міститься у численних фруктах, окрім того, утворюється при розщепленні дисахариду сахарози ферментом сахаразою. Подальший метаболізм цих моносахаридів в організмі потребує їхнього включення у процес гліколізу (див. підрозд. 5.1). Ряд спадкових розладів спричиняють порушення здатності організму засвоювати галактозу і фруктозу (відповідно, розвиваються *галактоземія* і *фруктоземія*) (див. підрозд. 5.1). Такі стани супроводжуються збільшенням вмісту цих моносахаридів у крові внаслідок відсутності ферментів, що забезпечують їхню утилізацію в процесі гліколізу.

У плазмі крові також наявні основні продукти гліколізу (молочна та піровиноградна кислоти) і метаболіти трикарбонового циклу. Підви-

щення рівнів **пірувату** типове для хвороби бері-бері (авітаміноз В₁, див. підрозд. 8.2), а також може бути наслідком важкої серцевої недостатності, отруєнь солями важких металів тощо. Збільшення в крові **лактату** може бути фізіологічним станом (при інтенсивному фізичному навантаженні) або проявлятися при судомх унаслідок посилених скорочень м'язів. Загалом, будь-які гіпоксичні стани будуть зумовлювати підвищення рівня цього продукту анаеробного гліколізу в крові (серцева і легенева недостатність, анемія, крововиливи).

Важливим компонентом крові є головний антикоагулянт організму глікозаміноглікан **гепарин**, що функціонує в комплексі з антитромбіном III і протидіє системі зсідання крові, запобігаючи розвитку тромбозів і тромбоемболій. Водночас при деяких розладах сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системна склеродермія, деформуючий остеоартроз тощо) у крові можуть з'являтися й інші **глікозаміноглікани** – хондроїтинсульфати, дерматансульфати, кератансульфати, гіалуронова кислота.

Серед похідних вуглеводів у плазмі крові зустрічаються, зокрема, **сіалові кислоти** та **фукоза** (6-дезоксигалактоза), що є складовими ряду глікопротеїнів. Визначення їхнього вмісту в крові корисне при дослідженні розвитку і перебігу запального процесу в організмі та оцінюванні ступеня його активності.

Неорганічні компоненти. Основними неорганічними компонентами плазми крові є кальцій (2,5 ммоль/л), натрій (140 ммоль/л), калій (5 ммоль/л), фосфор неорганічний (0,97–1,61 ммоль/л), магній (1 ммоль/л), сироваткове залізо (14,32–21,48 мкмоль/л), мідь (11–22 мкмоль/л), хлориди (95–110 ммоль/л), а також аніони бікарбонатів, сульфатів, іодидів тощо. Докладніше про їхню біологічну роль і причини надлишку та нестачі див. у підрозд. 8.3.

3.1.6. Буферні системи плазми крові

Кислотно-лужна рівновага – це відносна постійність реакції внутрішнього середовища організму, що кількісно характеризується або концентрацією протонів ($[H^+]$, моль/л), або **водневим показником** – від'ємним десятинним логарифмом цієї концентрації ($pH = -\lg[H^+]$). Корисним індикатором pH крові часом можуть слугувати рівні CO_2 . Це пов'язано з тим, що CO_2 є попередником в утворенні вугільної кислоти, яка, у свою чергу, при дисоціації генерує H^+ :



(фермент 1-ї реакції – карбоангідраза).

Тому при накопиченні CO_2 в організмі (**гіперкапінія**), наприклад, унаслідок гіповентиляції легень та при інших гіпоксичних станах, спо-

стерігається надмірне утворення вугільної кислоти і, як наслідок, закиснення середовища. І, відповідно, при надмірному виведенні CO_2 легеньми (**гіпокапнія**) вміст вугільної кислоти знижується і розвивається, навпаки, залуження.

Референтна величина рН крові становить 7,37–7,44. Фізіологічне коливання рН при цьому можливе у межах 0,05–0,07. Більш значне відхилення рН від фізіологічної норми призводить до порушення функцій ферментів (адже кожен ензим має свій рН-оптимум), що може спричинити важкі ускладнення і смерть. Першою "лінією захисту" сталості рН в організмі є буферні системи крові і тканин, а другою "лінією захисту" (вона спрацює більш повільно) – діяльність легень і нирок.

Буферна система – це спряжена кислотно-основна пара, що складається із донора й акцептора іонів водню. Найважливішими буферними системами крові є (табл. 3.19):

- бікарбонатна (50 %);
- гемоглобінова (35 %);
- білкова (7 %);
- фосфатна (5 %).

Таблиця 3.19

Характеристика буферних систем крові

Буферна система		Компоненти		Примітки
		Донор протонів	Акцептор протонів	
Бікарбонатна		H_2CO_3	HCO_3^-	ефективна при рН=7,4
Гемоглобінова	Система оксиНб	HHbO_2	HbO_2^-	Працює завдяки наявності в молекулі Нб залишків гістидину, які можуть зв'язувати та вивільнювати H^+
	Система дезоксиНб	HHb	Hb^-	
Білкова		Позитивно заряджений білок	Негативно заряджений білок	ефективна при рН = 7,2–7,4
Фосфатна		H_2PO_4^-	HPO_4^{2-}	ефективна при рН 6,1–7,7; у тканинах є однією з основних

Легені беруть участь у регуляції кислотно-лужної рівноваги, оскільки частота і глибина дихання регулюються дихальним центром, який чутливий до зміни рН і парціального тиску вуглекислого газу (pCO_2)

позаклітинної рідини. При зменшенні рН крові (її закисненні) стимулюється дихання, що приводить до виведення з організму надлишку CO_2 і, як наслідок, рН зростає. І навпаки, при збільшенні рН крові (залуженні) частота дихання зменшується, CO_2 затримується і кислотно-лужна рівновага відновлюється.

Щодо нирок, то при зменшенні рН крові із сечею виділяються кислі метаболіти: H_2PO_4^- , солі аммонію, слабкі кислоти в недисоційованій формі; при збільшенні рН крові посилюється виведення лужних сполук, зокрема, HPO_4^{2-} та HCO_3^- . При цьому для того, щоб нівелювати зсув рН крові, легеням потрібно 1–3 хв, ниркам – 10–20 год, а буферним системам крові – лише 30 с.

Порушення кислотно-лужної рівноваги. Зменшення в крові та інших біологічних рідинах концентрації іонів H^+ нижче фізіологічних меж (збільшення рН, залуження) отримало назву **алкалозу** (табл. 3.20). Залежно від причин, що зумовили його розвиток, алкалоз поділяють на респіраторний (газовий, або дихальний) та метаболічний. Протилежне алкалозу явище – підвищення в крові та інших біологічних рідинах концентрації H^+ вище фізіологічних меж (зменшення рН, закиснення) має назву **ацидоз** (табл. 3.21). Подібно до алкалозу, ацидоз також поділяють на респіраторний (дихальний, або газовий) та метаболічний; окрім того, у деяких випадках кажуть про компенсований і некомпенсований ацидоз.

Таблиця 3.20

Типи й причини алкалозу

АЛКАЛОЗ		
	Респіраторний (газовий)	Метаболічний алкалоз
Характеристика	Характеризується <i>гіпокапнією</i> (зменшенням вмісту CO_2 в організмі через його надмірне виведення)	Не супроводжується змінами в pCO_2 у крові і не пов'язаний з гіпокапнією
Причини	• надлишкова вентиляція легень або штучна вентиляція під час тривалих операцій; • вдихання чистого кисню; • підняття на висоту; • захворювання на одишку, гарячку; • ураження головного мозку (запалення, травма, пухлина)	• втрати з організму кислот (часто при блювоті) та іонів калію (зокрема, при прийомі великих доз діуретиків); • надлишкове введення з лікувальною метою поташу, лактату натрію; • надмірне вживання лужних мінеральних вод; • лікування печії содою; • непрохідність кишечника, важкі крововтрати, опіки, хронічні нефрити тощо

Про *компенсований ацидоз* (як метаболічний, так і респіраторний) кажуть, якщо внаслідок швидких координованих дій буферних систем і гіпервентиляції легенів рН крові не змінюється. Якщо ж цих механізмів компенсації недостатньо, то розвивається *некомпенсований ацидоз*, при якому зрушується рН крові. Із метою їхнього визначення застосовують чутливі електроди для прямого вимірювання рН і $p\text{CO}_2$ крові, а також прилади типу "АСТРУП", "АЗІВ" та "АКОР".

Таблиця 3.21

Типи й причини ацидозу

АЦИДОЗ		
	Респіраторний (газовий)	Метаболічний ацидоз
	Характеризується <i>гіперкапіцією</i> (затримка CO_2 організмом)	Не супроводжується змінами в $p\text{CO}_2$ у крові і не пов'язаний з гіперкапіцією. Найчастіша та найважча форма порушень кислотно-лужної рівноваги
Причини	гіповентиляція легень, недостатності кровообігу, асфіксії. Він характеризується і супроводжує: - асфіксію; - пневмонію; - набряк легень; - отруєння препаратами, які пригнічують дихальний центр (барбітурати, морфін тощо)	- первинні порушення обміну речовин з утворенням в організмі надлишку нелетких органічних кислот, втрата гідрокарбонатів, затримка фосфатів і сульфатів; - гіпоксії, за яких в організмі накопичується молочна кислота – продукт анаеробного розщеплення глюкози; - тривале голодування чи цукровий діабет (унаслідок посиленої мобілізації жиру із депо і нагромадження в печінці продуктів неповного окиснення жирних кислот, а також утворення кетонів тіл – сполук, дві з яких (ацетооцтова й бета-оксимасляна) є кислотами; - важкі форми порушення кровообігу, крововтрати, серцево-судинна недостатність, перитоніти, абсцеси, блокування дихальних ферментів, захворювання шлунково-кишкового тракту з ознаками діареї, ураження нирок, отруєння кислотами (оцтовою, борною) і саліцилатами, шок, кома, колапс

Основні показники кислотно-лужної рівноваги. Для уточнення характеру порушень кислотно-лужної рівноваги і ступеня їхньої компенсації застосовують комплекс показників стану кислотно-лужної рівноваги (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Показники стану кислотно-лужної рівноваги

Показник	Пояснення	Норма
Актуальний рН крові	Від'ємний десятичний логарифм концентрації протонів у крові за фізіологічних умов	7,36–7,42
Актуальне pCO_2 цільної крові	Парціальний тиск вуглекислоти ($H_2CO_3 + CO_2$) у крові за фізіологічних умов	35,8–46,6 (арт. кров) і 46–58 (вен. кров) мм рт. ст.
Актуальний бікарбонат (AB – actual bicarbonates)	Концентрація бікарбонату в плазмі крові за фізіологічних умов	На сьогодні майже не застосовується
Стандартні бікарбонати плазми крові (SB – standart bicarbonates)	Концентрація HCO_3^- у плазмі повністю насиченої киснем крові, врівноважений за 38°C альвеолярним повітрям (із $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.)	21–25 мекв/л для артеріальної крові
Буферні основи цільної крові чи плазми (BB – buffer base)	Сума всіх аніонів цільної крові (переважно бікарбонатів та аніонів білків), що мають буферні властивості при повному насиченні крові киснем, 38°C та $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.	44,4 мекв/л
Нормальні буферні основи цільної крові (NBB – normal buffer base)	Буферні основи цільної крові при фізіологічних значеннях рН і pCO_2 альвеолярного повітря	Величина BB у фізіологічних умовах; становить 44,4 мекв/л
Надлишок основ (BE – bases excess)	Різниця між буферними основами і нормальними буферними основами (BB–NBB)	Від –2,4 до +2,3 мекв/л

pCO_2 свідчить про респіраторні порушення кислотно-лужної рівноваги; інші показники відображають метаболічні зрушення. При патології значення pCO_2 коливається в межах 10–130 мм рт. ст. При респіраторних ацидозах і метаболічних алкалозах воно може зростати до 140–150 мм рт. ст., а його зниження вказує на наявність респіраторних алкалозів та метаболічних ацидозів.

Стандартні бікарбонати істотно підвищуються при метаболічному алкалозі і меншою мірою при респіраторному ацидозі. Зниження вмісту бікарбонатів спостерігається при метаболічному ацидозі та респіратор-

ному алкалозі. Діагностичне значення цього показника полягає у встановленні характеру порушення кислотно-лужної рівноваги (респіраторний чи метаболічний).

Зміна величини концентрації буферних основ вказує на ступінь метаболічних зрушень. При метаболічних розладах їхній рівень різко порушується; при респіраторних ці зрушення незначні. Водночас коливання цього показника достатні і у здорових людей, що зменшує його діагностичну цінність.

При патології значення показника надлишку буферних основ (BE) коливається в межах 30 мекв/л. Позитивна величина вказує на нестачу летких кислот або на надлишок основ, а від'ємна – на надлишок перших і недостатність других. Максимальні зміни характерні для метаболічних порушень. При метаболічному ацидозі значення цього показника від'ємне (дефіцит буферних основ), а при метаболічному алкалозі з надлишком буферних основ позитивне. При респіраторних зрушеннях його зміна незначна (підвищення при ацидозі і зменшення при алкалозі).

3.2. Сеча

Сеча – біологічна рідина, що утворюється нирками і забезпечує видалення з організму кінцевих продуктів обміну речовин, надлишку метаболітів та модифікованих у організмі чужорідних сполук та ендогенних токсинів. Вміст багатьох компонентів у сечі вищий за їхній вміст у плазмі крові, що свідчить про те, що вони потрапляють у сечу не в результаті простої дифузії чи фільтрації.

Нефрон – функціонально-структурна одиниця ниркової тканини (1 нирка – близько 1 млн нефронів). Схематично будову нефрону наведено на рис. 3.17 (див. кольорову вкладку). Різні ділянки нефрону, працюючи злагоджено, забезпечують перебіг основних складових процесу формування сечі, до яких належать:

- **клубочкова фільтрація** – фільтрація сполук із капілярів клубочків у капсулу Боумена із формуванням ультрафільтрату, або первинної сечі. Можливість фільтрації компонентів плазми визначається їхнім розміром (клітини крові, а також молекули з розміром > 8 нм не фільтруються) та зарядом (позитивно заряджені молекули краще проходять крізь клубочковий фільтр). У результаті утворена первинна сеча є ізосмотичною рідиною, яка за складом подібна до плазми, проте не містить її колоїдних речовин (білків);
- **канальцева реабсорбція** – транспорт води та ряду інших сполук із первинної сечі через клітини канальців у кров;

- **канальцева секреція** – перенесення речовин із крові через клітини канальців у його просвіт.

Таким чином, у результаті зворотного всмоктування одних речовин, концентрації інших і додаткової секреції **первинна сеча перетворюється на вторинну**, яка суттєво відрізняється за складом від плазми крові (табл. 3.23).

Різні відділи нефрону неоднаково залучаються у формування сечі. Зокрема, особливістю *проксимальних звивистих канальців* є реабсорбція органічних сполук (глюкози, амінокислот тощо); *початкових відділів дистальних звивистих канальців* – реабсорбція натрію та хлору; *товстого сегменту висхідного коліна петлі Генле* – реабсорбція натрію, калію і хлору (при цьому первинна сеча, що міститься в канальцях, стає розведеною, а міжклітинна речовина мозкової частини нирки, відповідно, набуває високого осмотичного тиску); *низхідного коліна петлі Генле та збирних трубок* – реабсорбція води (унаслідок чого вода надходить із канальців у високоосмотичне міжклітинне середовище нирки, і відбувається концентрування сечі).

Таблиця 3.23

Порівняльний склад плазми крові,
первинної та вторинної сечі

Речовина	Плазма крові, %	Первинна сеча, %	Вторинна сеча, %
Білки, жири, глікоген	7–9	-	-
Глюкоза	0,1	0,1	-
Натрій (у складі солей)	0,3	0,3	0,4
Хлор (у складі солей)	0,37	0,37	0,7
Калій (у складі солей)	0,02	0,02	0,15
Сечовина	0,03	0,03	1,8
Сечова кислота	0,004	0,004	0,2

Кінцеві відділи дистальних звивистих канальців і збирні трубки відповідають за реабсорбцію води і натрію та секрецію калію (основні клітини), а також реабсорбцію бікарбонатів і секрецію протонів з одночасною реабсорбцією калію (вставні клітини). При цьому в останньому випадку, на відміну від інших відділів нефрону, процеси реабсорбції та секреції регульовані: вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ) стимулює реабсорбцію води, а альдостерон – реабсорбцію натрію та секрецію калію.

У клініці бувають випадки, коли треба збільшити виділення рідини з організму (напр., з метою усунення набряків чи зниження кров'яного

тиску). Для цього застосовують *діуретики* – сполуки, які або інгібують реабсорбцію натрію з ниркових каналців, або створюють у них високий осмотичний тиск, і тому знижують реабсорбцію води. Найпершими діуретиками були солі літію, які ефективно блокували роботу водних каналів (аквапоринів), що унеможливлювало реабсорбцію води з ультрафільтрату. Але через їхню високу токсичність сьогодні їх переважно не використовують. *Петлеві* (фуросемід) і *тіазидні* (гідрохлоротіазид) *діуретики*, що блокують, відповідно, транспортні системи електролітів у товстому сегменті висхідного коліна петлі Генле та в початковому відділі дистальних звивистих каналців, широкоживані та потужні, проте при їхньому застосуванні існує небезпека втрати з організму калію (гіпокаліємії). Із метою запобігання останньої в комплексі з ними часто використовують так звані *калійзберігаючі діуретики*, які працюють у кінцевих відділах дистальних звивистих каналців та збірних трубок і або блокують дію альдостерону (конкурентні інгібітори альдостеронового рецептора, наприклад, спіронолактон), або є прямими інгібіторами натрієвих каналів (тріамтерен). Дія цих сполук зберігає натрій у каналцевій рідині (звідси і діуретичний ефект) і водночас калій в організмі (запобігання втрати калію).

Аналіз сечі є важливим та інформативним дослідженням у клінічній практиці. Дослідження сечі проводять із діагностичною метою та задля контролю ефективності застосованих терапевтичних заходів. Загальний аналіз сечі включає визначення фізико-хімічних властивостей (колір, прозорість, рН, відносна щільність), мікроскопічних осадів, вивчення патологічних компонентів (білок, цукор, кетонів тіла, жовчні пігменти, кров тощо).

3.2.1. Фізичні властивості сечі

Об'єм сечі залежить від надходження рідини в організм та дії ряду факторів середовища. При цьому референтне значення добової кількості сечі (**діурезу**) становить 1,5–2,0 л/добу. Виділення сечі в кількості, що перевищує цю величину має назву **поліурія**. *Аліментарна поліурія* є наслідком вживання великої кількості рідини, діуретиків або продуктів, здатних стимулювати діурез (напр., кавун). *Патологічна поліурія* може виявлятися при цукровому діабеті (унаслідок наявності в сечі осмотично активних сполук, зокрема, глюкози та кетонів тіл) або ж супроводжувати нецукровий діабет (через порушення реабсорбції води в ниркових каналцях, спричинене нестачею антидіуретичного гормону (вазопресину) або ж нездатністю клітин ниркових каналців відповідати на цей гормон). Протилежний стан – зниження добової кількості сечі менше 500 мл – має назву **олігоурія**, яка може бути наслідком неадекватного надходження в організм рідини (аліментарна), а також викли-

катися станами, що посилюють виведення рідини з організму (лихома- нка, блювота, діарея, токсикози, гострий нефрит). Майже повне припи- нення виділення сечі – **анурія** – може виникати при ураженні нирок, при сечокам'яній хворобі (через закупорку сечоводів), при отруєнні іонами важких металів (зокрема, ртуттю), при потужних емоційних стресах (унаслідок дії стресових гормонів). Тривала анурія призводить до розвитку **уремії** – появи компонентів сечі в загальному кровотоці.

Колір сечі, завдяки наявному в ній пігменту урохрому, що утворюється з уробіліну, зазвичай солом'яно-жовтий. Концентрована сеча має насичений жовтий колір, при поліурії, спричиненої як цукро- вим, так і нецукровим діабетом, а також дією діуретиків – сеча має блідий колір через її розведення. На колір сечі також впливають похідні меланіну уроеритрин, уропорфірини, рибофлавін.

Більш темною (бурою, червоно-бурою) сеча стає або при надмірному її концентруванні, або при її окисненні на повітрі, або при екскреції із сечею білірубіну (при обтураційних і паренхіматозних жовтяницях). Червоного кольору сеча може набути через наявність у ній крові, гемоглобіну або еритроцитів; при спадкових розладах порушення біосинтезу гему – порфі- рій – сеча також має колір червоного вина. Зелений або синій колір сечі виникає при надмірному гнитті білків у кишечнику через утворення над- лишку індолу. Останній є попередником індолсірчаних кислот, які розкла- даються з утворенням індіго. Узагальнені дані щодо зміни кольору сечі при деяких патологічних станах наведено в табл. 3.24. Колір сечі може змінюватися при вживанні в їжу деяких харчових продуктів (буряк, ревень, морква, чорниця), а також лікарських препаратів (метиленовий синій, аце- тилсаліцилова кислота, рибофлавін тощо) (табл. 3.25).

Таблиця 3.24

Зміна кольору сечі за деяких патологічних станів

Колір	Патологічний процес
Темно-жовтий, жовтогарячий	Застійна нирка, набряки, опіки, блювота, діарея
Блідий, безкольорова сеча	Цукровий і нецукровий діабети, ниркова недостатність, вживання діуретиків, алкоголю
Коричневий	Гостра гемолітична нирка
Коричнево-чорний, чорний	Алкаптонурія, меланосаркома
Червоний	Нефrolітіаз, інфаркт нирки, порфірії
Вид м'ясних помоїв	Гострий та загострення хронічного гломерулонефриту
Колір пива	Механічна жовтяниця (білірубінурія, уробілінурія)
Брудно-жовтий, зелений	Тиф, холера (сеча гниє)
Молочно-білий	Лімфостаз нирок (хілурія)
Білуватий	Жирове переродження і розпад нирки (ліпурія)

Таблиця 3.25

Зміна кольору сечі при вживанні деяких лікарських препаратів

Лікарський препарат	Колір
Амідо- та антипірін, сантонін	Червоний
Великі дози ацетилсаліцилової к-ти	Рожевий
Метиленова синь, індігокармін	Синій
Триамтерен	Блакитно-зелений
Отруєння фенолом, крезолом	Темно-бурий
Рибофлавін, полівітаміни	Жовтий

Прозорість сечі. Свіжевипущена сеча в нормі прозора, при стоянні мутніє через наявність у ній епітелію сечовивідних шляхів, муцинів і кристалів оксалатів та уратів, які формують осад. При запальних процесах сечовивідних шляхів сеча також мутніє внаслідок потрапляння до неї гною, білка, клітин крові. Для їхнього діагностування сечу підігрівують і підкислюють, при цьому муть, зумовлена уратами, оксалатами і фосфатами, зникає. Цю ж процедуру роблять, коли подальше дослідження (напр., визначення вмісту білка у сечі за Лоурі) передбачає використання спектрофотометричних методів. У дитячому віці інколи спостерігається мутність сечі, пов'язана з наявністю в ній солей унаслідок сечокислового чи оксалатнокислого діатезу.

Запах сечі. Запах свіжевипущеної сечі зумовлений наявністю летких кислот; із часом внаслідок розкладання сечовини до аміаку під впливом мікрофлори сеча набуває різкого аміачного запаху. Окрім того, деякі ліки та продукти харчування (хрон, часник) можуть надавати сечі специфічного запаху. Змінюється запах сечі також і за деяких патологічних станів. Зокрема, підвищення вмісту кетонів у сечі (кетонурія) при цукровому діабеті чи тривалому голодуванні може надати сечі запаху гнилих яблук (який інколи також описують як плодовий запах чи запах ацетону); гнилісний запах є ознакою гнилісних процесів у сечовому міхурі, а каловий запах – наявності міхурово-ректального свища.

рН сечі. У нормі свіжевипущена сеча кисла або слабкокисла (рН 4,5–6,8), причому цей показник певною мірою залежить від особливостей дієти: при споживанні м'ясної їжі та білків сеча більш кисла, а овочів – лужна. Кисла і лужна сеча різняться за сольовим складом: у кислій сечі переважають однозаміщені фосфати NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , NH_4Cl та $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, тоді як у лужній – NaHCO_3 , Na_2HPO_4 та K_2HPO_4 . При стоянні внаслідок розкладання сечовини до аміаку під впливом ферментів мікрофлори сеча набуває лужної реакції.

В умовах патології кислотність сечі зростає при розвитку метаболічного чи респіраторного ацидозу будь-якого генезу (цукровий діабет, тривале голодування, рахіт у період розпалу, дихальна, ниркова, серце-

ва недостатність, лихоманки тощо). Лужна сеча з'являється при патологічних станах, що супроводжуються розвитком метаболічного чи респіраторного алкалозу; при розсмоктуванні ексудатів, що мають лужну реакцію; при інфекціях сечовивідних шляхів, викликаних мікроорганізмами, що мають уреазу, здатну розщеплювати сечовину; при вживанні лужних мінеральних вод чи введенні бікарбонату натрію; після блювоти внаслідок втрати ендogenous кислот.

Реакція сечі впливає на кристалізацію й осадження солей сечі, тобто на процеси, що призводять до утворення сечових каменів: за рН менше 5,5 утворюються уратні камені, у лужній сечі випадає в осад сечокислий амоній та трипельфосфати.

Густина сечі в нормі коливається в межах 1,012–1,02 г/см³ і залежить від прийому їжі, об'єму випитої рідини та її виділення з організму. Підвищення значення цього показника може бути наслідком виділення із сечею надлишку органічних і неорганічних речовин (напр., при цукровому діабеті глюкози та кетонових тіл, на фоні поліурії). Гострий нефрит і серцево-судинна недостатність, а також обмеження вживання рідини, велика позаниркова втрата рідини (через блювоту, діарею, посилене потовиділення) супроводжуються високою густиною сечі за умов олігоурії.

Знижена густина сечі (1,001–1,004) зазвичай вказує на нефрогенний нецукровий (нирковий) діабет – стан, зумовлений порушенням зворотної реабсорбції води в ниркових каналцях через нестачу АДГ (на фоні поліурії). Низька густина сечі на фоні олігоурії свідчить про розвиток *ізостенурії* через порушення здатності нирок концентрувати сечу. Визначення густини сечі має велике клінічне значення при діагностиці захворювань нирок, оскільки є нескладним, доступним та інформативним дослідженням.

3.2.2. Хімічний склад сечі

Як було зазначено, хімічний склад вторинної сечі формується в результаті модифікації первинного ультрафільтрату під дією процесів реабсорбції та секреції. Вторинна сеча, як і ультрафільтрат, у нормі не містить клітин крові та білкових молекул. Окрім того, вона не містить глюкози, яка повністю реабсорбується у проксимальних каналцях нефрону. Натомість у ній виявляються кінцеві продукти метаболізму: сечовина, сечова кислота, креатинін, слідові кількості амінокислот, органічні кислоти, метаболіти вітамінів, гормонів, чужорідних сполук і деяких ендogenous речовин, мінеральні солі.

Сечовина, що є продуктом знешкодження аміаку (див. підрозд. 7.4), становить основну масу органічного залишку сечі (80–90 % усього азоту сечі; 20–35 г/добу). Зменшення цього показника є ознакою білкового голодування, печінкових розладів (коли порушується її утво-

рення). Воно може також спостерігатися при ацидозі внаслідок нейтралізації кислого середовища за рахунок аміаку. При нефритах сечовина нагромаджується в крові (уремія). У період інтенсивного росту та при вживанні анаболічних стероїдів цей показник також зменшений.

Зростання вмісту сечовини можливе у разі переважного харчування білковою їжею, при цукровому діабеті, злоякісних пухлинах, інфекційних хворобах та інших станах, що супроводжуються посиленням розпадом білків.

Сечова кислота. Добова екскреція сечової кислоти, кінцевого продукту обміну пуринових нуклеотидів (див. п. 3.1.3 та 10.2.3), із сечею становить 0,6–1 г. При вживанні їжі, бідної на пурини, цей показник може зменшуватися до 0,3–0,5 г, а зростає при вживанні продуктів харчування, багатих на нуклеопротеїни: м'яса (особливо печінки, нирок, які багаті на клітинні елементи), ікри, залозистих тканин, а також після прийому аспірину та кортикостероїдів. Збільшення значення цього показника – **гіперурикозурія** – свідчить про порушення метаболізму пуринів (у вигляді подагри чи синдрому Леша–Ніхана, див. п. 3.1.3) або ж про посилений розпад клітин та їхніх компонентів з одночасним зростанням утворення сечової кислоти (подібне спостерігається при лікуванні цитостатиками, радіаційній терапії, опіках і променевій хворобі).

Креатин. 98 % креатину міститься у м'язах. Близько 1-2 % креатину та його фосфорильованої форми (креатинфосфату) шляхом незворотної неферментативної дегідратації та дефосфорильовання щоденно перетворюються на **креатинін** – кінцевий продукт обміну креатину (також див. п. 3.1.3 та 10.2.1). Креатинін не метаболізується в організмі і видаляється з нього виключно через нирки. При цьому видалення креатиніну здійснюється головним чином шляхом **клубочкової фільтрації**: креатинін не реабсорбується в ниркових канальцях, і його додаткової секреції клітинами ниркового канальця також не відбувається. При хворобах нирок через порушення фільтрації (гіпофільтрацію) вміст креатиніну в сечі зменшується, одночасно вміст креатиніну в крові зростає. При цьому нормальні рівні креатиніну в крові не завжди свідчать про нормальне функціонування нирок, оскільки креатинін крові може не зростати доти, доки швидкість клубочкової фільтрації не знизиться як мінімум на 50 %.

У нормі із сечею екскретується 1-2 г креатиніну на добу, проте цей показник залежить від функціонального стану мускулатури. Тому на практиці використовують **креатиніновий коефіцієнт**: кількість міліграмів креатиніну, що виділилися із сечею за добу, на одиницю маси тіла людини. Для чоловіків він становить 18–32 мг/кг, для жінок – 10–25 мг/кг; цей коефіцієнт невеликий у худорлявих або повних і сягає високих значень у спортсменів.

Креатин у сечі в нормі майже відсутній. **Фізіологічна креатинурія** може розвинутися при вагітності або після пологів, у дитячому віці через перебудови м'язової системи, у людей похилого віку через вікові

зміни в м'язах. Проте зазвичай креатинурія характерна для пацієнтів з прогресуючою м'язовою дистрофією (при міастенії, міозитах) унаслідок порушення перетворення креатину на креатинін, таким чином, *вміст останнього в крові і сечі знижується, а рівні креатину навпаки, зростають*. Подібні зміни спостерігаються при зниженні маси тіла при голодуванні, при гіпертиреозі, діабеті тощо.

Визначення рівнів креатиніну в добовій сечі використовують для розрахунку кліренсу креатиніну (**кліренс речовини** – це швидкість очищення плазми крові від цієї речовини; див. п. 10.2.1). Оскільки креатинін зовсім не реабсорбується в ниркових канальцях, його кліренс за нормальної швидкості клубочкової фільтрації становить 125 мл/хв.

Амінокислоти. У нормі в сечі виявляють головним чином (у порядку зменшення) гліцин, гістидин, глутамін, аланін і серин у загальній кількості 1,1 г/добу. **Гіпераміноацидурия** – збільшення рівнів амінокислот у сечі (усіх рівною мірою), може розвинутиися при захворюваннях паренхіми печінки (оскільки порушуються процеси проміжного обміну – дезамінування та трансамінування амінокислот), при онкології, тяжких інфекційних хворобах, травмах, міопатіях, комі, гіпертиреозі, лікуванні АКТГ. Інколи спостерігаються спадкові порушення обміну окремих амінокислот (т. зв. **транспортні аміноацидопатії**, які пов'язані зі спадковими дефектами транспортних систем, що забезпечують реабсорбцію амінокислот у ниркових канальцях і в кишечнику, див. п. 7.1.1). Яскравим прикладом таких станів можна вважати *хворобу Хартнупа* – спадкове порушення реабсорбції триптофану з одночасним зниженням реабсорбції ряду інших амінокислот, а також *дибазикаміноацидурия* (дефект у реабсорбції лужних амінокислот). При інших станах спадковий дефект виявляють не на рівні реабсорбції, а на рівні внутрішньоклітинних шляхів метаболізму тієї чи іншої амінокислоти, тобто на рівні ферментів. Це спостерігається, зокрема, за *фенілкетонурії* (унаслідок порушення перетворення фенілаланіну на тирозин у сечі виявляють надлишок фенілаланіну та його похідних, див. п. 7.3.1) та *алкаптонурії* (у сечі в надлишку тирозин). Серед інших патологій, що супроводжуються збільшенням аміноазоту сечі, варто вказати на гіперпролінемію, гіпервалінемію, цитрулінемію, цистинурию та гомоцистинурию.

Безазотисті органічні компоненти сечі включають щавелеву (оксалат), молочну (лактат), лимонну (цитрат), масляну (бутират), валеріанову, янтарну (сукцинат), бета-оксимасляну та інші органічні кислоти, у загальній кількості не більше 1 г/добу (для кожної – декілька міліграмів). При цьому вміст лактату в сечі може виявитися більшим після напруженої м'язової роботи або в умовах гіпоксії, а вміст бета-оксимасляної та ацетооцтової кислот (які належать до кетонових тіл) – при метаболічному ацидозі, спричиненому цукровим діабетом чи тривалим голодуванням.

Неорганічні (мінеральні) компоненти сечі в більшості представлені натрієм і хлором (8–15 г/добу). Ця величина може знижуватися при хронічному нефриті, при діареї, гострому й суглобовому ревматизмі, а при введенні гіпертонічних розчинів, навпаки, зростати. Калій, кальцій і магній у сечі містяться у слідових кількостях. Вміст бікарбонатів у сечі залежить від значення її рН, зростаючи при алкалозі і зменшуючись при ацидозі. Також у сечі наявні фосфати, на рівні яких впливають паратгормон і вітамін D, і сульфати.

3.2.3. Патологічні компоненти сечі

Порушення структури і функцій нирок, а також ряд метаболічних розладів можуть змінювати склад сечі. Найважливішими патологічними компонентами сечі є кетонові тіла, глюкоза, альбумін, еритроцити, гемоглобін, білірубін, порфірини та порфіриногени, гній, клітини, ниркові камені.

Поява білка в сечі – **протеїнурія** – може бути зумовлена *органічним ушкодженням нефронів*, наприклад, при запальних процесах нирок (гломерулонефрити), що супроводжуються зростанням проникності базальних мембран клубочків нефрону і, як наслідок, посиленням фільтрації білків та появою їх у сечі. При цьому в сечі виявляються альбуміни та глобуліни. Такий тип протеїнурії має назву **ниркової**. **Позаниркові протеїнурії** є наслідком ушкодження сечовивідних шляхів або передміхурової залози.

Глюкозурія (поява глюкози в сечі) може бути:

- **екстраренальною**, або **позанирковою** – при цукровому діабеті;
- **ренальною**, або **нирковою**, що розвивається внаслідок недостатності системи транспорту глюкози в проксимальних канальцях (є ознакою *спадкової сімейної глюкозурії* або набутих пошкоджень ниркових канальців солями важких металів, тетрацикліном, морфіном, хлороформом, фосфором тощо);
- **аліментарною**, спричиненою потужним емоційним стресом (при цьому фактором, що підвищує рівні глюкози і в крові, і в сечі, є викид стресових гормонів);
- наслідком вживання деяких ліків (фуразолідон, аспірин, сульфамідаміди).

Кетонурія є частим симптомом цукрового діабету (до 150 г/добу) і тривалого голодування. Також вона може розвинутися при безперервній рвоті, лихоманці та внаслідок посилення рівня метаболізму за таких захворювань, як: тиреотоксикоз, акромегалія, гіперінсулінізм, гіперфункція кори наднирників. У ранньому дитячому віці при тривалих захворюваннях шлунково-кишкового тракту (дизентерія, токсикози) кетонурія може свідчити про виснаження організму.

Білірубінурія за рахунок зростання у сечі рівнів прямого білірубіну виявляється при закупорці жовчної протоки (обтураційні жовтяниці; див. п. 3.1.3) і хворобах паренхіми печінки (паренхіматозні жовтяниці), але не при гемолітичній жовтяниці: непрямий білірубін, що в крові зв'язаний з альбуміном, у сечі з'являється тільки при значних ушкодженнях нирок.

Порфірини – порфобіліноген, а також (частково) копропорфірини в нормі можуть виявлятися в сечі в кількості до 300 мкг/добу (протопорфірин виводиться виключно через біліарний тракт). Поява порфіринів у сечі зазвичай є ознакою спадкових розладів (порфірій), в основі яких лежить спадкове порушення біосинтезу гему (також див. п. 3.1.3).

Наявність у сечі крові та еритроцитів – **гематурія** – подібно до протеїнурії, може бути викликана порушеннями клубочкової фільтрації. Іншими її причинами можуть бути інфекції сечовивідного тракту, травми нирки, формування ниркових каменів, рак нирки або сечового міхура. Наявність у сечі гемоглобіну – **гемоглобінурія** – також може свідчити про порушення фільтрації у клубочках, або ж бути ознакою гемоглобінемії чи внутрішньосудинного гемолізу.

Ниркові (сечові) камені, або сечові конкременти – це щільні утворення, що зустрічаються у сечовивідних шляхах і є ознакою нирковокам'яної хвороби (нефролітіаз, уролітіаз). Вони складаються із продуктів метаболізму, наявних у сечі, і можуть локалізуватися в паренхімі нирок (8–15 %), у мисках (40–50 %), у сечоводі (20–30 %), сечовому міхурі (8–12 %) чи сечовивідному каналі (1 %).

Усі камені містять *ядро*, навколо якого розташована різної товщини оболонка (*тіло каменя*). Ядро (матриця) каменя – це органічна субстанція (глікозаміноглікани, злуцений епітелій, лейкоцити, слиз, білкові осадки, фібрин, сукуплення бактерій тощо), на яку нашаровуються неорганічні речовини. Сечові камені можуть мати вигляд пісчинок, велика кількість яких утворює "сечовий пісок", або ж бути більш великими. Форма ниркових конкрементів зазвичай повторює контури місця, де вони утворилися: у сечовому міхурі формуються округлі камені, тоді як у сечоводі – циліндричні. За консистенцією сечові камені також можуть бути різними.

Причинами формування ниркових каменів є *надлишковий вміст у сечі деяких літогенних метаболітів* (сечова кислота (гіперурикозурія), кальцій (гіперкальціурія), оксалат кальцію (гіпероксалурія) через посилення їх утворення та екскрецію або через зниження об'єму сечі (табл. 3.26).

Сприяють формуванню ниркових каменів і *зміни рН сечі*, які впливають на розчинність у ній сполук: сечова кислота і цистин погано розчинні в кислому середовищі, тоді як солі кальцію погано розчинні за лужного рН. Небезпечними щодо цього є інфекції, що супроводжуються розкладанням сечовини за участю мікроорганізмів, які виробляють уреазу, адже при цьому формується аміак, який сприяє зсуву рН сечі.

Таблиця 3.26

Типи сечових каменів

Тип каменя	Частота (%)	Головний компонент	Причини утворення	Примітки
Кальцієві камені	80 %	Кальцій	Гіперкальціурія та гіпероксалурія	Формуються у лужній сечі
Уратні камені	8 %	Сечова кислота	Гіперурикемія (з подагрою або без неї)	Утворюються у кислій сечі
Струвіатні камені (струвіат)	10 %	Фосфат магнію і амонію, $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Інфекції сечовивідного тракту: мікроорганізми розкладають сечовину до аміаку, що зсуває рН сечі у лужний бік і сприяє формуванню каменів	Формуються у лужній сечі
Цистинові камені	Рідкісні	Цистин	Цистинурії	Формуються у кислій сечі, розчиняються при зміні рН сечі в лужний бік
Ксантинові камені	Рідкісні	Ксантин	Ксантинурія	-

Важливим фактором розвитку нефролітіазу є *дефіцит у сечі інгібіторів утворення каменів*. Сеча в нормі містить ряд сполук: цитрат, магній, глюкозамін, пірофосфати, які запобігають утворенню й росту кристалів. Низькі рівні цих сполук можуть сприяти виникненню ниркових каменів.

Водночас навіть за наявності вищенаведених факторів при нормальному скороченні сечового міхура та відсутності проблем із сечовиділенням щойно сформовані ниркові камені зазвичай легко видаляються у складі сечі у вигляді "піску". І, навпаки, унаслідок обструкції відтоку сечі ("застій сечі") виникають сприятливі умови для росту ниркового каменя.

Хімічний склад ниркових каменів і відповідно їхній тип залежить від змін у хімічному складі сечі, що спровокували їхнє утворення (табл. 3.26).

3.2.4. Методи отримання та дослідження сечі

Залежно від мети у клінічній діагностиці використовують проби сечі, отримані різними способами (разова порція сечі, добова сеча, проби за Зимницьким, аналіз за Нечипоренком тощо). Перед відбором **р а з о -**

вої порції сечі напередодні пацієнт має уникати алкоголю, гострої, солоної їжі, харчових продуктів, що змінюють колір сечі (буряк, морква тощо). Забору підлягає середня порція ранкової сечі. До забору сечі необхідно виконати ретельні гігієнічні процедури – при недотриманні цього правила в сечі можуть з'явитися бактерії, яких у ній не було. Зразок сечі для аналізу має бути зібраний у стерильний пластиковий чи скляний одноразовий контейнер, який має бути чистий, добре вимитий від засобів для чищення та дезінфекції, сухий. Після забору сечі ємкість щільно закривається кришкою, вміщується у чистий одноразовий пакет і доставляється у лабораторний центр. Дослідження сечі має бути проведене не пізніше, ніж через 2 год після забору. Медикаменти, які приймає пацієнт, мають бути задокументовані, оскільки їх прийом може вплинути на результати аналізів.

Перед відбором **добової сечі** людина має дотримуватися звичайного питного режиму; виключаються важкі фізичні навантаження. Уранці після прокидання пацієнт звільняє сечовий міхур (ця порція сечі не враховується для аналізу). Усі наступні порції сечі збираються протягом 24 год у чисту пластикову ємкість місткістю понад 2 л, що щільно закривається. Під час збирання ємкість має зберігатися у холодильнику при температурі від +4°C до +8°C. Не можна заморожувати ємкість із сечею. Останню порцію збирають у той самий час наступного дня, у який розпочався забір сечі попереднього дня. Наприклад, якщо першу порцію було отримано попереднього дня о 09:00, останню порцію сечі буде отримано о 09:00 наступного дня. Надалі проводять точне вимірювання об'єму зібраної за добу сечі і після ретельного перемішування всієї зібраної сечі відбирають 50–100 мл у чистий контейнер для аналізу.

Для оцінки здатності нирок розводити і концентрувати сечу в умовах стандартного питного режиму при звичайній руховій активності застосовується **проба Зимницького**. Вона дозволяє визначати коливання відносної щільності і кількості сечі протягом доби. Основною причиною, що призводить до зміни показників проби Зимницького в патологічних умовах, є ураження канальців нирок, і тому її результати дозволяють виявляти захворювання нирок на ранніх стадіях.

Аналіз сечі за Зимницьким полягає у заборі порцій сечі через кожні три години протягом 24 год, включаючи нічний час, і реєстрації кількості випитої рідини. На ємкості із сечею наклеюють етикетки із зазначенням номера ємкості і відповідного інтервалу часу. Перед початком забору сечі о 6-й годині ранку сечовий міхур має бути звільненим, ця порція не береться до уваги. Нумерування порцій:

- 1 – 06:15 – 09:00;
- 2 – 09:00 – 12:00;
- 3 – 12:00 – 15:00;
- 4 – 15:00 – 18:00;

- 5 – 18:00 – 21:00;
- 6 – 21:00 – 00:00;
- 7 – 00:00 – 03:00;
- 8 – 03:00 – 06:00.

Якщо в який-небудь проміжок часу сечовипускання не було, ємкість за вказаний часовий проміжок залишається порожньою, але підписана порожня ємкість обов'язково транспортується в лабораторію. Під час збирання ємкості мають зберігатися у холодильнику за температури від +4°C до +8°C. Не можна заморожувати ємкості з сечею.

Для отримання результатів необхідно визначити:

- добовий діурез;
- суму всіх об'ємів усіх проб;
- окремо перші 4 (денних) і останні 4 (нічних) об'єми;
- співвідношення між нічним і денним діурезом;
- урометром густину сечі в кожній порції.

Якщо для визначення густини сечі недостатньо, то її густину визначають так: отриману пробу розводять в 2 рази водою, вимірюють урометром і отриманий результат множать на 2. Якщо об'єм сечі дуже малий, можна розвести в 3 рази і більше і відповідно помножити результат на цю величину. Отримані дані записати в бланк у відповідну графу.

Референтні значення аналізу сечі за Зимницьким становлять:

- **добовий діурез** – 1,5–2,0 л, або близько 65–80 % від кількості випитої за добу рідини;

- **денний діурез** (1–4 порції) : **нічний діурез** (5–8 порції) = 2:1 (денний діурез, тобто сеча, виділена з 6.00 до 18.00, має становити 2/3 – 3/4 від добового, а нічний – 1/3 – 1/4 від добового діурезу);

- **коливання кількості сечі в окремих з 8-ми її порцій** (узятих через певні інтервали часу протягом доби) може бути від 50 до 400 мл;

- **діапазон відносної щільності** – у межах 1,010–1,025;

- **значення відносної щільності в одиничному аналізі сечі понад 1,020** (щільність хоча б однієї порції сечі не нижче 1,020–1,022 г/л) *свідчить про нормальний стан осморегуляторної функції нирок*;

- **чим більше різниця між максимальним і мінімальним значенням відносної щільності**, тим вище функціональна здатність нирок. У нормі вона має бути не менше 0,007–0,010.

Трактування результатів аналізу сечі за Зимницьким. При дослідженні сечі за Зимницьким основним є облік коливань щільності в окремих порціях сечі. У нормі **денні порції сечі мають нижчу густину, ніж нічні**, але не нижче 1,010. **Зниження густини сечі нижче від 1,010 свідчить про зниження концентраційної функції нирок**. Якщо щільність залишається на низькому рівні,

незважаючи на перерви в прийомі їжі та рідини, це також вказує на порушення здатності нирок концентрувати сечу.

Якщо щільність залишається на звичайному рівні, або її коливання не перевищують 0,007 г/л після прийомів рідини, це свідчить про втрату нирками здатності до розведення сечі.

Завдяки проведенню проби Зимницького можна виявити функціональні порушення нирок, що проявляються:

- перевищенням кількості виділеної сечі над кількістю випитої рідини (*поліурія*) – протягом доби із сечею виводиться не близько 65–80 % випитої рідини, а значно більше;
- зменшенням кількості добової сечі (*олігурія*);
- збільшенням діурезу в нічний час (*ніктурія*);
- появою монотонних показників відносної щільності сечі, у результаті чого зменшується різниця між максимальними і мінімальними значеннями;
- зменшенням відносної щільності сечі в усіх порціях, що виявляється *ізостенурією* та *гіпостенурією*.

Поліурія виявляється при цукровому і нецукровому діабеті, а також при спаданні набряків, олігоурія – при збільшенні набряків (незалежно від їхньої причини), накопиченні рідини у порожнинах тіла (асцит, гідроторакс) і внаслідок посиленого потовиділення.

Ніктурія свідчить про обмеження концентраційної функції нирок, або ж може бути ознакою цукрового діабету, гіпертрофії простати різної етіології чи обумовленою прийомом рідини чи діуретиків увечері.

Щільність сечі в усіх порціях може виявитися низькою:

- ізостенурія – стан, при якому максимальна осмолярність сечі дорівнює осмолярності плазми крові – близько 270–330 мосм/л, а максимальна відносна щільність сечі – 1,010–1,012. Ізостенурія свідчить про повне припинення нирками функції осмотичного концентрування;
- гіпостенурія – стан, при якому максимальна осмолярність сечі нижча від осмолярності плазми крові і становить 200–250 мосм/л, а максимальна відносна щільність сечі – 1,005–1,008.

Тривале виділення сечі з низькими значеннями відносної щільності, монотонними показниками у сполученні з олігурією, є ознакою зморщування нирок, хронічної ниркової недостатності з несприятливим прогнозом. Ізостенурія є найважливішою ознакою ниркової недостатності і може виявлятися, зокрема, у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит. Це більш рання ознака ниркової недостатності, ніж збільшення креатиніну та сечовини крові, і можлива при їхньому нормальному вмісті у крові. Водночас ізостенурія та незначні коливання щільності сечі протягом доби можуть бути зумовлені і позанирковими факторами: наявністю набряків, тривалим дотриманням безбілкової та безсольової дієти, прийомом діуретиків.

Гіпостенурія з незначними коливаннями (1,000–1,001 г/л), з рідкими підйомами до 1,003–1,004 г/л може виявлятися при нецукровому діабеті. У цілому, для нецукрового діабету, гіпофізарної недостатності (недостатність вазопресину!) характерна поліурія з низькими значеннями відносної щільності сечі.

Висока щільність сечі (*гіперстенурія*) спостерігається рідше; зокрема, при гострому гломерулонефриті, нефротичному синдромі, застійній нирці при серцевій недостатності осмолярність сечі підвищена до 1200 мосм/л, а відносна щільність сечі – до 1,031–1,035; добовий діурез при цьому зменшений. Поліурія у сполученні з високою відотною щільністю сечі (1,026–1,050) визначається у хворих на цукровий діабет з наявністю глюкозурії.

Аналіз сечі за Нечипоренком призначений для визначення кількості формених елементів, виділених із сечею за 1 добу. Референтні значення (у 1 мл сечі) становлять:

- лейкоцитів – до 2000;
- еритроцитів – до 1000;
- циліндрів – відсутні або 1 на 4 камери Горяєва.

Найпоширеніші причини збільшення кількості лейкоцитів, еритроцитів та циліндрів у 1 мл сечі відповідають причинам збільшення добової екскреції лейкоцитів, еритроцитів та циліндрів.

3.3. Плевральна рідина: транссудати та ексудати

У просторі між парієтальним і вісцеральним листками плеври завжди наявний тонкий шар рідини для змащування та полегшення рухів легень під час вдиху та видиху. У нормі її об'єм становить приблизно 1 мл. Коли у плевральному просторі накопичується щонайменше 10–20 мл рідини, кажуть про **плевральний випіт**. Акумуляція рідини відбувається у випадку, коли або її забагато продукується, або ж вона недостатньо всмоктується.

До накопичення рідини можуть призводити такі патофізіологічні механізми:

- зростання рівня інтерстиційної рідини у легенях через підвищення тиску в легеневих капілярах (при серцевій недостатності) або їхньої проникності (при пневмонії);
- зниження рівня внутрішньоплеврального тиску (при ателектазі);
- зниження онкотичного тиску плазми крові (при гіпоальбумінемії);
- підвищення проникності плевральної мембрани та обструкція лімфовідтоку (напр., при злоякісних захворюваннях або інфекції плеври);
- дефекти діафрагми (при печінковому гідротораксі);
- розрив грудної лімфатичної протоки (хілоторакс).

У дорослих найчастішою етіологією є серцева недостатність, онкологічні захворювання, пневмонія, туберкульоз та емболія легеневої артерії, тоді як у дітей – пневмонія. На основі біохімічного аналізу плевральний випіт розділяють на ексудат та транссудат, що відображає патофізіологічний механізм його утворення. Найпоширеніші причини появи транссудату та різних форм ексудатів наведено в табл. 3.27.

Таблиця 3.27

**Найпоширеніші причини
появи транссудату та різних форм ексудатів**

Тип	Причини
Транссудат	• хронічна серцева недостатність; • нефротичний синдром (у складі гломерулонефриту, амілоїдозу нирок); • цироз печінки; • мікседема
Запальний інфекційний ексудат	• параневмонічний випіт; • туберкульозний плеврит; • піддіафрагмальний абсцес; • внутрішньопечінковий абсцес
Запальний неінфекційний ексудат	• тромбоемболія легеневої артерії; • системні захворювання сполучної тканини; • постінфарктний синдром Дреслера; • гострий панкреатит; • уремія
Пухлинний ексудат	• метастази новоутворень; • лейкомії; • мезотеліома плеври; • синдром Мейгса – плеврит і асцит на тлі карциноми яєчників
Гемоторакс (геморагічний ексудат)	• травма грудної клітини; • метастази новоутворень; • карциноматоз плеври; • розрив судин у плевральних спайках при спонтанному пневмотораксі
Хілоторакс (хілйозний ексудат)	• травма грудного лімфатичного протоку; • лімфома

Транссудат – рідина в серозних порожнинах, що утворюється *внаслідок дисбалансу між гідростатичним тиском у капілярах і колоїдно-*

осмотичним тиском плазми крові, зумовленого загальними (серцева недостатність) чи місцевими порушеннями кровообігу, нефротичним синдромом або внаслідок цирозу печінки. Транссудатний випіт зазвичай зникає під впливом лікування первинного захворювання (напр., діуретиками).

Ексудат – рідина запального походження, що накопичується в серозній порожнині. Її накопичення зумовлене впливом локальних факторів. Установлення його етіології часом становить діагностичну дилему. У США більшість випадків ексудативного плеврального випоту зумовлена пневмонією, злоякісними захворюваннями та тромбоемболією.

Виокремлюють:

- серозно-гнійні та гнійні ексудати (*пноторакс* – накопичення гною у плевральній порожнині (часто як наслідок пневмонії, туберкульозу, абсцесу легенів тощо));
- геморагічні (*гемоторакс* – накопичення крові у плевральній порожнині (часто внаслідок травм));
- хілозні (*хілоторакс* – накопичення у плевральній порожнині хілусу – лімфи з високим вмістом жирів, що витікає із грудної протоки (часто є наслідком травм і хірургічних втручань));
- ексудати, що містять кристали холестерину.

Клінічні варіанти плевральних випотів наведено в табл. 3.28. Для припущення про характер захворювання слід аналізувати показники транссудату чи ексудату в комплексі. Аналіз за одним окремо взятим показником клінічно не ефективний.

Таблиця 3.28

Клінічні варіанти плевральних випотів

Тип	Приналежність	Причини
Застійні випоти пов'язані з порушенням крово- і лімфообігу	Транссудати	• серцева недостатність; • тромбоемболія легеневої артерії
Випоти, пов'язані з порушенням колоїдно-осмотичного тиску плазми крові	Транссудати	• нефротичний синдром; • цироз печінки; • мікседема
Запальні випоти	Ексудати	• при запальних процесах в організмі: інфекційні (бактеріальні, вірусні, рикетсійні, мікоплазмові, грибові), паразитарні, ферментогенні (панкреатогенні); • алергічні та аутоімунні;

Тип	Приналежність	Причини
		• при дифузних захворюваннях сполучної тканини; • посттравматичні
Пухлинні плеврити	Ексудати	• мезотеліома; • метастатичні ураження; • лейкози
Випоти при інших захворюваннях.	Ексудати	• азбестоз; • уремія
Випоти при порушенні цілісності плевральних листків	Ексудати	• спонтанний пневмоторакс; • спонтанний хілоторакс; • спонтанний гемоторакс

Отримання плевральної рідини. Для отримання випотної рідини проводять пункцію відповідної порожнини і *торакоцентез* – аспірацію плевральної рідини за допомогою пункційної голки. Проведення торакоцентезу під контролем УЗД мінімізує ризик розвитку ятрогенного пневмотораксу.

Рідину поміщають у чистий сухий посуд, додають антикоагулянт з розрахунку 1 г цитрату натрію на 1 л рідини або 1/9 частина (до взятого об'єму рідини) розчину цитрату натрію концентрації 38 г/л.

У більшості випадків аналіз плевральної рідини дає цінну діагностичну інформацію або дозволяє чітко встановити етіологію плеврального випоту на основі виявлення злоякісних клітин, мікроорганізмів, лімфи чи наявності трансудату при серцевій недостатності або цирозі. За винятком хворих з явною серцевою недостатністю, торакоцентез слід проводити в усіх пацієнтів з плевральним випотом невідомої етіології. При серцевій недостатності діагностичний торакоцентез показаний тільки за наявності таких атипових симптомів:

- 1) фебрильна гарячка чи плевритичний біль у грудній клітині;
- 2) випіт тільки односторонній або двосторонній, але явно різного розміру;
- 3) випіт не супроводжується кардіомегалією;
- 4) випіт нечутливий до лікування серцевої недостатності.

Відносними протипоказаннями торакоцентезу є порушення гемостазу, невеликий об'єм випоту, штучна вентиляція легень та шкірні захворювання в місці планованої пункції. У деяких випадках після торакоцентезу можуть виникнути ускладнення: біль у місці пункції, шкірна або внутрішня кровотеча, пневмоторакс, емпієма, ушкодження селезінки або печінки.

Аналіз плевральної рідини. У нормі плевральна рідина має такі характеристики:

- прозорий ультрафільтрат плазми крові;
- рН 7,60–7,64;
- вміст білка менш ніж 2 % (10–20 г/л);
- менш ніж 1000 лейкоцитів/мм³;
- концентрація цукру подібна до такої у плазмі крові;
- рівень ЛДГ-активності становить менше 50 % її активності у плазмі крові;
- рівень натрію, калію і кальцію подібний до вмісту цих іонів у міжклітинній рідині.

Візуальне обстеження плевральної рідини також може підказати етіологію захворювання: ексудати та трансудати можуть бути прозорі (серозні) і непрозорі, каламутні (геморагічні, гнійні, хілوزні ексудати). Рідина буває каламутною внаслідок наявності в ній клітин та некротичних тканин (при піотораксі) або високого вмісту жирів (при хілотораксі). Рідина, рівномірно забарвлена кров'ю (при гемотораксі), буває при злоякісних захворюваннях, травмі (включаючи нещодавно перенесені кардіологічні операції), емболії легеневої артерії та пневмонії.

Порівняльна характеристика трансудату та ексудату. При диференційній діагностиці трансудатів та ексудатів слід враховувати характерні, властиві цим видам випотних рідин, ознаки і властивості, деякі з яких наведено в табл. 3.29.

Плевральний трансудат є прозорою, жовтуватою кольору рідиною з невеликою відносною щільністю (1,002–1,015), низьким вмістом білка (5–25 г/л) і без схильності до зсідання при тривалому відстоюванні. Домішки крові і жирових крапель можуть робити трансудати геморагічними і хілозними. Трансудати зазвичай стерильні. Для них характерна низька активність ЛДГ, а вміст клітин не перевищує $1 \cdot 10^9$ /л. Причиною трансудату є застійна серцева недостатність, цироз печінки, нефротичний синдром, інколи мікседема.

Плевральний ексудат є результатом проникнення в плевральну порожнину ексудату із зони запалення. Серозні ексудати мають яскраво-жовтий колір, гнійні (при піотораксі) – жовтувато-зелений з бурим відтінком від домішок крові. Значний вміст крові (при гемотораксі) надає рідині червоно-бурого кольору (геморагічний ексудат). Молочно-білий характер рідини властивий хілозним ексудатам (при хілотораксі). Ексудат холестерину жовтувато-бурого кольору, з коричневим відтінком.

Для ексудатів характерні висока відносна щільність (1,018), великий вміст білка (понад 30 г/л) і фібриногену (унаслідок останнього ексудат

часто підлягає зсіданню при відстоюванні); також вища в ньому активність ЛДГ, а вміст клітин перевищує $1 \cdot 10^9/\text{л}$. Ексудат виявляють при захворюваннях інфекційної природи, панкреатиті, системних захворюваннях сполучної тканини тощо.

Таблиця 3.29

Порівняльна характеристика трансудатів і ексудатів

Ознаки	Трансудат	Ексудат
Колір	лимонно-жовтий	лимонно-жовтий, зеленувато-жовтий, буро-червоний, кров'яний, молочно-білий
Характер	серозний	серозний, серозно-гнійний, гнійний, гнильний, геморагічний, хілосний, холестериновий
Прозорість	прозорі або злегка каламутні	різні ступені помутніння
Відносна щільність	менша від 1,015	більша за 1,015
Вміст білка	менша від 30 г/л	більша за 30 г/л
Проба Рівальта	негативна	позитивна
Здатність до зсідання	не здатний	здатний
Клітинний склад і домішки	лімфоцити і мезотеліальні клітини	різні види лейкоцитів, макрофаги, клітини мезотелію, еритроцити, кристали холестерину, ліпоцити, краплі жиру, елементи злякисних новоутворень
Стерильність	стерильні	містять мікрофлору (стрептококи, стафілококи, диплококи, мікобактерії туберкульозу)

У клінічній практиці ексудат можна чітко віддиференціювати від трансудату на основі **критеріїв Лайта (Light)**, згідно з якими випіт слід вважати ексудатом за наявності хоча б однієї з таких ознак:

- співвідношення рівня білка в плевральній рідині до аналогічного показника в сироватці крові становить понад 0,5;
- співвідношення рівня ЛДГ-активності плевальної рідини до значення відповідного показника в сироватці крові понад 0,6;
- рівень ЛДГ-активності у плевральній рідині становить понад 2/3 верхньої межі норми для сироваткової ЛДГ.

Чутливість критеріїв Лайта для діагностики ексудату сягає майже 100 %. Водночас приблизно 20 % хворих із плевральним випотом, зумо-

вленим серцевою недостатністю (транссудатом), після лікування сечогінними препаратами можуть відповідати цим критеріям для ексудату.

Інший спосіб диференційної діагностики транссудату й ексудату ґрунтується на використанні рівнів загального білка та альбуміну: у цьому випадку, якщо різниця в рівні білка між сироваткою крові та плевральною рідиною становить понад 31 г/л, слід вважати, що у пацієнта транссудатний випіт. Окрім того, градієнт рівня альбуміну між сироваткою крові та випотом понад 12 г/л також вказує на те, що плевральний випіт, найімовірніше, є транссудатом. Проте диференційну діагностику між ексудатом та транссудатом не можна базувати виключно на градієнті рівня білка чи альбуміну – це може призвести до хибної класифікації багатьох випадків ексудату. Нижча чутливість такого підходу пояснюється тим, що для встановлення діагнозу застосовується лише один показник, а не комбінація трьох тестів, як при стандартних критеріях Лайта.

Для диференціювання транссудатів і ексудатів також використовують *пробу Рівальта*. Позитивну пробу Рівальта дають ексудати (оскільки цей тип випотної рідини містить серомucin – речовину глобулінової природи). Для її постановки циліндр ємкістю 100 мл заповнюють дистильованою водою, підкислюють 2-3 краплями концентрованої оцтової кислоти і додають 1-2 краплі досліджуваної рідини. Якщо краплі, що падають, утворюють білувату хмару (нагадує дим від сигарети), що опускається на дно циліндра, то проба позитивна. У транссудаті помутніння по ходу краплі не з'являється (у деяких випадках воно виражене дуже слабо і швидко зникає).

Численні дослідження фізико-хімічних властивостей транссудатів і ексудатів дозволили також встановити деякі закономірності хімічного складу плеврального випоту в ряді патологій, а саме:

- *рівень рН* має діагностичне значення, якщо він нижчий від 7,20. Тоді можливий один із таких станів:

- ускладнений параневмонічний плевральний випіт;
- перфорація стравоходу;
- ревматоїдний плеврит;
- туберкульозний плеврит;
- злоякісний процес;
- гемоторакс;
- загальний ацидоз;

- *рівень цукру* – вміст менший від 3,3 ммоль/л свідчить про те, що у хворого є одне із чотирьох захворювань: пневмонія, туберкульоз, онкологія або ревматизм. Вміст глюкози не обов'язково визначати натще, і не треба брати до уваги її концентрацію в сироватці крові;

- *аденозіндеаміназна активність* (туберкульоз > 90 %);
- *амілазна активність* – підвищується при панкреатиті, онкології, перфоратії стравоходу. При панкреатиті активність амілази значно вища

від верхньої межі норми (64 ммоль/л•год) і перевищує активність амілази сироватки крові. У хворих онкопатологією її підвищений вміст (що незначно перевищує верхню межу норми) спостерігають у 10 %. Первинна пухлина в таких випадках локалізується не в підшлунковій залозі. При перфорації стравоходу слина потрапляє в плевральну порожнину і зумовлює підвищення рівня активності амілази в ексудаті.

3.4. Шлунковий сік

Дослідження вмісту шлунка насамперед спрямовано на оцінку секреторної функції цього органу. На сьогодні відомі різні способи дослідження секреторної функції шлунка, які можна розділити на зондові та беззондові.

3.4.1. Зондові методи дослідження

Зондові методи основні при вивчення шлункової секреції, оскільки при цьому можна отримати достовірну інформацію про діяльність слизової оболонки шлунка. До них, зокрема, належать:

- *одномоментний метод* – отримання однієї порції шлункового соку за допомогою товстого зонду; його сьогодні майже не застосовують, оскільки він не дозволяє отримати істинну картину шлункової секреції в динаміці;

- *фракційний метод* – отримання шлункового соку за допомогою тонкого зонда; при цьому витягуються і досліджуються окремі порції (*фракції*) шлункового вмісту, що і зумовило назву методу. Метод дає можливість отримати чистий шлунковий сік, а також вивчати секреторну, евакуаторну та кислотоутворювальну функції шлунка в динаміці, у тому числі, натщесерце і після дії подразників, досліджувати базальну і стимульовану секрецію. Проте метод не є фізіологічним і часом може бути обтяжливим для хворих; до того ж, неприємні відчуття під час зондування можуть змінювати діяльність шлунка;

- *РН-метричний метод* – електрометричне визначення рН у шлунку за допомогою зонда особливої конструкції.

3.4.1.1. Одномоментний метод отримання шлункового вмісту

Для отримання шлункового вмісту одномоментним (однократним) методом використовують товстий зонд. Методика одномоментного отримання шлункового вмісту складається з двох етапів:

- надання хворому натщесерце *пробного сніданку* з метою збудження секреторної діяльності шлункових залоз; як харчовий подразник шлунко-

вої секретії зазвичай використовують пробний сніданок Боаса–Евальда (35 г черствого білого хліба і 2 стакани несолодкого чаю);

- витягання вмісту шлунка за допомогою зонда – через 45 хв після прийому сніданку вводять зонд, через який виділяється шлунковий вміст.

В аспірованому шлунковому вмісті:

- *визначають його фізичні властивості* (кількість, коефіцієнт розшарування, колір, запах, ступінь подрібнення щільної частини пробного сніданку, вміст слизу);

- *досліджують хімічні показники* (загальну, вільну і зв'язану кислотності, активність пепсину, наявність молочної кислоти чи прихованої крові);

- *проводять мікроскопічне дослідження* (на наявність еритроцитів, лейкоцитів, епітеліальних клітин, зерен крохмалю, крапель нейтрального жиру, м'язових волокон, рослинної клітковини, ниток слизу, патогенних грибків, клітин злоякісних новоутворень, бактерій тощо).

Проте, як було вже зазначено, у сучасній клініці такою методикою вже не користуються, оскільки вона порівняно з іншими існуючими на сьогодні методами дає досить приблизне уявлення про секреторну і моторну функцію шлунка.

3.4.1.2. Фракційний зондовий метод

Застосування цього методу дозволяє оцінити стан шлункової секретії та моторної функції шлунка в динаміці. При цьому можна встановити рівні **базальної секретії шлунка** (т. зв. секретія голодного шлунка; при цьому шлунковий сік виділяється у відповідь на подразнення слизової оболонки шлунка зондом (механічний подразник) і **стимульованої секретії** (таку назву має секретія, що виникає у відповідь на введення подразника – стимулятора секретії). Також є змога визначити **годинну напругу секретії** – об'єм вмісту шлунка, одержаний за годину. Окремо визначають *годинну напругу базальної і стимульованої секретії*.

Для дослідження стимульованої секретії як збудники шлункової секретії застосовують *ентеральні* (пробні сніданки) і *парентеральні подразники*.

Ентеральними подразниками-стимуляторами секретії є пробні сніданки, що вводяться у шлунок через зонд і є слабкими стимуляторами шлункової секретії – м'ясний бульйон, капустяний сніданок, хлібний сніданок, алкогольний сніданок тощо. Зазвичай використовують сік або 7 %-й відвар капусти (капустяний сніданок за Лепорським), тому що він має виражену сокогінну дію, фізіологічний (на відміну від алкогольного) і дешевим (на відміну від бульйонного).

Але ентеральні подразники мають і деякі недоліки, до яких, зокрема, належить непостійний хімічний склад, що може впливати на характер

секреції. До того ж, при зондуванні пробні сніданки змішуються зі шлунковим соком і спотворюють результати аналізу.

Парентеральні подразники-стимулятори секреції вводять підшкірно або внутрішньовенно. Це гістамін, пентагастрин, гастрин, інсулін. Парентеральні подразники мають декілька переваг порівняно з ентеральними. Зокрема, їхній склад постійний, вони виявляють сильний секреторний ефект, не змішуються зі шлунковим соком під час зондування, що дає змогу одержати його без домішок. До недоліків належать перш за все низька фізіологічність препаратів та можливість розвитку побічних ефектів, наприклад, судинних реакцій на гістамін чи гіпоглікемічних станів на інсулін.

Гістамін – один із найсильніших стимуляторів шлункової секреції, що викликає залежно від дози субмаксимальну й максимальну гістамінову секрецію. Показано пряму залежність між масою функціонуючих парієтальних (обкладових) клітин і дебітом (приростом) соляної кислоти після максимальної гістамінової стимуляції. Зменшення кількості функціонуючих парієтальних клітин, відповідно, корелює з об'ємом кислотної секреції.

Гістамін застосовують для диференційної діагностики *органічної ахлоргідрії*, що залежить від атрофічних змін слизової оболонки шлунка, від *функціональної*, пов'язаної з гальмуванням шлункової секреції.

Простий і подвійний гістаміновий тести (підшкірне введення 0,08 л розчину гістаміну гідрохлориду на 1 кг маси тіла обстежуваного) належать до **методів субмаксимальної стимуляції шлункової секреції** (напр., субмаксимальний тест Кейя). При **максимальному гістаміновому тесті** Кейя підшкірно вводять розчин гістаміну дигідрохлориду з розрахунку 0,024 мг на 1 кг маси тіла хворого. За 30 хв до введення гістаміну вводять 2 мл 2 %-го розчину супрастину для запобігання його токсичної дії. Метод Кейя застосовують переважно в наукових дослідженнях.

Методика фракційного зондового методу передбачає введення у порожнину шлунка зонд, через який отримується шлунковий сік для досліджень його якісного та кількісного складу. *Першу порцію* (яка береться вранці та натще) отримують одразу ж після введення зонда у шлунок (тонкий еластичний гумовий зонд діаметром 4-5 мм, завдовжки 1 м, з позначкою до місця введення), і за допомогою вакууму всмоктують весь вміст шлунка. Потім через кожних 15 хв (*протягом години*) отримують *наступні 4 порції* (2, 3, 4, 5). Подразником при цьому є зонд, введений у шлунок (**перша фаза секреції**, або **базальна секреція**). Кількість соку, отримана за цю годину, відповідає **годинній напрузі у фазі базальної секреції**. Кількість соляної кислоти в міліграмах або ммоль, вироблена за цю годину (мг/год, ммоль/год), становить **дебіт-годину соляної кислоти у фазі базальної секреції**.

Після цього вводять *харчовий подразник* – 200 мл капустяного відвару з концентрацією 70 г/л. Через 10 хв після введення харчового подразника витягають 10 мл шлункового вмісту (*порція 6*), а ще через 15 хв відкачують весь вміст шлунка – залишок пробного сніданку (*порція 7*). Надалі протягом години кожні 15 хв збирають *ще 4 порції (8, 9, 10, 11)* шлункового вмісту. Отриманий сік відображає **другу нейрогуморальну фазу шлункової секреції, стимульовану секрецію**. Кількість соку, виділеного за цю годину, становить **годинну напругу у фазі стимульованої секреції**, а кількість соляної кислоти в міліграмах або ммоль/год відповідає **дебіт-годині соляної кислоти у фазі стимульованої секреції**.

Усі порції шлункового соку підлягають макроскопічному та хімічному дослідженню. За допомогою макроскопічного (фізичного) дослідження визначають:

- кількість отриманого шлункового соку в різні фази секреції;
- його колір, запах;
- наявність слизу та домішок.

У кожній порції визначають:

- показники кислотності шлункового соку;
- його лужний компонент (наявність слизу);
- кількість та активність ферментів.

На основі цих даних роблять висновки про секреторну діяльність шлунка.

Фізико-хімічні характеристики отриманих порцій шлункового соку. Натщесерце отримують невелику кількість лужного соку, в умовах базальної секреції – багато кислого соку.

Кількість (об'єм) шлункового соку. Визначають такі об'єми шлункового соку:

- **натще (порція 1)** – у здорових людей не перевищує 50 мл;
- об'єм базальної секреції, або **годинна напруга 1-ї фази секреції (сума об'ємів порцій 2, 3, 4, 5)** – у нормі 50–100 мл;
- об'єм шлункового вмісту, що витягають через 25 хв після пробного сніданку (залишок), – **порція 7**;
- об'єм стимульованої секреції, або **годинна напруга 2-ї фази секреції (сума об'ємів 8, 9, 10 і 11)** – у нормі 60–110 мл, а стимульованої гістаміном – до 150 мл.

За кількістю шлункового соку можна оцінити секреторну й евакуаторну функції шлунка. Значне збільшення кількості порції натще може свідчити про порушення евакуаторної функції шлунка. Підтверджує це припущення виявлення в порції натще залишків їжі, сарцин або паличок молочнокислого бродіння, молочної кислоти, що є ознакою застійних явищ у шлунку, звуження (стенозу) пілоричної частини шлунка або атонії шлунка.

Колір. У нормі безбарвний або сіруватий; через домішки жовчі стає жовтим або зеленим. За наявності крові у шлунку під впливом HCl гемоглобін крові перетворюється на солянокислий гематин, що надає шлунковому соку бурого, коричневого або чорного кольору. Якщо у шлунковому соку відсутня HCl, домішки крові надають йому червоного забарвлення.

Запах. У нормі запаху майже немає або є слабкий кислуватий запах. Якщо в ньому відсутня HCl, він набуває специфічного запаху масляної, молочної або оцтової кислот. Якщо у шлунку розвиваються гнилісні процеси внаслідок гниття білків їжі або розпаду ракової пухлини, шлунковий сік набуває гнилісного запаху.

Слиз. У шлунковому соку може бути слиз, що потрапив туди з носоглотки. Він містить повітря, тому плаває на поверхні шлункового соку у вигляді грубих пластівців і клаптів. Якщо ж слиз змішаний із харчовими масами, в'язкий і тягучий, складно відокремлюється, це свідчить про наявність запального процесу у шлунку (напр., при гастриті) і про застійні явища. Іноді в шлунковому соку слиз виявляють при *ахілії* (це стан, що супроводжується одночасною відсутністю пепсину і HCl). Пінистий слиз свідчить про бродіння вмісту шлунка внаслідок застою.

Хімічне дослідження дає змогу оцінити кислотоутворювальну та секреторну функції шлунка. Вивчення *кислотоутворювальної функції шлунка* складається із трьох етапів:

- визначення кислотності шлункового соку;
- визначення кислотної продукції (за показниками дебіт-години вільної HCl, дебіт-години HCl базальної секреції (BAO, базальна кислотна продукція), дебіт-години HCl секреції, стимульованої субмаксимальною дозою гістаміну (SAO, субмаксимальна кислотна продукція) і дебіт-години HCl секреції, стимульованої максимальною дозою гістаміну (MAO, максимальна кислотна продукція));
- визначення дефіциту HCl.

Секреторна функція шлунка оцінюється в основному за даними про теолітичну активність шлункового соку.

Поняття кислотності шлункового соку, види кислотності, методи визначення. Визначення кислотності шлункового соку дає змогу оцінити кислотоутворювальну функцію шлунка і включає:

- визначення загальної кислотності;
- встановлення рівня вільної та зв'язаної HCl;
- вимірювання вмісту кислотного залишку.

Визначення кислотності шлункового соку проводять *титрометричним методом*, принцип якого полягає в нейтралізації кислих компонентів шлункового вмісту лугом за наявності індикатора.

Загальна кислотність – це сума всіх кислих компонентів, що містяться в шлунковому соку, до яких належать:

- вільна HCl;
- зв'язана HCl;
- кислотний залишок.

Визначення загальної кислотності проводять за допомогою індикатора *фенолфталеїну* (у кислому середовищі він безбарвний, а у лужному при pH 8,2–10,0 набуває рожевого кольору) методом титрування 0,1 н розчином КОН.

Вільна соляна кислота – це та частина HCl, що міститься у шлунковому соку у вільному стані у вигляді дисоційованих іонів H^+ і Cl^- . Визначення вільної HCl проводять за допомогою індикатора *диметиламідозобензолу* (за наявності вільної HCl він червоного кольору, а при нейтралізації набуває оранжевого кольору) методом титрування 0,1 н розчином КОН.

Зв'язана соляна кислота – це частина HCl, яка сполучається з білками, у т. ч., з гастромукопротеїном, і тому міститься у шлунковому соку у вигляді недисоційованих молекул. Визначення зв'язаної HCl проводять за допомогою індикатора *алізаринсульфонату натрію* (у кислому середовищі він має жовтий колір, а при нейтралізації всіх кислих компонентів, за винятком зв'язаної HCl, стає фіолетовим) титруванням 0,1 н розчином КОН. При гастриті, виразці, що кровоточить, розпаді пухлини кількість білка у шлунку збільшується, при цьому може збільшуватися і цей показник.

Кислотний залишок складається з органічних кислот (масляної, молочної, оцтової) та кислих фосфатів і сульфатів. На практиці визначення загальної кислотності, вільної та зв'язаної HCl титрометричним методом проводять у двох порціях шлункового вмісту з трьома індикаторами (за *методом Тенфера*) або в одній порції з двома індикаторами (за *методом Міхаеліса*). Показники кислотності в нормі залежать від фази секреції (натще, базальна секреція, стимульована секреція) та методу стимуляції шлункової секреції.

Натще:

- загальна кислотність – до 40 ммоль/л;
- вільна HCl – до 20 ммоль/л.

У базальний період секреції:

- загальна кислотність – 40–60 ммоль/л;
- вільна HCl – 20–40 ммоль/л.

У стимульований період секреції:

- після стимуляції капустиним відваром (за Лепорським):
 - загальна кислотність – 40–60 ммоль/л;
 - вільна HCl – 20–40 ммоль/л;
- після стимуляції субмаксимальною дозою гістаміну:

- загальна кислотність – 80–100 ммоль/л;
- вільна HCl – 65–85 ммоль/л;
- після стимуляції максимальною дозою гістаміну:
 - загальна кислотність – 100–120 ммоль/л;
 - вільна HCl – 90–110 ммоль/л.

Визначення кислотної продукції. Для об'єктивнішої оцінки кислотоутворювальної функції шлунка введено поняття дебіт-години. **Дебіт соляної кислоти** відображає абсолютну кількість виділеної шлунком HCl за певний проміжок часу. Показник розраховують за годину дослідження в різні фази шлункової секреції (**дебіт-година**) і виражають у мілімолях. Розрізняють:

- дебіт вільної HCl (1);
- дебіт зв'язаної HCl (2);
- дебіт HCl (кислотна продукція) (3) – цей показник розраховують, виходячи зі значень загальної кислотності.

В Україні прийнято визначати **дебіт вільної соляної кислоти** (1). За фізіологічної норми значення цього показника натще не перевищує 1 ммоль; в умовах базальної секреції воно становить 1–4 ммоль; у період стимуляції шлункової секреції за Лепорським (капустяний пробний сніданок) – 1–4,5 ммоль; при субмаксимальній стимуляції гістаміном – 6,5–12 ммоль; при максимальній стимуляції гістаміном – 16–24 ммоль.

За кордоном орієнтуються на **дебіт соляної кислоти** (3), що розраховують на основі величин загальної кислотності за формулою

$$D = V1 \times E1 \times 0,001 + V2 \times E2 \times 0,001 + V3 \times E3 \times 0,001 + V4 \times E4 \times 0,001,$$

де D – дебіт-година HCl, ммоль; V – об'єм відповідної порції шлункового соку, мл; E – концентрація HCl відповідної порції, ммоль/л.

Оскільки величина дебіт-години залежить від годинної напруги секреції, необхідно намагатися досягнути повної аспірації шлункового вмісту під час зондування. Згідно з референтними значеннями дебіт-година HCl натще не перевищує 2 ммоль. Дебіт-годину HCl базальної секреції позначають як ВАО (базальна кислотна продукція), її референтні значення становлять 1,5–5,5 ммоль. Дебіт-година HCl секреції, стимульованої субмаксимальною дозою гістаміну, отримала назву SAO (субмаксимальна кислотна продукція), її фізіологічна норма – 8–14 ммоль. Дебіт-година HCl секреції, стимульованої максимальною дозою гістаміну – MAO (максимальна кислотна продукція) – має референтні значення у межах 18–26 ммоль.

Дефіцит хлоридної кислоти. Діагностичне значення визначення. Відсутність у шлунковому соку вільної хлоридної кислоти (**ахлоргідрія**) свідчить про пригнічення кислотоутворення, яке оцінюють за **дефіцитом хлоридної кислоти**.

Визначають дефіцит хлоридної кислоти титруванням шлункового вмісту (у якому відсутня ця кислота) 0,1 н розчином HCl до появи віль-

ної НСІ за наявності індикатора – 1 %-го спиртового розчину диметил-амідоазобензолу. Кількість 0,1 н розчину НСІ у мілілітрах, що пішла на титрування 100 мл шлункового вмісту, відповідатиме її дефіциту в титраційних одиницях або в ммоль/л. Максимально можливий дефіцит НСІ становить 40 ммоль/л. Такий дефіцит вказує на повне припинення секреції НСІ парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка, тобто на *абсолютну ахлоргідрію*.

Нижчі показники дефіциту НСІ свідчать про те, що вона виробляється, але нейтралізується або зв'язується, і тому у вільному стані не виявляється. Це так звана *відносна ахлоргідрія*. Відносна ахлоргідрія може спостерігатися у двох формах:

- уся НСІ, що виділилася, нейтралізується лужним компонентом і не виявляється у шлунку не лише у вільному, але й у зв'язаному стані;
- НСІ, що виділяється парієтальними клітинами, переходить у зв'язану форму, оскільки сполучається з продуктами тканинного розпаду, гноем, кров'ю та слизом. При цій формі відносної ахлоргідрії шлунковий сік містить зв'язану НСІ.

Молочна кислота. Діагностичне значення виявлення. Окрім НСІ у шлунковому соку можуть міститися інші кислоти, серед яких клінічне значення має молочна кислота. Якісний метод виявлення молочної кислоти (**реакція Уффельмана**) ґрунтується на появі жовто-зеленуватого забарвлення при її взаємодії із ферумом (III) хлоридом у результаті утворення молочно-кислого лактату феруму.

У нормі у шлунковому соку молочна кислота відсутня. Її поява у шлунку натщесерце може свідчити про сповільнену евакуацію шлункового вмісту і розвиток бродильних процесів унаслідок посиленої життєдіяльності паличок молочнокислого бродіння, якщо у шлунку відсутня вільна НСІ (застій у шлунку). Наявність молочної кислоти у шлунковому вмісті також може бути однією з ознак раку шлунка, оскільки вона є продуктом метаболізму ракових клітин.

Поняття про ферментативну активність шлункового соку. Ферментативна активність шлункового соку оцінюється за даними визначення протеолітичної активності, що на 95 % забезпечується пепсином. Для визначення цього показника запропоновано декілька методик, які відрізняються одна від одної субстратом для перетравлення і часом контакту із ферментом. Найпоширенішим у клінічних лабораторіях є **метод Туголукова**, який дозволяє визначити пепсин шлункового соку, пепсиноген крові та уропепсиноген (пепсиноген, що потрапляє з крові у сечу). Метод ґрунтується на визначенні протеолітичної дії пепсину в пробірці: за кількістю перетравленого білка (у розчині сухої плазми) роблять висновок про кількість пепсину в біологічному матеріалі, наприклад, у шлунковому соку. Нормальні показники концентрації пепсину за Туголуковим наведено в табл. 3.30:

Таблиця 3.30

Референтні значення концентрації пепсину за Туголуковим

Порції шлункового соку		Значення
Порція натще		0–0,2 г/л
Базальний період секреції		0,2–0,4 г/л
Стимульований період секреції	за Лепорським	0,2–0,45 г/л
	при субмаксимальній стимуляції гістаміном	0,5–0,65 г/л
	при максимальній стимуляції гістаміном	0,5–0,75 г/л

Трактування результатів фракційного зондового методу. Референтні значення показників секреції шлунка в нормі наведено в табл. 3.31.

1. Функції шлунка натщесерце. За фізіологічної норми у шлунку натщесерце має міститися від 5 до 50 мл (0,005–0,05 л) шлункового соку. Збільшення кількості шлункового вмісту натщесерце спостерігається при зловживанні палінням, виразковій хворобі, стенозі воротаря. Зниження значення цього показника може бути обумовлено зменшенням секреторної функції шлунка, що спостерігається при хронічних гастритах і раку шлунка.

2. Секреторна та евакуаторна функції. Про стан секреторної і евакуаторної функції судять за об'ємом (у мл) шлункового вмісту, отриманого натщесерце, в умовах базальної і стимульованої секреції, а також за годинною напругою секреції (кількість шлункового вмісту, отриманого за 1 год дослідження).

При нормальній секреторній і моторній функціях шлунка об'єм порції натщесерце не перевищує 50 мл, годинна напруга базальної секреції становить 50–100 мл, годинна напруга секреції після введення у шлунок пробного подразника – 60–100 мл, годинна напруга секреції після введення гістаміну – 100–150 мл.

Збільшення об'єму шлункового вмісту може свідчити про гіперсекрецію або сповільнену евакуацію зі шлунка і навпаки, його зменшення виявляється при прискореному спорожненні шлунка або зниженні секреції. Збільшення годинної напруги секреції (понад 100 мл у першу фазу і понад 150 мл у другу фазу) свідчить про гіперсекрецію слизової оболонки шлунка, зменшення – про гіпосекрецію.

3. Кислотоутворювальна функція шлунка. Вивчення цієї функції шлунка складається з визначення в кожній порції вільної і зв'язаної HCl, загальної кислотності, дебіт-години HCl (абсолютна кількість продукції HCl протягом години) і рН шлункового соку. При оцінці показників кислотності звертають увагу на концентрацію вільної HCl у шлунковому вмісті натще, на щонайвищий рівень вільної HCl і загальної кислотності, на різницю між загальною кислотністю і вмістом HCl (вільної і зв'язаної) і на форму кривої кислотності.

Таблиця 3.31

Референтні значення показників секреції шлунка в нормі

Секреція шлунка	Загальна кислотність	Вільна НСІ	рН	Дебіт НСІ	Дебіт вільної НСІ	Об'єми шлункового соку (в мл)	Пепсин, г/л
	в титраційних одиницях			в ммоль			
Натщесерце	до 40	до 20		до 2	до 1	до 50	0–0,2
Базальна стимуляція	40–60	20–40		1,5–5,5	1–4	50–100	0,2–0,4
Субмаксимальна стимуляція гістаміном (за Кейєм)	80–100	60–85	1,1–1,2	8–14	5–12	100–140	0,5–0,65

Підвищення загальної кислотності і вільної HCl свідчить про гіперсекрецію обкладкових залоз шлунка (**гіперацидитас**) і навпаки, зниження кислотності шлункового соку вказує на зниження секреторної функції шлунка (**гіпоацидитас**). Нульові цифри кислотності в кожній порції шлункового вмісту після введення гістаміну вказують на різке зменшення шлункової секреції (**анацидитас**).

Цифри загальної кислотності, окрім того, можуть підвищуватися не лише через посилення кислотоутворювальної функції, а також через наявність інших кислот органічного походження внаслідок різних патологічних процесів у шлунку.

Для оцінки кислотоутворювальної функції шлунка велике значення має обчислення дебіт-години HCl, тобто кількість HCl (у ммоль) за 1 год секреції. Дебіт-година HCl більш достовірно, ніж концентрація, відображає стан кислотоутворювальної функції шлунка. У нормі дебіт-година HCl у першу фазу секреції перебуває у межах 1,5–5,5 ммоль, а в другу фазу – у межах 8–14 ммоль після введення гістаміну.

Якщо при дослідженні зі стимуляцією гістаміном у шлунковому соку виявляють соляну кислоту, то ахлоргідрія, виявлена раніше зондуванням без застосування гістаміну, розцінюється як функціональна. *Функціональна ахлоргідрія* спостерігається при патологічних процесах, що супроводжуються пригніченням шлункової секреції, а в деяких випадках може бути реакцією на саме зондування. При *органічній ахлоргідрії* після введення гістаміну вільна соляна кислота не з'являється. Органічна ахлоргідрія супроводжує анемію Аддісона–Бірмера, атрофічний гастрит і часто рак шлунка.

4. Ферментотворювальна функція шлунка. Референтні значення вмісту пепсину, визначеного методом Туголукова, у порціях натщесерце, базальної та стимульованої секреції наведено в табл. 3.30 і 3.31. Вміст пепсину – важливий показник у діагностиці **ахілії** (стану, при якому у шлунковому соку відсутні HCl і пепсин). Ахілія супроводжує анемію Аддісона–Бірмера, але не властива іншим формам B₁₂-дефіцитних анемій. Ахілія, що супроводжує особливу форму гастриту, – **ригідний гастрит**, вимагає додаткових досліджень для виключення раку шлунка.

3.4.1.3. рН-метрія шлункового соку

Внутрішньошлункова рН-метрія належить до найбільш точних методів оцінювання функціонального стану шлунка. Визначення рН проводиться за допомогою установки, що складається із рН-оливи, у яку вмонтовані електродні пари (сурм'яний і хлоросріблястий електроди) рН-зонда; у зонді проходять дроти, що забезпечують з'єднання реєструючого приладу з рН-метром.

Зонд вводять через рот на глибину 55–60 см так, щоб кінцева олива перебувала в антрумі або нижньому полюсі шлунка. Реєстрацію проводять через кожні 10–15 хв протягом години до і після вживання подраз-

ника (гістаміну). Динамічне дослідження може бути представлено графічно у вигляді ацидограми.

Останніми роками для визначення рН одночасно з іншими параметрами (температура, тиск) використовують телеметричні дослідження за допомогою ендорадіозонда. Цим методом можна досліджувати кислотоутворювальну функцію шлунка як у базальний період секреції, так і в стимульований, після введення парентерального стимулятора (гістаміну). Метод більш чутливий і точний, ніж титрометричний, оскільки дає змогу визначати кислотність у діапазоні рН 3,5–6,9, тобто тоді, коли титрометричним методом визначається ахлоргідрія. Під час дослідження електрометричним методом ахлоргідрія встановлюється тільки за рН 8. Висока діагностична цінність цього методу також полягає в можливості динамічного спостереження за виділенням HCl під час споживання їжі, а також після введення гістаміну, можливості об'єктивно реєструвати процеси кислотоутворення в різних відділах шлунка, незважаючи на домішки у шлунковому вмісті крові та жовчі. Недоліком методу є те, що він не дає дані про об'єм секреції.

У нормі рН шлункового вмісту в період нестимульованої секреції дорівнює 1,5–2,0, після вживання подразника – 1,2–1,7. рН 1,3–1,5 відповідає **помірній гіперацидності**; рН 0,9–1,2 – **вираженій гіперацидності**; рН 2,3–3,5 – **помірній гіпоацидності**; рН 3,6–6,9 – **вираженій гіпоацидності**; рН 7,0 – **анацидності**.

3.4.2. Беззондові методи

Беззондові методи легше переносяться хворими, проте вони менш точні і дають лише орієнтовну інформацію про шлункову секрецію. Їх застосовують у тих випадках, коли є протипоказання до фракційного зондування: звуження стравоходу, аневризми аорти, гіпертонія, нещодавня гастродуоденальна кровотеча, гострі отруєння, опіки, бронхіальна астма, вік, вагітність тощо.

Десмоїдна проба за Салі. Кислотність оцінюють за інтенсивністю забарвлення сечі метиленовим синім, що потрапляє у шлунок з десмоїдного мішечка після розчинення кетгуту під дією хлоридної кислоти і пепсину. У мішечок з тонкої гуми поміщають 0,15 г метиленового синього, перев'язують кетгутом, перевіряють на герметичність і дають пацієнту. Хворий ковтає десмоїдний мішечок натще, потім снідає. Через 3, 5 і 20 год після сніданку збирають три порції сечі. У шлунку під дією HCl й пепсину кетгут перетравлюється, мішечок розкривається, метиленовий синій потрапляє в шлунок, всмоктується в кров і виводиться з організму з сечею. Визначають час появи та інтенсивність забарвлення сечі метиленовим синім у блакитний, синій або зелений колір.

Діагностичне значення. У нормі перша порція сечі (3 год) не забарвлена, друга (5 год) – забарвлена у світло-зелений колір, третя (20 год) – в інтенсивно-зелений або синій колір. У випадку гіперхлоргідрії забарвлені всі три порції сечі, причому друга і третя – в інтенсивно-синій колір; у випадку гіпохлоргідрії забарвлена лише третя порція, перша й друга – не забарвлені; у випадку ахлоргідрії всі три порції сечі безбарвні.

Методи із застосуванням іонообмінних смол полягають у введенні ентерально у шлунок нетоксичних для організму іонообмінних смол, зв'язаних з певним барвником і здатних обмінюватись іонами в кислому середовищі. У шлунку H^+ -іони, утворені при дисоціації HCl , витісняють еквівалентну кількість іонів барвника зі смоли; барвник всмоктується з кишечника в кров і виділяється з організму із сечею, колір якої змінюється залежно від того, наскільки активно здійснювалась взаємодія у шлунку H^+ -іонів з іонами барвника. Отже, кількість HCl оцінюють за забарвленням сечі. Колориметрію проводять візуально за допомогою кольорової шкали (анацидний стан – колір сечі не змінюється, гіперацидний стан – сеча інтенсивно забарвлена, нормацидний стан – сеча у міру забарвлена). Найпоширеніші методами, що ґрунтуються на цьому принципі, є "Гастротест" та "Ацидотест".

"Гастротест" – таблетки, що містять кофеїн-бензоат натрію і барвник (3-фенілазо-2,6-діамінопіридин), сполучений з іонообмінними смолами. Після перорального прийому таблеток гастротесту у шлунку барвник витісняється з іонообмінних смол іонами H^+ у кількості, залежній від кількості HCl , після чого виходить із сечею. За інтенсивністю її забарвлення, шляхом порівняння з індикаторною шкалою, судять про кислотність шлункового вмісту (орієнтовно). *"Ацидотест"* – таблетки, що містять кофеїн-бензоат натрію і барвник (2,4-діаміно-4-етоксіязобензол), сполучений з іонообмінними смолами. Принцип методу аналогічний "Гастротесту".

Визначення уропепсиногену. Близько 1 % пепсиногену у шлунку всмоктується в кров і виділяється із сечею у вигляді уропепсиногену, який у кислому середовищі перетворюється на активний фермент – уропепсин. Уропепсиноген визначають за методом Туголукова, що ґрунтується на визначенні протеолітичної дії уропепсину на білки плазми крові. Дослідження здійснюють у тій самій послідовності, що й під час вивчення протеолітичної активності шлункового соку, але замість останнього беруть 1 мл сечі. Результат виражають у протеолітичній активності годинної або добової сечі.

Діагностичне значення. У здорових людей за добу виділяється 38–96 мг уропепсиногену, а годинна напруга уропепсиногену становить 2–3 мг/год. Високі показники уропепсиногену можуть свідчити про виразкову хворобу шлунка або дванадцятипалої кишки. Кровотечі у хворих на рак

шлунка супроводжуються низькими показниками уропепсиногену. Останні також можуть свідчити про глибоку атрофію залоз шлунка.

До трактування результатів визначення уропепсиногену треба ставитися обережно, тому що в здорових людей його показники характеризуються значними коливаннями.

3.5. Жовч

Жовч екскретується печінкою в кишечник. Основні компоненти жовчі наведено в табл. 3.32.

Таблиця 3.32

Якісний хімічний склад жовчі

- *Вода*
- *Жовчні кислоти* та їхні солі (головний органічний компонент)
- *Фосфоліпіди* – головним чином фосфатидилхолін. Разом із жовчними кислотами фосфоліпіди формують змішані міцели, які необхідні для розчинення у жовчі інших її компонентів, зокрема, холестерину
 - *Холестерин* – погано розчинний у воді, міститься у складі змішаних міцел. При порушенні формування міцел випадає в осад і стає основою жовчних каменів
 - *Жовчні пігменти* – білірубін (основний)
 - *Метаболіти гормонів і лікарських препаратів* – тиреоїдні та стероїдні гормони видаляються з організму після кон'югації з рядом сполук у складі жовчі. Лікарські препарати та інші сторонні речовини модифікуються (детоксифікуються) у гладенькому ЕПР гепатоцитів за участю цитохрому Р450 та видаляються у складі жовчі
 - *Білки*
 - *Неорганічні іони* – HCO_3^- (попадають у жовч головним чином завдяки дії холангіоцитів)

Саме із жовчю до кишечника надходять **жовчні кислоти**, які беруть участь у емульгації жирів, полегшуючи їхнє перетравлення, а також залучаються у формування змішаних міцел – холейнових комплексів, у складі яких із кишечника реабсорбуються жирні кислоти, холестерин та жиророзчинні вітаміни. Ще однією функцією жовчі є видалення з організму ряду кон'югатів – комплексних сполук, утворених у процесі детоксикації ендо- і екзогенних шкідливих для організму речовин.

Секреція жовчі печінкою залучає такі етапи:

- **секреція первинної (канальцевої, каналікулярної) жовчі гепатоцитами.** При цьому компоненти жовчі захоплюються гепатоцитами

із крові та переносяться у просвіт жовчного каналця. Функціональною секреторною одиницею при цьому є пара гепатоцитів, а жовчний каналець – це порожнина, утворена апікальними мембранами сусідніх гепатоцитів і герметизована щільними контактами;

- **секреція вторинної (протокової) жовчі холангіоцитами** – клітинами, що утворюють стінки жовчних проток. Ці клітини, залучаючи процеси секреції та реабсорбції, здійснюють модифікацію первинної жовчі, яка перетворюється на вторинну – протокову. Хоча холангіоцити становлять близько 3–5 % загальної популяції клітин печінки, вони секретують близько 40 % загальної кількості жовчі;

- **модифікація жовчі у жовчному міхурі (формування міхурової жовчі).** У жовчному міхурі здійснюється реабсорбція іонів Na^+ , Cl^- та H_2O . Органічні сполуки майже не реабсорбуються. Наслідком цих процесів є концентрування (насичення, згущення) сечі у жовчному міхурі. Також клітини жовчного міхура секретують H^+ (це забезпечує певне підкиснення жовчі) і глікопротеїни – компоненти слизу (муцини), які утворюються в клітинах жовчного міхура.

Відносна густина печінкової жовчі – 1,01, а міхурової – 1,04. Вміст основних компонентів (жовчних кислот, пігментів, холестерину, Ca^{2+}) у міхуровій жовчі в 5–10 разів вищий, ніж у протоковій, унаслідок концентрування жовчі за рахунок всмоктування води й електролітів (табл. 3.33). Високий вміст жовчних кислот у жовчному міхурі знижує ризик формування в ньому холестеринових жовчних каменів.

Таблиця 3.33

**Вміст основних компонентів
у міхуровій та протоковій жовчі людини**

Компоненти	Печінкова жовч	Міхурова жовч	Компоненти	Печінкова жовч	Міхурова жовч
Вода, %	97,4	86,65	Іони, ммоль/л:		
Щільні речовини, %:	2,6	13,35	катіони:	145	130
• жовчнокислі солі	1,03	9,14	• Na^+		
• пігменти і муцин	0,53	2,98	• K^+	5	9
• холестерин	0,06	0,26	• Ca^{2+}	2,5	6
• жирні кислоти і ліпіди	0,14	0,32	аніони:		
Неорганічні солі	0,84	0,65	• Cl^-		
				100	75

3.5.1. Дуоденальне зондування

Дуоденальний вміст отримують за допомогою зонду, на кінці якого міститься металева чи пластикова олива з отворами, що сполучаються з просвітом зонда. Під час цього дослідження одержують три порції жовчі (А, В, С). Простерилізований кип'ятінням дуоденальний зонд вводиться у шлунок точно так само, як і тонкий шлунковий. Але після того, як хворий проковтнув зонд до першої мітки, введення його тимчасово припиняється. Хворого укладають на кушетку на правий бік, під таз підкладають подушку або вал, під праве підребер'я – грілку. Таке положення хворого сприяє зсуву шлунка догори і полегшує проходження зонда через воротар. Надалі хворий повинен дуже повільно продовжувати заковтувати зонд до другої, а потім і до третьої мітки. Просування зонда зі шлунка в дванадцятипалу кишку відбувається тільки під час періодичного відкриття воротаря і займає зазвичай не менше 0,5–1,0 год (а іноді і до 2 год). Вільний кінець зонда опускається у склянку або пробірку, яка стоїть біля кушетки на підставці.

Порції жовчі.

Порція А – дуоденальна жовч є сумішшю жовчі, панкреатичного і кишкового соку, а також домішок шлункового вмісту, об'ємом 15–40 мл золотисто-жовтого кольору.

Порція В – міхурова жовч, для її одержання необхідно викликати рефлексорне скорочення м'язів жовчного міхура. Для цього через зонд вводять один зі стимуляторів скорочення жовчного міхура (30–50 мл теплої 33 %-го розчину магнію сульфату, рослинну олію, 10 %-й розчин глюкози тощо). Вона густа, темно-маслинового кольору, об'ємом 50–60 мл. При спастичних і атонічних дискінезіях міхура об'єм порції В може відповідно зменшуватися чи збільшуватися. Відсутність порції В може свідчити про закупорку міхурової протоки каменем чи стискання його пухлиною, про атонію жовчного міхура.

Порція С походить із внутрішньопечінкових жовчних ходів і починає надходити слідом за міхуровою жовчю. Вона прозора, менш концентрована, золотисто-жовтого кольору без домішок (кількість 15–20 мл). Відсутність порції С може бути ознакою закупорки загальної жовчної протоки чи важкого ушкодження печінки.

Лабораторне дослідження дуоденального вмісту проводиться негайно після його отримання, оскільки травні ферменти, що містяться в ньому, перетравлюють лейкоцити. Аналіз включає:

- визначення фізико-хімічних властивостей жовчі порцій А, В, С;
- мікроскопічне дослідження всіх трьох порцій;
- бактеріологічне дослідження, для чого в процесі зондування відбирається порція жовчі у скляну пробірку з дотриманням усіх правил

асептики. Пробірка з жовчю відправляється в лабораторію для посіву на живильні середовища і визначення чутливості мікрофлори (у разі виявлення такої) до антибіотиків.

Референтні значення. У майже здорових людей фізичні властивості жовчі такі:

- порція А – жовч прозора, має золотисто-жовтий колір, рН 7,0–7,5, відносна щільність 1,008–1,016, за 30 хв виділяється в середньому 30 мл жовчі;
- порція В – жовч в'язка, прозора, темно-оливкового кольору, рН 6,8–7,6, відносна щільність 1,016–1,032, за 30 хв отримують 50 мл, у нормі за 1 хв виділяється 4 мл жовчі;
- порція С – жовч прозора, світло-золотистого кольору, рН 7,0–7,4, відносна щільність 1,007–1,010. Печінкова жовч виділяється доти, поки олива міститься в порожнині.

Фізико-хімічні властивості жовчі.

Колір жовчі. У нормі жовч у порціях А і С має золотисто-жовтий колір, у порції В – темно-жовта, оливкова (залежить від концентрації прямого білірубину і білівердину). При патологічному згущенні жовчі в міхурі, у хворих із застійними явищами або запальним процесом у міхурі, при гемолітичних станах жовч темна, майже чорна. Світлі відтінки жовчі порції В спостерігаються при хронічному холециститі з порушенням концентраційної здатності стінки міхура; при атонічному або склерозованому міхурі. Зелений колір жовчі відображає запальні процеси у жовчному міхурі (при якому створюються сприятливі умови для утворення білівердину).

Реакція жовчі. Дуоденальний вміст зазвичай нейтральний або слабколуужний. Кисла реакція вказує на домішку шлункового соку, а кисла реакція жовчі порції В – на запалення у жовчному міхурі. Визначення реакції проводиться за допомогою лакмусового паперу.

Прозорість. Усі порції в нормі прозорі. При запальних процесах у жовчних шляхах можуть з'являтися пластівці слизу. Помутніння є ознакою домішок шлункового соку.

Консистенція. Жовч порції А і С – нев'язка, порція В – в'язкої консистенції.

Відносна щільність. У нормі в порції А – 1,007–1,012; порції В – 1,016–1,032, порції С – 1,007–1,010. Застійні явища у жовчному міхурі сприяють збільшенню відносної щільності жовчі, а зниження концентраційної здатності жовчного міхура (характерне для холециститу, холелітазу, дискінезії жовчного міхура) – до зменшення.

Деякі особливості хімічного складу жовчі.

У нормі **вміст білірубину** в жовчі становить (у середньому):

- 660 мкмоль/л у порції В (міхурова жовч);
- 340 мкмоль/л у порції С (жовч печінкових проток).

Зниження рівня білірубину в порції В є ознакою порушення концернтраційної функції жовчного міхура. **Білірубінат кальцію** – часточки пігменту жовтого, бурого, коричневого або чорного кольору – виявляється у літніх людей при застійних явищах у печінці, холелітазі, при інфікуванні жовчі, у хворих на цироз печінки (*пігментні жовчні камені*).

Середній вміст **холестерину** в жовчі умовно здорових людей становить:

- у порції В – 1,4 ммоль/л;
- у порції С – 0,6 ммоль/л.

Концентрація холестерину в порціях В і С зазвичай підвищена при хронічному холециститі, і особливо при жовчнокам'яній хворобі (*холестеринові жовчні камені*).

Жовчні кислоти у вигляді блискучих сірих, коричневих, жовтих, зелених зерняток проявляються при запальному процесі в жовчному міхурі та жовчних шляхах, зниженні рН жовчі (коли спостерігається виражена декон'югація жовчних кислот).

3.6. Спинномозкова рідина (ліквор)

Спинномозкова рідина утворюється у судинних сплетіннях шлуночків головного мозку, надходить у субарахноїдальні простори головного і спинного мозку в результаті *діалізу плазми крові через стінки судин*, і тому її якісний склад аналогічний плазмі, але кількісні показники інші. Ліквор, розміщений в еластичному "мішку" оболонки мозку, оточує головний мозок як "водяна подушка", а спинний мозок – як "рукав", і тому виконує специфічні функції: при механічних ударах він передає тиск у всі боки рівномірно, що запобігає ушкодженню мозку; регулює внутрішньочерепний тиск; підтримує осмотичний тиск у клітинах головного мозку та його оболонках; транспортує метаболіти; виконує респіраторну функцію; видаляє продукти метаболізму нервових клітин.

У дорослої людини міститься 110–160 мл ліквору (з них у спинномозковому каналі 50–70 мл). Оновлення ліквору відбувається безперервно зі швидкістю 0,2–0,8 мл/хв, що залежить від внутрішньочерепного тиску (чим він нижчий, тим швидше); оновлюється ліквор від 1 до 6-ти разів на добу; за добу у здорової людини утворюється 350–1150 мл ліквору.

Склад ліквору залежить від віку: від 6-ти місяців життя і до глибокої старості він постійний, тоді як у дітей до 6-ти місяців він має ряд особливостей: підвищений вміст загального білка, меншу концентрацію цукру тощо. Ліквор дітей містить менше альбумінів, а у лікворі людей похилого віку більше глобулінів (IgG і IgA).

Спинномозкову (люмбальну) пункцію призначають з діагностичною або лікувальною метою. У першому випадку призначення може бути зумовлене підозрами на:

- інфекції ЦНС, особливо запалення спинномозкових оболонок (цереброспинальний менінгіт) (пряме показання);
- аутоімунне захворювання ЦНС;
- метаболічні захворювання ЦНС, особливо лейкодистрофію;
- деякі нейропатії;
- субарахноїдальний крововилив у тих пацієнтів, у яких на комп'ютерній томографії (КТ) крововилив не підтверджено.

Існують і інші захворювання ЦНС, при яких дослідження спинномозкової рідини може бути корисним у діагностиці, наприклад, запалення спинномозкових оболонок унаслідок новоутворення. Також показанням для проведення пункції є необхідність інтратекального (введення у ліквор) або субарахноїдального введення контрастної речовини.

Призначення спинномозкової пункції з лікувальною метою можливе для інтратекального введення лікарських препаратів, які за іншого способу введення не можуть долати гематоенцефалічний бар'єр (антибіотиків при інфекції ЦНС, цитостатиків при лікуванні злоякісних пухлин ЦНС, анестетиків) або ж з метою негайного видалення певної кількості ліквору для зниження його тиску (напр., при гідроцефалії).

Підготовка пацієнта та особливості одержання цереброспинальної рідини (ліквору). Положення пацієнта на боці, близько до краю операційного столу, спиною до лікаря, який виконує процедуру; нижні кінцівки зігнуті в колінних і кульшових суглобах, коліна приведені до живота; голова максимально зігнута в напрямку колін; треба уникати надмірного згинання хребта, що по всій довжині має перебувати в одній площині; спина і лінія плечей мають перебувати в перпендикулярній до столу площині.

Місце пункції – міжхребцевий проміжок, найкраще між остистими відростками L4 і L5 або L3 і L4, не вище проміжку між L2 і L3, по серединній лінії, яка проходить через верхівки остистих відростків хребців або дещо латеральніше від неї. Лінія, яка сполучає верхні точки клубових гребенів, перетинає хребет на рівні остистого відростка хребця L4 (рис. 3.19).

Після виконання спинномозкової пункції перші отримані краплі ліквору видаляють ("транзиторна кров"). Збирається ліквор щонайменше у 2 пробірки: звичайну – для загальноклінічного та хімічного аналізу; стерильну – для бактеріологічного дослідження. Дослідження ліквору необхідно розпочати максимально швидко після його одержання.

Аналіз спинномозкової рідини: фізико-хімічні властивості.

Колір. Нормативний показник: прозорий. Найпоширеніші зміни кольору спинномозкової рідини такі:

- сіруватий, сіро-зелений – наявність лейкоцитів у разі гнійного менінгіту, абсцесу мозку;
- червоний (еритрохромія) – свіжі крововиливи чи травми мозку;

- жовтий (ксантохромія) – забарвлення продуктами розпаду гемоглобіну. Візуально наявність еритроцитів у спинномозковій рідині виявляється за кількості 500–600/мкл.



Рис. 3.19. Схема локалізації місця взяття спинномозкової пункції

Відносна щільність. Нормативний показник: 1,006–1,007. Найпоширеніші причини підвищення відносної щільності:

- запалення мозкових оболонок;
- травми головного мозку.

Найпоширеніша причина зменшення відносної щільності – гіперпродукція спинномозкової рідини.

Хімічний склад спинномозкової рідини.

Білок. Нормативний показник: 0,05–0,35 г/л. **Гіпопротеїнарія** (зниження рівня білка у лікворі нижче 0,22 г/л за норми 0,22–0,9 г/л, у новонароджених – 0,6–0,9 г/л) – ознака гідроцефалічного ліквору. **Гіперпротеїнарія** – показник патологічного процесу, за якого порушення гемодинаміки в судинах мозку спричиняє зростання проникності їхніх стінок і надходження білкових молекул плазми крові в ліквор. Найпоширеніші причини підвищення рівня білка:

- бактеріальний, вірусний чи туберкульозний менінгіт;
- енцефаліт;
- абсцес мозку;
- поліомієліт;
- пухлини головного і спинного мозку;
- геморагічний інсульт.

Амінокислоти. Ліквор здорової людини багатий на вільні амінокислоти – нейромедіатори (ГАМК, гліцин), попередники біогенних амінів-медіаторів (тирозин, триптофан), амінокислоти, залучені у знешко-

дження аміаку (глутамат, глутамін, аспартат). Вони або переносяться через гематоенцефалічний бар'єр за участю специфічних транспортерів, або синтезуються безпосередньо у ЦНС. Визначення вмісту амінокислот у лікворі має діагностичне значення при епілепсії, наркоманії, хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона, при фенілкетонурії тощо.

Інші азотвмісні сполуки. У лікворі виявляють сечовину, сечову кислоту, креатинін, які не мають великої діагностичної цінності. Поява в лікворі аміаку є поганою щодо прогнозів ознакою.

Глюкоза. Нормативний показник 1,18 ммоль/л. Транспорт глюкози в ліквор відбувається шляхом полегшеної дифузії, і рівні глюкози становлять близько 70 % від її вмісту в крові. Підвищення рівня глюкози (**гіперглікоархія**) спостерігається порівняно рідко. Найпоширенішими причинами є:

- гострий енцефаліт;
- епілепсія;
- цукровий діабет;
- ішемічні порушення кровообігу.

Через зменшення кровообігу і зменшення загального мозкового метаболізму спостерігається фізіологічна гіперглікоархія під час сну. Зниження рівня глюкози (**гіпоглікоархія**) може виникати при:

- туберкульозних, бактеріальних і гнійних менінгітах (унаслідок посилення гліколізу, порушення гематоенцефалічного бар'єра, посиленого використання глюкози клітинами);
- первинних і метастатичних пухлинах головного мозку та його оболонок (через інтенсивне використання глюкози клітинами пухлин при порушеній проникності гематоенцефалічного бар'єра);
- герпетичній інфекції;
- субарахноїдальному крововиливі.

При захворюваннях нервової системи вміст глюкози в лікворі зростає або зменшується без аналогічних змін у складі крові.

Лактат. Нормативний показник становить 1,2–2,1 ммоль/л. Найпоширенішими причинами підвищення рівня лактату є менінгіти різної етіології та гіпоксія мозку.

Ліпіди. Вміст загальних ліпідів у лікворі низький (0,1–0,02 г/л), серед них холестерин, фосфоліпіди (1,5 % від їхнього вмісту в сироватці крові – це сфінгомієлін, лізолецитин, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін). Дослідження фосфоліпідного спектра має велике значення при діагностиці хронічних демієлінізуючих захворювань.

Мінеральні компоненти. Основними мінеральними компонентами ліквору є натрій, калій, хлор, магній, кальцій, бікарбонат, неорганічний фосфор, залізо, мідь, цинк.

pH ліквору – 7,35–7,40; буферна система ліквору не має гемоглобінової буферної системи; внесок у регуляцію кислотно-лужного балансу ліквору білкової системи менший, оскільки вміст білка в лікворі порівняно із плазмою нижчий. Тому основною буферною системою ліквору є бікарбонатна.

Основні **ферменти ліквору** походять із тканин мозку: альдолаза, ЛДГ1 (у сироватці крові основним є ЛДГ2; важливий при діагностиці менінгітів, злоякісних пухлин), амінотрансферази (АсАТ і АлАТ), лейцинамінотрансфераза, бета-глюкуронідаза (важлива при діагностиці злоякісних пухлин), гамма-глутамілтрансфераза, креатинфосфокіназа (при пухлинах і судинних захворюваннях в надлишку ВВ ізоформа, при метастазах у мозок – ВВ і ММ), фосфатази (ЛФ і КФ – їхня активність зростає при менінгітах, поліомієлітах), холінестерази, протеїназа і рибонуклеаза (діагностично важливі при розсіяному склерозі).

Фізіологічно-активні речовини ліквору – це медіатори (ацетилхолін, норадреналін, дофамін, серотонін, субстанція Р, ендорфіни, енкефаліни), гормони (мелатонін) та інші біологічно активні сполуки (кініни, простагландини, циклічні нуклеотиди).

Тестові завдання

1. Фізіологічна жовтяниця новонароджених – це транзиторний стан, який виникає внаслідок недосконалого функціонування ферментативних систем печінки новонародженого. Укажіть, у якому віці вона зникає в нормі:

- а) на 7–10 день життя;
- б) на 30-й день життя;
- в) на 3-й день життя;
- г) на 21–25 день життя;
- д) на 30–40 день життя.

2. У пацієнта в результаті тривалого блювання відбувається значна втрата шлункового соку, що є причиною порушення кислотно-лужного стану в організмі. Порушення КЛС, яке спостерігатиметься у хворого в такому випадку, – це:

- а) газовий алкалоз;
- б) негазовий ацидоз;
- в) негазовий алкалоз;
- г) газовий ацидоз;
- д) нирковий ацидоз.

3. Хворого із хронічною нирковою недостатністю турбує свербіж шкіри. Це зумовлено надлишковим вмістом у крові:

- а) білірубіну;
- б) сечовини;
- в) гемоглобіну;
- г) білку;
- д) глюкози.

4. У дитини першого року життя сеча червоного кольору. Спостерігається фотодерматит. Визначення якого біохімічного показника дозволить встановити діагноз?

- а) холестерин;
- б) С-реактивний білок;
- в) АЧТЧ;
- г) сечова кислота;
- д) порфірини.

5. Причиною метаболічного алкалозу може бути:

- а) затримка вуглекислоти;
- б) затримка органічних кислот;
- в) втрата іонів калію;
- г) гіпервентиляція легень;
- д) гіповентиляція легень.

6. При обстеженні 70-річного пацієнта кардіологічного відділення, що хворіє на хронічну серцеву недостатність, виявлено акумуляцію рідини у просторі між парієтальним та вісцеральним листками плеври. Який тип плеврального випоту наявний у хворого?

- а) транссудат;
- б) серозний ексудат;
- в) гнійний ексудат;
- г) хільозний ексудат;
- д) геморагічний ексудат.

7. Назвіть референтний метод дослідження рівня глікемії:

- а) гексокіназний;
- б) ортолуїдиновий;
- в) метод перетворення міді за Бенедиктом;
- г) глюкозооксидазний;
- д) глюкозодегідрогеназний.

8. Трансудат і ексудат різняться між собою рядом параметрів. Який із наведених параметрів характерний для ексудату?

- а) підлягає зсіданню при відстоюванні;
- б) невелика відносна щільність (1,002–1,015);
- в) низький вміст білка (5–25 г/л);
- г) низька лактатдегідрогеназна активність;
- д) вміст клітин не перевищує $1 \cdot 10^9/\text{л}$.

9. Під час аналізу шлункового соку, отриманого в результаті фракційного зондування, було застосовано метод Туголукова. Який показник можна визначити такою реакцією?

- а) вміст пепсину;
- б) загальна кислотність;
- в) вільна HCl ;
- г) дефіцит HCl ;
- д) вміст молочної кислоти.

10. При проведенні діагностичних процедур у хворого з підозрою на гастрит було застосовано метод фракційного зондування із субмаксимальною стимуляцією шлункової секреції. Яку сполуку використовують як подразник-стимулятор шлункової секреції у цьому методі?

- а) гістамін;
- б) капустяний сніданок за Лепорським;
- в) гастрин;
- г) пепсин;
- д) м'ясний бульйон.

Розділ 4

ВОДНО-СОЛЬОВИЙ ОБМІН ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ

4.1. Розподіл води та іонів натрію і калію в організмі

Розподіл води. Вода становить приблизно 60 % маси тіла у чоловіків і 55 % – у жінок, що відповідає більш високому вмісту жиру в тілі жінок. Приблизно 66 % всієї води організму входить до складу внутрішньоклітинної рідини, і 33 % перебуває поза клітинами. Тільки 8 % води міститься у плазмі крові (рис. 4.1).

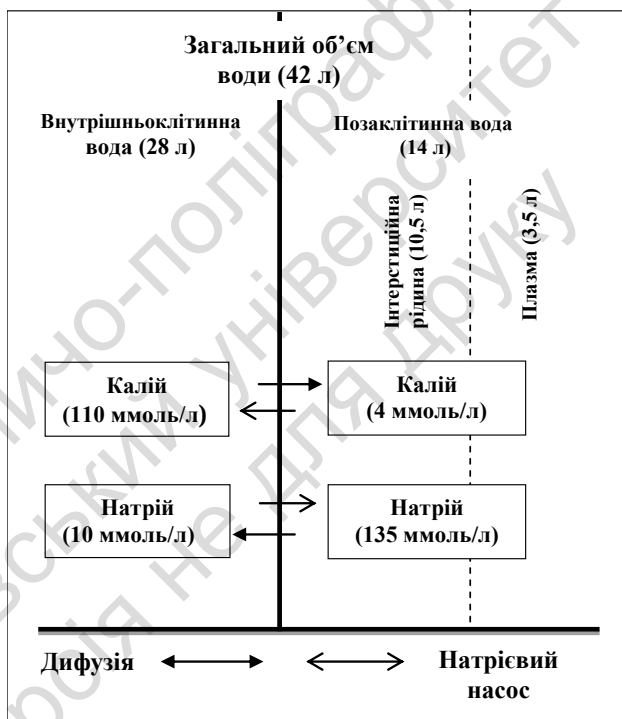


Рис. 4.1. Розподіл води, натрію і калію в організмі чоловіка масою 70 кг. У жінок розподіл такий самий, хоча відсотковий вміст води в організмі менший. У дітей загальний вміст води в організмі становить 75–80 % від маси тіла, відношення об'єму позаклітинної рідини до об'єму внутрішньоклітинної рідини вищий, ніж у дорослих, а частка води у плазмі крові приблизно така сама

Транспорт води в організмі не є активним процесом. Зазвичай молекули води вільно обмінюються між поза- і внутрішньоклітинним середовищами, і їхній розподіл залежить тільки від осмотичних властивостей цих середовищ. Якщо не брати до уваги нирки, осмотичні концентрації, або осмоляльність, у цих двох середовищах завжди однакові, тобто вони ізотонічні. Будь-які зміни концентрацій розчинених речовин в одному із середовищ викликають перерозподіл води, яке відновлює ізотонічність.

Основний внесок у осмоляльність позаклітинної рідини дають катіони натрію і супутні їм аніони, головним чином, хлоридний і бікарбонатний; у внутрішньоклітинній рідині переважають катіони калію. За певних фізіологічних умов важливу роль у створенні значення цього показника також відіграють глюкоза і сечовина. Участь білків у кількісному відношенні невелика, приблизно 0,5 %. Однак, оскільки ендотелій кровоносних судин відносно погано проникний для білків, а їхня концентрація в інтерстиційній рідині набагато менша, ніж у плазмі, то білки є важливим фактором розподілу води між цими двома компартментами. Внесок білків (головним чином, альбумінів) у осмотичний тиск плазми називають колоїдним осмотичним, або онкотичним тиском.

У нормі кількість води, що надходить в організм, із часом врівноважується з кількістю води, що виводиться з організму. Вода надходить з їжею й утворюється в процесі окисного метаболізму, виводиться через нирки, шкіру, легені і кишечник (табл. 4.1). Для нормального виведення відходів організму необхідно утворювати як мінімум 500 мл сечі на добу, але через неминучу втрату води іншими шляхами для підтримання водного балансу щоденне надходження води в організм має бути на рівні приблизно 1100 мл. Воно зростає при збільшенні втрат, наприклад, при посиленому потовиділенні або проносі. Зазвичай надходження води в організм значно перевищує мінімальні потреби, але її надлишок легко виводиться нирками.

Таблиця 4.1

Добовий баланс води в дорослому організмі

Неминучі втрати		Джерела надходження
Шкіра	500 мл	Вода, яка утворена при окисному метаболізмі – 400 мл
Легені	400 мл	
Кишечник	100 мл	Мінімум, що надходить із їжею – 1100 мл
Нирки	500 мл	
Разом	1500 мл	Разом – 1500 мл

Примітка. Мінімальне споживання, необхідне для підтримання балансу, дорівнює приблизно 1100 мл. Насправді з їжею та напоями надходить більше води, і її надлишок виводиться із сечею.

Розподіл натрію. В організмі дорослої людини міститься приблизно 3000 ммоль натрію, із них 70 % у вільному стані, а решта 30 % зв'язані в кіст-

ковій тканині. Велика частина вільного натрію перебуває поза клітинами. Концентрація натрію у позаклітинній рідині в нормі дорівнює 135–145 ммоль/л, а в клітинах – тільки 4–10 ммоль/л. Більшість клітинних мембран порівняно погано проникні для натрію, але деяке надходження натрію у клітини все ж відбувається. Градієнт натрію підтримується активним виведенням натрію з клітин у позаклітинне середовище за допомогою Na^+, K^+ -АТФази.

Як і у випадку з водою, надходження натрію в організм і його виведення збалансовані. Для західного способу життя нормальним є споживання 100–200 ммоль натрію на добу, але обов'язкові втрати натрію через нирки, шкіру і кишечник не перевищують 10 ммоль/добу. Таким чином, для підтримання балансу натрію в організмі потрібно значно менше, ніж його рівень надходження; надлишок натрію виводиться із сечею. Незважаючи на це, надлишкове надходження натрію може приносити шкоду, сприяючи в деяких випадках розвитку гіпертензії.

Важливо розуміти, що існує інтенсивний внутрішній обіг натрію. Секреція натрію в просвіт кишечника становить приблизно 1000 ммоль/добу, а фільтрація нирками – 25000 ммоль/добу, велика частина цих кількостей реабсорбується кишечником і нирковими канальцями, відповідно. Навіть при частковій недостатності реабсорбції натрієвий гомеостаз може бути порушений.

Розподіл калію. Калій є основним внутрішньоклітинним катіоном. В організмі у вільній формі міститься 90 % калію, і тому він може легко обмінюватися; інша частина зв'язана в еритроцитах, у кістковій тканині й головному мозку. Однак тільки приблизно 2 % від загальної кількості калію (50–60 ммоль) перебуває у позаклітинному компартменті (рис. 4.1), де його можна легко визначити. Тому концентрація калію у плазмі не є точним показником статусу організму за калієм. Унаслідок вивільнення калію з тромбоцитів при згортанні крові концентрація калію в сироватці на 0,2–0,3 ммоль/л вища, ніж у плазмі, але ця різниця не має практичного значення.

В організмі калій постійно дифундує за градієнтом концентрації з клітин у позаклітинне середовище. Такій тенденції протидіє Na^+, K^+ -АТФаза (натрієвий насос), яка здійснює транспорт калію у клітини.

4.2. Гомеостаз води і натрію

Вода та осмоляльність позаклітинної рідини. Якщо вміст води в організмі зміниться незалежно від вмісту розчинених у ній речовин, це призведе до зміни осмоляльності (рис. 4.2). Осмоляльність позаклітинної рідини в нормі становить 282–295 ммоль/кг води. Будь-яка втрата води позаклітинним середовищем, наприклад, при зневодненні, підвищить її осмоляльність і викличе переміщення води з внутрішньоклітинного середовища в позаклітинне.

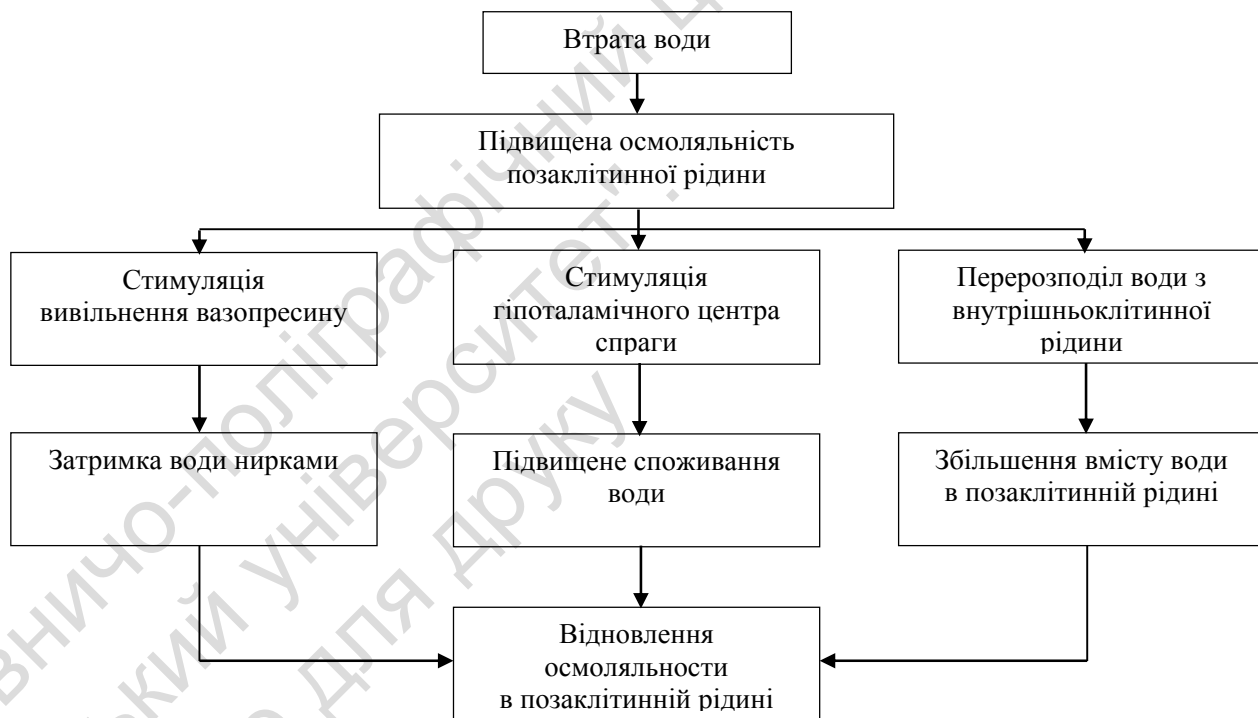


Рис. 4.2. Фізіологічні реакції на втрату води

Однак невелике збільшення осмоляльності поза клітинами все одно відбудеться і призведе до стимуляції гіпоталамічного центру спраги (щоб її вгамувати) і гіпоталамічних осморецепторів, що викличе вивільнення вазопресину (антидіуретичного гормону, АДГ).

Вазопресин робить кінцеві відділи дистальних звивистих каналців і збірні трубки нефронів нирок проникними для води, забезпечуючи її реабсорбцію і концентрування сечі. У людини максимальна концентрація сечі, яка може бути досягнута, 1200 ммоль/кг. Осморецептори дуже чутливі до осмоляльності, реагуючи навіть на найменші зміни – близько 1 %. Вазопресин не виявляється у плазмі при осмоляльності 282 ммоль/кг, але його концентрація різко зростає, як тільки осмоляльність плазми починає перевищувати цей рівень (рис. 4.3).

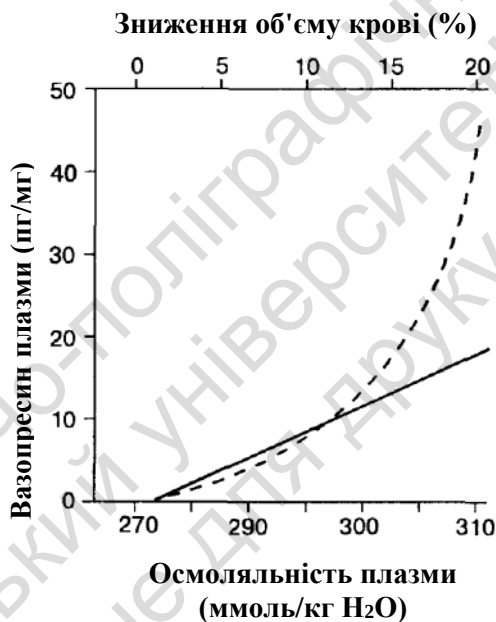


Рис. 4.3. Залежність концентрації вазопресину від об'єму крові й осмоляльності. Секреція вазопресину лінійно зростає (пряма лінія) зі збільшенням осмоляльності плазми, якщо об'єм крові залишається постійним. Невелике зниження об'єму крові в ізоосмотичних умовах мало впливає на секрецію вазопресину (пунктирна лінія), тоді як зниження на понад 10 % призведе до сильного збільшення секреції вазопресину

Якщо осмоляльність позаклітинного середовища знижується, то відчуття спраги відсутнє, а секреція вазопресину гальмується. Сеча виходить розведеною, що призводить до втрати води і відновлення осмоляльності

до норми. Якщо збільшення осмоляльності позаклітинного середовища відбувається в результаті збільшення вмісту розчинних речовин (напр., сечовини), які легко дифундують через клітинні мембрани, осмоляльність усередині клітин також зростає, і осморорецептори не стимулюються.

Секрецію вазопресину (табл. 4.2) стимулюють ангіотензин II, а також сигнали, що надходять від артеріальних і венозних барорецепторів і рецепторів, що сприймають зміни об'єму (волюморорецептори).

Таблиця 4.2

Фактори, що впливають на секрецію вазопресину

Контроль секреції вазопресину	
Стимулюючі фактори	Інгібуючі фактори
Підвищена осмоляльність позаклітинної рідини	Знижена осмоляльність позаклітинної рідини
Сильна гіповолемія (через ангіотензин II і стимуляцію артеріальних та венозних рецепторів, що сприймають зміни об'єму)	Гіперволемія
Стрес, у т. ч., больовий	
Фізичне навантаження	
Препарати: наркотичні анальгетики, нікотин, деякі похідні сульфонілсечовини, карбамазепін, клофібрат, вінкрисдин	

Примітка: осмоляльність позаклітинної рідини в нормі є найважливішим фактором.

При гіповолемії та гіпотензії змінюється зовнішній вигляд кривої, що характеризує синтез вазопресину у відповідь на підвищення осмоляльності (рис. 4.3), і знижується поріг секреції вазопресину. При незначному зниженні об'єму плазми реакція викиду вазопресину слабка, але, якщо об'єм плазми зменшується на понад 8–10 %, відбувається інтенсивна секреція гормону. Механізми контролю осмолярності завжди працюють з перекриттям, тобто вони забезпечують підтримання постійного об'єму позаклітинної рідини навіть за рахунок деякого зниження осмоляльності крові.

Натрій і об'єм позаклітинної рідини. Об'єм позаклітинної рідини напряму залежить від загального вмісту натрію в організмі, оскільки споживання і виведення води регулюються так, щоб підтримувати сталість концентрації натрію в позаклітинному середовищі, де майже повністю міститься весь натрій. Кількість натрію, що надходить із їжею, варіабельна і становить приблизно 100–200 ммоль на день за типовою західною дієтою. В основному це є результатом додавання солі у харчові продукти при їх виготовленні та приготуванні їжі.

Натрієвий баланс підтримується шляхом регуляції екскреції натрію нирками. Виведення натрію залежить від гломерулярної фільтрації, але

важливим чинником, що обмежує екскрецію натрію і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), вона стає лише за винятково низьких рівнях (затримка натрію є пізнім проявом хронічної ниркової недостатності). У нормі приблизно 70 % профільтрованого натрію підлягає активному зворотному всмоктуванню у проксимальних звивистих каналцях, а подальша реабсорбція відбувається в петлі Генле. Менше 5 % профільтрованого натрію досягає дистальних звивистих каналців. Альдостерон, що виділяється корою наднирників у відповідь на активацію ренін-ангіотензинової системи, стимулює реабсорбцію натрію в кінцевих відділах дистальних звивистих каналцях і збирних трубках і є головним фактором, що регулює екскрецію натрію нирками.

Однак зворотнє всмоктування натрію має контролюватися й іншими факторами, оскільки у пацієнтів з наднирковою недостатністю, які отримують замісну терапію постійною дозою мінералокортикоїдів, натрієвий баланс підтримується навіть при тому, що у них концентрації мінералокортикоїдів у плазмі не визначаються концентрацією натрію. У таких хворих хронічне навантаження мінералокортикоїдами викликає затримку натрію тільки протягом короткого періоду, після якого натрієвий баланс відновлюється, хоча і при дещо збільшеному об'ємі позаклітинної рідини. Ця реакція може бути опосередкована натрійуретичним гормоном (*atrial natriuretic peptide*, ANP) – пептидом, що складається із 28 амінокислот. Цей гормон секретується передсерддями у відповідь на їхнє розтягнення, яке викликається підвищенням артеріального тиску (напр., при збільшенні об'єму позаклітинної рідини).

ANP має подвійну дію: пригнічує реабсорбцію натрію в дистальних каналцях, а також знижує секрецію реніну (і, відповідно, альдостерону). Він протидіє пресорним ефектам норадреналіну й ангіотензину II і володіє системною вазодилаторною дією. Саме ANP забезпечує тонке регулювання гомеостазу натрію. При серцевій недостатності спостерігаються високі концентрації ANP у плазмі, і вважається, що прогноз кращий у пацієнтів із низькими рівнями цього гормону. Вимірювання концентрації ANP може бути використано для виявлення безсимптомних пацієнтів із порушенням функції лівого шлуночка внаслідок перенесеного інфаркту міокарда, яким показано відповідне лікування.

Ідентифіковано ще два пептиди, що нагадують за дією ANP: перший секретується шлуночками серця і має такі ж властивості, другий міститься у високих концентраціях в ендотелії судин і є вазодилатором. Загалом механізми регуляції об'єму позаклітинної рідини діють не так швидко і точно, як механізми регуляції її осмоляльності. За винятком випадків крайньої гіповолемії, пріоритетне значення має підтримка осмоляльності.

4.3. Нестача води і натрію

Дегідратація або поєднання нестачі води і натрію виникають, коли втрати цих сполук перевищують їхнє поглинання. Зневоднення організму в чистому вигляді зустрічається набагато рідше, ніж поєднання нестачі води і натрію. Оскільки натрій не може виводитися з організму без води, то його втрата завжди супроводжується певним відтінком дегідратації.

Клінічні та біохімічні характеристики "чистого" зневоднення й ізотонічної втрати натрію з водою зовсім різні, так само як і фізіологічні реакції на ці порушення. Однак у клінічній практиці втрата рідини організмом включає весь спектр станів між цими двома крайніми випадками, що відображається відповідними клінічними і біохімічними проявами. Слід зазначити, що ці прояви залежать ще й від попереднього лікування.

Зневоднення. Зневоднення відбувається при неадекватному надходженні води в організм або при надмірних втратах води (табл. 4.3). Випадки надлишкового виведення води без будь-якої втрати натрію незвичайні (виняток – нецукровий діабет), але, якщо втрати натрію невеликі, клінічні наслідки таких станів визначаються, головним чином, втратою води. Втрата води позаклітинним середовищем викликає збільшення його осмоляльності, яке, у свою чергу, викликає переміщення води з клітин у позаклітинне середовище, що згладжує зрушення осмоляльності. Проте вона буде вищою, ніж у нормі, що призведе до стимуляції центру спраги і секреції вазопресину. У таких пацієнтів спостерігається гіпернатріємія, а концентрація білків у плазмі і гематокритне число зазвичай збільшені неістотно. Якщо причина зневоднення не пов'язана з неконтрольованими втратами води через нирки, сеча стає дуже концентрованою, і її об'єм швидко знижується (табл. 4.5). Оскільки втрати води в таких випадках впливають на весь організм, а не тільки на позаклітинне середовище, то ознаки зменшення об'єму позаклітинної рідини зазвичай відсутні. Більше того, збільшений колоїдний осмотичний тиск плазми утримує позаклітинну воду всередині кровоносних судин. Порушення кровообігу можуть бути дуже пізніми ознаками зневоднення; їхня поява найбільш імовірна в разі втрати натрію.

Сильне зневоднення здатне викликати церебральну дегідратацію, яка, у свою чергу, може стати причиною крововиливів у мозок через розриви кровоносних судин. Такі ж пошкодження можуть виникнути при занадто швидкій регідратації. Якщо дегідратація має персистуючий характер, клітини мозку синтезують осмотично активні речовини, і швидке відшкодування рідини може призвести до набряку головного мозку.

Лікування зневоднення включає вплив на причини його виникнення і відшкодування втрат рідини. Воду краще або давати через рот, або вводити через шлунковий зонд. Якщо це неможливо, слід внутрішньо-

венно вводити 5 %-й розчин глюкози, а при поєднанні нестачі води з недоліком натрію – гіпотонічний розчин натрію хлориду. Метою цих дій має бути компенсація приблизно двох третин дефіциту води в першу добу, а решти дефіциту, у наступну добу.

Таблиця 4.3

Причини та клінічні прояви зневоднення	
Зневоднення	
Причини	Клінічні прояви
Збільшені втрати	Симптоми
<i>через нирки:</i> • порушення функції ниркових каналців • нецукровий діабет • збільшене осмотичне навантаження через цукровий діабет • прийом осмотичних діуретиків або великої кількості білка <i>через шкіру:</i> • потовиділення <i>через легені:</i> • гіпервентиляція <i>через кишечник:</i> • пронос (у немовлят)	• жага • сухість у роті • труднощі при ковтанні • слабкість • порушення свідомості
	Ознаки
Знижене надходження	• зниження маси тіла • сухість слизових оболонок • знижене слиновиділення • зниження тургору шкіри • зниження об'єму сечі (рання ознака)
• немовлята – дисфагія • люди похилого віку – обмеження у споживанні води • втрата свідомості	

Примітка. При гастроентеритах у немовлят і при акліматизації до високих температур у дорослих через кишечник і шкіру втрачається деяка кількість натрію, але можуть переважати прояви втрати води.

Нестача натрію. Причиною нестачі натрію в організмі рідко буває неадекватне надходження його з їжею. Іноді нестача натрію може бути наслідком незбалансованого парентерального харчування. Зазвичай вона виникає через надмірну втрату цього іона (табл. 4.4).

Натрій може виводитися із організму з ізотонічною або гіпотонічною рідиною. В обох випадках спостерігається зниження об'єму позаклітинної рідини, але при гіпотонічній втраті воно менш виражене, оскільки

ки частина втрати води потім компенсується за рахунок внутрішньоклітинної рідини. Клінічні прояви нестачі натрію переважно є наслідком зниження об'єму позаклітинної рідини.

Таблиця 4.4

Причини та клінічні прояви недостатності натрію в організмі

Недостатність натрію	
Причини	Клінічні прояви
Надмірні втрати	Симптоми
<i>через нирки:</i> • діуретична фаза гострого некрозу ниркових каналців • лікування діуретиками • недостатність мінералокортикоїдів • інші стани, які пов'язані із втратою солей <i>через шкіру:</i> • дуже сильне потовиділення • муковісцидоз • генералізований дерматит • опіки <i>через кишечник:</i> • блювота, пронос • свищі • непрохідність кишечника	• слабкість • апатія • поступальне запаморочення • непритомність
	Ознаки
	• зниження маси тіла <i>через зниження об'єму плазми:</i> • тахікардія • гіпотензія • недостатність периферійного кровообігу • олігурія <i>через зниження об'єму інтерстиційної рідини:</i> • зниження внутрішньочного тиску • зниження тургору шкіри
Неадекватне надходження	
Нестача натрію розвивається щоразу, коли надходження натрію не відповідає його надмірній втраті. Само по собі знижене надходження натрію рідко стає причиною його недостатності в організмі	

Примітка. Спраги зазвичай немає. Клінічні прояви зумовлені гіповолемією. Поступово розвивається олігурія, в основному через зниження швидкості клубочкової фільтрації, а не через дію вазопресину.

Нормальною реакцією на гіповолемію є збільшення секреції альдостерону, що стимулює реабсорбцію натрію в кінцевих відділах дистальних звивистих каналців нирок і у збирних трубках, а також зменшення об'єму сечі внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації. Збільшення продукції вазопресину, який сприяє утворенню дуже концентрованої сечі, спостерігається тільки при дуже сильному зниженні об'єму позаклітинної рідини (рис. 4.3).

Зниження швидкості клубочкової фільтрації може призводити до *позакліткової уремії*. На відміну від ефектів, що викликаються "чистим" зневодненням, при нестачі натрію концентрація білків у плазмі і гематокритне число зазвичай чітко зростають (якщо тільки не було втрати крові або плазми). Більше того, оскільки втрати рідини впливають переважно на позаклітинне середовище, то зазвичай можна спостерігати ознаки зниження об'єму позаклітинної рідини, а це робить недостатність периферійного кровообігу більш імовірною, ніж при зневодненні. Ознаки нестачі води і натрію в організмі зіставлено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Клінічні параметри і результати лабораторних аналізів при зневодненні та нестачі натрію в організмі

	Нестача натрію	Зневоднення
[Na⁺] у плазмі	Норма або ↓	↑
Гематокритне число	↑↑↑*	Норма або невелике ↑
Об'єм позаклітинної речовини	↓↓↓	Зазвичай у нормі
[Сечовина] у плазмі	↑	Верхня межа норми
Об'єм сечі	↓	↓↓↓
Концентрованість сечі	↑	↑↑↑
Спрага	Настає пізно	Настає рано
Тахікардія та гіпотензія	Настає рано	Настає пізно

Примітка. *Якщо причиною не є втрата крові.

Показником відносних кількісних втрат води і натрію може служити концентрація натрію у плазмі. Вона залишиться нормальною, якщо втрата була ізотонічною, і зростає у випадку гіпотонічної втрати. При великому дефіциті натрію внаслідок гіповолемії збільшена секреція вазопресину може викликати затримку води. У цьому випадку об'єм плазми крові підтримується з одночасним зниженням осмоляльності, що призводить до розвитку гіпонатріємії. Таким чином, концентрація натрію у плазмі крові пацієнтів з недостатністю натрію може бути низькою, нормальною або високою (табл. 4.6).

Нестача натрію в організмі усувається за допомогою етіотропної терапії, а за необхідності, за допомогою відновлення внутрішньосудинного об'єму методом внутрішньовенного введення ізотонічної рідини (фізіологічного розчину, плазми або крові). Зазвичай це можна робити швидко, але будь-який супутній дефіцит води в організмі вимагає більш обережної корекції.

Таблиця 4.6

**Концентрація натрію в плазмі
за його недостатності, викликані різними причинами**

Механізми розвитку нестачі натрію	Концентрація натрію у плазмі
Втрати води і натрію з переважною втратою води, наприклад, при сильному потовиділенні	Підвищена
Ізотонічна втрата натрію і води, наприклад, при опіках і кровотечах	Нормальна
Втрата натрію в поєднанні з затримкою води, наприклад, при лікуванні ізотонічною нестачею натрію введенням рідин з низьким вмістом натрію	Знижена

Примітка. Концентрація натрію у плазмі не є адекватним показником статусу позаклітинного середовища із натрію.

4.4. Надлишок води і натрію

Надлишок води і натрію в організмі може бути наслідком недостатнього виведення або надлишкового надходження. Друга причина часто буває ятрогенною. Як і при нестачі, надлишок води і надлишок натрію з ізотонічною затримкою води можуть розглядатися як незалежні стани, хоча на практиці вони часто поєднуються.

Надлишок води. Зазвичай надлишок води пов'язаний із порушеннями її виведення (табл. 4.7). Однак межа здатності здорових нирок екскретувати воду становить приблизно 20 мл/хв, і іноді одного лише надлишкового надходження води в організм виявляється досить для того, щоб викликати інтоксикацію водою. У всіх таких випадках обов'язково спостерігається гіпонатріємія. Цьому зростаючому водному навантаженню підлягає як позаклітинна, так і внутрішньоклітинна рідина.

Клінічні прояви перевантаження організму водою (табл. 4.7) пов'язані з надмірною гідратацією головного мозку, вираженість якої залежить від об'єму і швидкості накопичення надлишкової води. У пацієнта з концентрацією натрію у плазмі 120 ммоль/л і затримкою води, яка розвивалася поступово протягом декількох днів, може не спостерігатися ніяких симптомів, тоді як гостра затримка, що розвинулася, може призвести до появи ознак сильної інтоксикації водою.

Таблиця 4.7

Причини і клінічні прояви надлишку води в організмі

Надлишок води в організмі	
Причини	Клінічні прояви
<i>Збільшене надходження</i>	- розлади поведінки - порушення свідомості - головний біль - судоми - кома - посмикування м'язів - реакції м'язів-розгиначів
- примусове пиття води - надмірне парентеральне введення рідини - всмоктування води при промиванні сечового міхура	
<i>Знижене виведення</i>	
- ниркова недостатність (важка) - недостатність кортизолу - неадекватна або ектопічна секреція вазопресину	
<i>Ліки</i>	
- стимулюють секрецію вазопресину - потенціюють дію вазопресину (напр., хлорпропамід) - агоністи вазопресину (напр., окситоцин) - діючі на здатність нирок до розведення сечі (напр., діуретики)	

Надлишок натрію. Причиною надлишку натрію в організмі може бути збільшене його надходження або знижена екскреція. Клінічні прояви зазвичай пов'язані зі збільшенням об'єму позаклітинної рідини. Якщо причина полягає в надмірному надходженні (напр., при неправильному застосуванні гіпертонічного розчину), швидке переміщення води з внутрішньоклітинного простору може викликати дегідратацію головного мозку. При надмірному навантаженні організму натрієм, унаслідок його надмірного надходження зазвичай розвивається гіпернатріємія.

Найпоширеніша причина перенавантаження організму натрієм – порушення його екскреції (табл. 4.8). Досить незвичними випадками такого роду є ендогенні розлади нирок і посилена секреція мінералокортикоїдів при первинній хворобі надниркових залоз.

Зазвичай перенавантаження організму натрієм відбувається внаслідок вторинного альдостеронізму. Це явище зустрічається у пацієнтів, у яких, незважаючи на клінічні ознаки збільшення об'єму позаклітинної рідини (напр., периферійний набряк), виявляється зниження ефективного об'єму плазми через венозний застій або порушення нормального розподілу позаклітинної рідини між судинним і позасудинним простором.

Таблиця 4.8

Причини і клінічні прояви надлишку натрію в організмі

Надлишок натрію	
Причини	Клінічні прояви
<i>Збільшене надходження</i>	• периферійний набряк • задишка • набряк легенів • венозний застій • гіпертензія • випоти • надлишкова маса тіла
• надмірне парентеральне введення • абсорбція з сольових блювотних засобів	
<i>Знижене виведення</i>	
• знижена клубочкова фільтрація: – гостра і хронічна ниркова недостатність • збільшена ниркова реабсорбція: – первинний надлишок мінералокортикоїдів ➢ синдром Кушинга ➢ синдром Конна – вторинний надлишок мінералокортикоїдів ➢ застійна серцева недостатність ➢ нефротичний синдром ➢ цироз печінки з асцитом ➢ стеноз ниркової артерії	

Як це не парадоксально, для багатьох пацієнтів із надлишком натрію характерна гіпонатріємія, яка свідчить про супутні порушення виведення води з організму. Можливо, що вона частково викликана посиленням секреції вазопресину через зниження об'єму плазми. Окрім того, зниження швидкості гломерулярної фільтрації і відповідне збільшення реабсорбції натрію в проксимальних звивистих каналцях знижує надходження іонів натрію і хлору в петлю Генле й у дистальні звивисті каналці. Усе це знижує здатність нирок до розведення сечі і погіршує екскрецію води. У таких пацієнтів у розвитку гіпонатріємії може брати участь також і "синдром хворої клітини".

4.5. Визначення показників водно-сольового обміну.

Гіпо- та гіпернатріємія

Визначення концентрації натрію. Концентрацію натрію традиційно було прийнято вимірювати за допомогою полум'яної фотометрії, яка визначає кількість атомів натрію в даному об'ємі розчину. На сьогодні концентрацію натрію визначають за допомогою іоноселективних електродів, що вимірюють активність натрію, тобто кількість атомів у заданому об'ємі розчину, які поведуть себе як справжні іони.

У більшості випадків обидва способи дають однакові щодо практичних клінічних завдань результати. Однак, оскільки активність є показником вмісту натрію у водній фракції плазми (у нормі 93 % об'єму), то значні розбіжності між активністю і концентрацією можуть виникати при зменшенні частки води у плазмі (напр., за важкої гіперліпідемії або гіперпротеїнемії). Концентрація натрію, яка була виміряна за допомогою полум'яної фотометрії у ммоль/л плазми, буде меншою, ніж концентрація, про яку можна судити за активністю натрію. Це відбувається внаслідок того, що, хоча концентрація натрію у водній фракції плазми не змінюється, у даному об'ємі плазми міститься менше води і, відповідно, менше натрію. Аналізатори з електродами, для яких плазму перед вимірюванням необхідно розводити, також дають занижені результати. Цей ефект, відомий як *псевдогіпонатріємія*, спостерігається тільки при сильній гіперліпідемії, коли плазма каламутна, і при великому збільшенні вмісту загального білка у плазмі через парапротеїнемію. При підозрі на такі стани слід перевірити осмоляльність плазми, яка регулюється гіпоталамусом за допомогою секреції вазопресину. У пацієнтів із псевдогіпонатріємією вона має бути нормальною.

Осмоляльність і її вимірювання. Визначення осмоляльності може допомогти при інтерпретації низької концентрації натрію у плазмі і необхідне при тестуванні на нестачу води в організмі. Воно може бути корисним і при обстеженні пацієнтів з підозрою на отруєння етиловим спиртом або етиленгліколем, оскільки наявність цих речовин збільшує осмоляльність. Це зростання можна виявити, якщо порівняти виміряну осмоляльність з передбачуваною осмоляльністю, розрахованою за формулою

$$\text{осмоляльність (передбачувана)} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{сечовина}] + [\text{глюкоза}],$$

де всі концентрації виражені в ммоль/л.

Осмоляльність є показником концентрації в розрахунку на 1 кг розчинника, тоді як **осмолярність** – показником концентрації в розрахунку на 1 л розчину. У нормі числові значення обох показників дуже близькі, як і величини виміряної і розрахованої осмоляльності. Значні розбіжності ("осмоляльна різниця") виникають, коли у плазмі наявні речовини з аномально високою осмотичною активністю (напр., при отруєнні) або зменшується частка води у плазмі, як при сильній гіперліпідемії або гіперпротеїнемії.

Визначення концентрації аніонів. Зміни концентрації натрію у плазмі має відповідати змінам концентрації аніонів. Головними аніонами позаклітинної рідини є іони хлору та бікарбонату. Концентрація бікарбонату (точніше, загальний діоксид вуглецю) зазвичай визначається, оскільки відображає буферну ємність позаклітинного

середовища, а визначення концентрації хлориду у плазмі рідко додає щось до інформації, отриманої в результаті вимірювання концентрації натрію. Із цієї причини лише в небагатьох лабораторіях Великої Британії на сьогодні визначається концентрація іонів хлору у плазмі. Однак іноді цей аналіз корисний при діагностичному обстеженні пацієнтів із нереспіраторним ацидозом і рідкісними розладами, що супроводжуються втратою іонів хлору.

Гіпонатріємія. Середня концентрація натрію в плазмі у стаціонарних хворих на 5 ммоль/л нижче, ніж у здорових осіб. Незначна гіпонатріємія спостерігається при найрізноманітніших захворюваннях і радше є наслідком "синдрому хворої клітини" (див. далі). По суті, цей феномен вторинний і лише відображає наявність хвороби. Лікування має бути спрямоване не на виключення гіпонатріємії, а на усунення причин її виникнення. Сильна гіпонатріємія іноді вимагає лікування, але зазвичай тільки в тому випадку, якщо вона пов'язана з клінічними проявами інтоксикації водою (табл. 4.7).

Як було вже зазначено, концентрація натрію в плазмі залежить від кількості в ній натрію і води, а низька концентрація натрію не обов'язково вказує на його нестачу в організмі. Важливою причиною виникнення гіпонатріємії може бути надлишок води. У більшості випадків розвиток і підтримка гіпонатріємії пов'язані з одним із трьох механізмів, хоча в окремих пацієнтів вони можуть бути зумовлені більш ніж одним фактором. Ось ці механізми:

- втрата організмом натрію;
- надлишок води;
- надлишок води і натрію.

Втрата організмом натрію. Натрій ніколи не видаляється з організму без води, ізотонічна або гіпотонічна втрата не повинна викликати зниження концентрації натрію в плазмі. Однак гіпонатріємія може розвинути у пацієнтів з дефіцитом натрію внаслідок або неправильного відшкодування рідини (напр., рідина, що вводиться, містить мало натрію), або (за значної втрати натрію) гіпотонічній стимуляції секреції вазопресину, яка переважає над осмотичним контролем і призводить до затримки води ціною зниження осмоляльності.

Слід зазначити, що у хворих з гіпонатріємією, викликаною втратою натрію, можна очікувати прояви клінічних ознак недостатності натрію (табл. 4.4). Якщо втрата натрію відбувається не через нирки, зростаюча секреція альдостерону викличе максимальну затримку натрію в нирках, і його концентрація в сечі буде низькою (зазвичай < 20 ммоль/л). Таке спостереження значно допоможе в діагностиці нестачі натрію як причини гіпонатріємії.

Лікування гіпонатріємії, зумовленої втратою натрію, включає корекцію її причини та адекватну замісну терапію рідиною, наприклад, фізіологічним розчином або замінниками плазми. У пацієнтів, які отримують діуретики, концентрація натрію в плазмі зазвичай нормальна, але ці ліки виявляють множинну дію на натрієвий і водний гомеостаз. Вона спрямована переважно на виведення з організму натрію, проте блокування реабсорбції натрію в кортикальному сегменті нефрону може порушити екскрецію води. Стан ускладнюється ефектом вазопресину, що секретується у відповідь на гіповолемію, і збільшенням споживання води через спрагу. У кінцевому підсумку все це призводить до гіпонатріємії.

Надлишок води призводить до гіпонатріємії, яка зумовлена розведенням плазми крові і пов'язана зі зниженою осмоляльністю плазми. Гіпонатріємія може гостро розвинутиися при надмірному споживанні води, але таке трапляється рідко. Здорові нирки здатні виводити 1 л/год, і тому водна інтоксикація та гіпонатріємія можуть розвинутиися лише при швидкому прийомі дуже великої кількості рідини, що трапляється при деяких психозах або з великими прихильниками пива. Зазвичай надлишок води і гіпонатріємія гостро виникають при надлишковому введенні гіпотонічної рідини в поєднанні з порушенням діурезом.

У гострих випадках гіпонатріємії в поєднанні з перенавантаженням водою зазвичай буває достатньо зменшити надходження води в організм, хоча іноді може знадобитися лікування проявів інтоксикації водою (напр., судом). Оскільки осмоляльність у нормі перебуває під суворим фізіологічним контролем, стійкість викликаного розведенням гіпонатріємії передбачає або недостатність діурезу внаслідок тривалої (і неадекватної) секреції вазопресину, або порушення механізму розведення сечі нирками.

Діагноз *синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону* (СНСАГ) часто ставиться без достатніх підстав і без розгляду інших можливих причин гіпонатріємії. Визначати вазопресин у плазмі важко, і рішення зазвичай приймається на підставі клінічних та інших лабораторних даних. При цьому важливо виміряти осмоляльність плазми і сечі. Сеча не має бути більш концентрованою, ніж плазма, але і не повинна бути максимально розведеною (осмоляльність > 50 ммоль/кг). Набряки не є ознакою СНСАГ; надлишок води розподіляється між позаклітинним і внутрішньоклітинним середовищами, і зміни об'єму позаклітинної рідини, що відбуваються, недостатні для того, щоб викликати набряк.

Немає сумнівів у тому, що існує більше одного різновиду СНСАГ. Пухлини можуть продукувати гормон (ектопічна секреція), проте пацієнти і з іншими патологічними станами (табл. 4.9) можуть відповідати критеріям СНСАГ. При деяких із них виникають неадекватні стимули для секреції вазопресину, наприклад, стимуляція рецепторів, що сприймають зміни об'єму, при штучній вентиляції; при інших станах

змінюється налаштування "осмостату", тому осмоляльність, хоча і регулюється, але на більш низькому рівні. Одним із механізмів переналаштування "осмостату" може бути зниження вмісту розчинених речовин (особливо калію) у внутрішньоклітинному середовищі.

Таблиця 4.9

**Стани, які пов'язані з синдромом
неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)**

Ектопічна секреція • карциноми бронха • інші пухлини, наприклад, вилочкової і передміхурової залоз
Неадекватна секреція • захворювання легенів: – пневмонія – туберкульоз – штучна вентиляція під позитивним тиском • мозкові розлади: – травма голови – енцефаліт – пухлини – аневризми • різне: – біль, наприклад, післяопераційна гостра переміжна порфірія – синдром Гієна-Барре – гіпотиреоз – прийом ліків, наприклад: наркотиків, хлорпропаміду, карбамазепіну, окситоцину, алкалоїдів

Описані випадки недостатнього пригнічення секреції вазопресину при падінні осмоляльності ("витік вазопресину") і ситуації, коли продукція вазопресину була абсолютно нормальною, а антидіурез, імовірно, відображав аномальну реакцію на цей гормон. Нарешті, деякі лікарські препарати стимулюють синтез вазопресину (табл. 4.9) або діють на нирки подібно вазопресину. Зрозуміло, що у пацієнтів, які відповідають критеріям СНСАГ, не завжди спостерігається аномальна секреція гормону, і тому більш відповідним може бути термін "синдром неадекватного антидіурезу". Лікування такого розладу вимагає обмеження споживання води пацієнтом до меншого рівня, ніж необхідний для підтримки нормального водного балансу (напр., до 400 мл на добу). Такий метод терапії незручний для пацієнта і непридатний при хронічних хворобах. Альтернатива йому полягає в застосуванні препарату *демеклоцикліну*, який є

антагоністом дії вазопресину на кінцеві відділи дистальних звивистих каналців нирок, хоча він потенційно нефротоксичний і має застосовуватися з обережністю, особливо літніми пацієнтами. Іноді, при сильній інтоксикації водою, необхідна інфузія гіпертонічного розчину з діуретиком. Це необхідно робити обережно, щоб уникнути швидкого збільшення об'єму позаклітинної рідини за осмотичним градієнтом.

Поєднання надлишку води і натрію. Гіпонатріємія може розвинутися при застійній серцевій недостатності, гіпопротейнемії, у деяких випадках ниркової недостатності. Надлишок натрію проявляється клінічними ознаками зростання об'єму позаклітинної рідини, наприклад, периферійним набряком. Лікування таких хворих включає егіотропну терапію і заходи, спрямовані на виведення надлишку води та натрію з організму (призначення діуретиків). Незважаючи на гіпонатріємію, не слід вводити фізіологічний розчин, оскільки натрій у цих хворих і так у надлишку.

До інших, менш поширених, причин гіпонатріємії належать:

- зменшення фракції води в плазмі (псевдогіпонатріємія);
- домішка до плазми речовини, розчиненої в позаклітинній рідині;
- зменшення загального негативного заряду білків плазми.

Зменшення фракції води в плазмі може відбуватися при сильній гіперпротейнемії та гіперліпідемії. *Домішка до плазми речовини, розчиненої в позаклітинній рідині*, підвищує осмоляльність позаклітинної рідини. У гострому випадку це призведе до переміщення води із клітин у позаклітинну рідину і зниження концентрації натрію в ній, а також до стимуляції секреції вазопресину і затримки води. Зростання об'єму позаклітинної рідини буде пригнічувати секрецію альдостерону, що призведе до натрійурезу. Рух води із клітин у позаклітинне середовище не відбувається при уремії. У випадках ниркової недостатності концентрація сечовини у плазмі зростає повільно, що забезпечує рівновагу між сечовиною, яка міститься в клітинах і поза ними, і підтримує осмотичний баланс.

Зменшення загального негативного заряду білків плазми супроводжується витісненням натрію з плазми. Такі випадки рідкісні, але вони можуть сприяти розвитку гіпонатріємії при сильній гіпоальбумінемії та парепротейнеміях, якщо парепротейн заряджений негативно.

Синдром хворої клітини. Гіпонатріємія зазвичай спостерігається без всяких видимих причин у пацієнтів з гострими або хронічними захворюваннями. Для опису таких випадків застосовують термін "синдром хворої клітини", для якого характерне підвищення проникності клітинних мембран для натрію без зміни або зі зниженням активності натрієвого насоса. Однак будь-який трансмембранний зсув натрію має супроводжуватися ізоосмотичним переміщенням води для запобігання зміни концентрації натрію в плазмі, хоча не виключено

зв'язування натрію внутрішньоклітинними макромолекулами, яке зведе до нуля його вплив на осмолальність.

У багатьох ослаблених хворих може спостерігатися викликане стресом посилення секреції вазопресину або інша причина виникнення СНСАГ. Свій внесок може дати і переналаштування "осмостату", наприклад, через надмірне зниження вмісту розчинних речовин у клітині. Однак на практиці механізм гіпонатріємії при "синдромі хворої клітини" не має великого значення. Гіпонатріємія відображає наявність захворювання, і лікувати треба його, а не гіпонатріємію.

Діагностика гіпонатріємії. Алгоритм діагностики гіпонатріємії представлено на рис. 4.4. Найбільш загальні причини виникнення гіпонатріємії наведено в табл. 4.10, а деякі дослідження, які допоможуть у їхньому встановленні, у табл. 4.11.

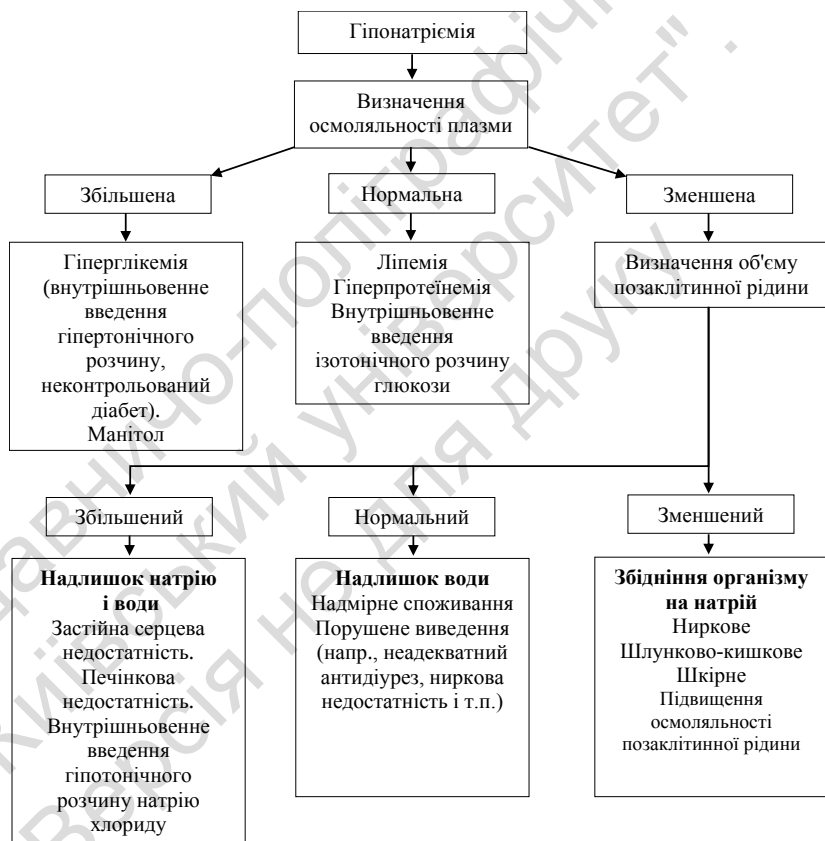


Рис. 4.4. Простий алгоритм для діагностики гіпонатріємії.

На практиці гіпонатріємія розвивається внаслідок кількох причин, але одна з них може переважати і визначати характер клінічних проявів

Таблиця 4.10

Деякі поширені причини розвитку гіпонатріємії

Причини	Механізм	Об'єм позаклітинної рідини
Використання неадекватних рідин для внутрішньовенного введення	Надлишок води	Нормальний або збільшений
Лікування діуретиками	Збідніння організму натрієм, затримка води	Знижений
Неспецифічна ("синдром хворої клітини")	Див. текст	Нормальний
Застійна серцева недостатність і гіпопротеїнемія	Затримка натрію, затримка води	Збільшений
Карцинома бронха	Надлишок води	Нормальний
Гіперглікемія, парентеральне харчування	Ізотонічний перерозподіл	Нормальний

Таблиця 4.11

Аналізи при діагностиці гіпонатріємії

Перевірка сироватки на ліпемію • Сироватка: — осмоляльність — калій — сечовина — креатинін — загальний білок — тиреостимулюючий гормон і вільний тироксин • Гематокритне число • Тест з сінакеном • Сеча: — натрій — осмоляльність

Із наведеного вище випливає, що в багатьох випадках причину розвитку гіпонатріємії можна з'ясувати на основі клінічних даних, і що додаткові дослідження зазвичай нічого не дають для лікування хворого. Навіть у найнезрозумілих випадках ретельна клінічна оцінка стану і дослідження графіку балансу рідини (якщо він достовірний) нерідко можуть вказати на механізм або механізми, що лежать в основі розладу, і допомогти встановити діагноз.

Як було зазначено, гіпонатріємія, яка викликана збіднінням організму на натрій, може супроводжуватися фізикальними ознаками зниження

об'єму позаклітинної рідини; при надлишку води в організмі цей об'єм залишається нормальним, тоді як при поєднанні надлишку води і надлишку натрію будуть виявлятися ознаки збільшення об'єму позаклітинної рідини.

Слід зауважити, що розуміння принципів, які лежать в основі аналітичних методів, абсолютно необхідне для правильної інтерпретації результатів аналізів.

Лікування гіпонатріємії. По суті, гіпонатріємія є ознакою розладу, що зачіпає водний або натрієвий баланс організму, або обидва разом. Заходи, спрямовані на усунення причин розвитку цих розладів, мають бути доповнені прямими впливами, що корегують водний і натрієвий баланс. Для того, щоб ці заходи були адекватними, важливо розуміти патогенез гіпонатріємії. Сама по собі гіпонатріємія вимагає лікування тільки за наявності ознак інтоксикації водою.

Гіпернатріємія зустрічається значно рідше, ніж гіпонатріємія, але вона набагато частіше набуває клінічно значущої форми. До причин розвитку гіпернатріємії належать: зневоднення, поєднання зневоднення та збідніння організму на натрій з переважною втратою води і надлишок натрію. Остання із цих причин найменш поширена.

Незалежно від причини гіпернатріємію необхідно лікувати введенням гіпотонічних рідин, таких як вода (перорально) або 5 %-й розчин глюкози (парентерально). Якщо у пацієнта надлишок натрію, слід розглянути заходи щодо його виведення. Як зазначалось, важливо не проводити корекцію гіпернатріємії занадто швидко, щоб уникнути зневоднення.

4.6. Гомеостаз калію

Баланс позаклітинного калію регулюється нирками і меншою мірою шлунково-кишковим трактом. У нирках профільтрований калій майже повністю реабсорбується у проксимальних канальцях. У невеликих кількостях активна екскреція калію відбувається в самій периферійній частині дистальних звивистих канальців, але в основному виділення калію є пасивним процесом. При активній реабсорбції натрію генерується мембранний потенціал, який нейтралізується переміщенням іонів калію і водню з тубулярних клітин у просвіт канальців. Таким чином, екскреція калію із сечею залежить від декількох факторів:

- кількості натрію, доступного для реабсорбції у кінцевих відділах дистальних звивистих канальців і збирних трубках;
- відносної доступності іонів водню і калію в клітинах дистальних звивистих канальців і збирних трубок;
- здатності цих клітин секретувати іони водню;
- концентрації альдостерону в циркулюючій крові;

- швидкості току рідини у каналцях. Висока швидкість (напр., при осмотичному діурезі, лікуванні діуретиками) сприяє переміщенню калію в просвіт каналців.

Альдостерон стимулює втрату калію як непрямим шляхом, посилюючи активну реабсорбцію натрію в кінцевих відділах дистальних звивистих каналців і збирних трубках, так і безпосередньо, збільшуючи активну секрецію калію в периферійній частині дистальних звивистих каналців. Секреція альдостерону корою наднирників стимулюється опосередковано через активацію ренін-ангіотензинової системи у відповідь на гіповолемію, а також безпосередньо гіперкаліємією.

Оскільки як іони водню, так і іони калію, можуть нейтралізувати мембранний потенціал, що генерується в процесі активної реабсорбції натрію, то гомеостаз іонів водню і калію тісно взаємопов'язаний. При ацидозі переважно виводяться іони водню, а не калію; при алкалозі доступність іонів водню для екскреції знижується, і зростає екскреція іонів калію. Таким чином, при ацидозі виникає тенденція до гіперкаліємії, а при алкалозі – до гіпокаліємії. Винятком є ацидоз ниркових каналців, викликаний порушенням екскреції іонів водню нирками. В умовах зниження екскреції іонів водню має зростати секреція калію, щоб збалансувати реабсорбцію натрію, результатом чого стає рідкісне поєднання гіпокаліємії з ацидозом.

Відношення між екскрецією іонів водню та екскрецією іонів калію пояснюють, чому при збіднінні організму калієм виникає тенденція до алкалозу. Якщо існує дефіцит доступного для екскреції калію, то в процесі реабсорбції натрію зростає екскреція іонів водню.

Здоровими нирками калій зберігається не так ефективно, як натрій: навіть за відсутності калію в дієті його екскреція із сечею залишається на рівні 10–20 ммоль/добу. Оскільки неминучі втрати калію через шкіру і кишечник становлять приблизно 15–20 ммоль/добу, нирки не здатні компенсувати зменшення добового надходження калію нижче 40 ммоль. Вміст калію у звичайній дієті вище цього рівня. Однак зниження вмісту калію в організмі може статися навіть при нормальному харчуванні, якщо зростуть його втрати.

Калій секретується у шлунковий сік, і більша його частина, як і калій, що надходить з їжею, всмоктується у тонкій кишці. У товстій і прямій кишці калій виділяється в обмін на натрій, частково цей процес регулюється альдостероном. Зазвичай у калі та у шлунковому секреті міститься трохи калію, але значні його кількості можуть втрачати пацієнти з тонкокишковою фістулою або хронічною діареєю, постійною блювотою або назогастральною аспірацією.

На концентрацію калію в плазмі істотно впливають його переміщення між внутрішньоклітинним і позаклітинним простором. Погли-

нання калію клітинами стимулюється інсуліном. Іони калію можуть проникати в клітини пасивно з позаклітинної рідини в обмін на іони натрію, які активно виводяться із клітини за допомогою сполученого з мембраною енергозалежного натрієвого насосу. Гіперкаліємія може бути наслідком зниження активності натрієвого насосу або пошкодження клітинних мембран.

Зрушення трансмембранного градієнта іонів водню можуть викликати реципрокні зміни градієнта іонів калію. При системному ацидозі внутрішньоклітинне забуферювання іонів водню призводить до переміщення іонів калію в позаклітинне середовище. При алкалозі відбуваються зміщення іонів водню від внутрішньоклітинної рідини до позаклітинної і рух іонів калію в протилежному напрямку, що створює тенденцію до гіпокаліємії.

Збідніння організму калієм і гіпокаліємія. Збідніння організму калієм відбувається, коли його виведення перевищує надходження. Калій міститься в багатьох продуктах харчування (нормальне надходження його з їжею становить 60–200 ммоль/добу) і, якщо не брати до уваги випадки лікувального голодування, неадекватне споживання нечасто буває єдиною причиною різкого зниження вмісту калію. Однак збільшення втрат калію через кишечник або нирки зустрічається часто. Якщо у пацієнта з гіпокаліємією ниркова екскреція менше 40 ммоль/л, то малоймовірно, що гіпокаліємія обумовлена підвищеним виведенням калію нирками. Патогенез недостатності калію нерідко буває пов'язаний із прийомом лікарських препаратів.

П р и ч и н и виникнення гіпокаліємії наведено в табл. 4.12. Коли такий стан викликаний зниженням вмісту в організмі калію, він розвивається повільно й усувається повільно, за умови, що причинний фактор (захворювання) правильно лікують. І навпаки, гіпокаліємія, що виникає через перерозподіл калію з позаклітинного у внутрішньоклітинний компартмент, формується швидко, але може бути швидко усунена.

Таблиця 4.12

Причини гіпокаліємії

Знижене надходження K^+ • пероральне (рідко) • парентеральне
Переміщення K^+ через клітинні мембрани • алкалоз • введення інсуліну • β-адренергічні агоністи • швидка клітинна проліферація

Збільшені втрати K^+ *Через нирки:*

- діуретики
- діуретична фаза гострої ниркової недостатності
- надлишок мінералокортикоїдів:
 - первинний альдостеронізм
 - вторинний альдостеронізм
 - синдром Кушинга
 - карбеноксолон, лікворіс (агоністи альдостерону)
 - нирковий каналцевий ацидоз (типи 1 і 2)

Позаниркові:

- діарея
- надлишковий прийом проносних засобів
- ворсинчастий поліп прямої кишки
- блювота, аспірація вмісту шлунка
- тонкокишковий свищ
- надмірне потовиділення

Клінічні прояви. Навіть сильна гіпокаліємія може мати безсимптомний перебіг. Якщо ж симптоми з'являються, то вони пов'язані переважно з розладом нейром'язової функції (табл. 4.13) і виражаються у м'язовій слабкості, запорі і паралітичній непрохідності кишечника.

Таблиця 4.13

Клінічні прояви гіпокаліємії

Розлад	Прояв
Нейром'язові функції	• слабкість • непрохідність кишечника і запор • гіпотонія • депресія • порушення свідомості
Серцеві функції	• аритмії • посилення токсичності дигоксину • зміни ЕКГ (депресія зубця ST, депресія/інверсія зубця T, збільшення інтервалу P-R, виражений зубець U)
Ниркові функції	• порушення концентраційної здатності, що призводить до поліурії і полідипсії
Метаболізм	• алкалоз

Примітка. При гіпокаліємії потенціал спокою збудливих мембран знижений, що зменшує їхню збудливість. Вплив на нирки викликаний збільшенням синтезу простагландинів – антагоністів антидіуретичного гормону.

Лікування. Хоча концентрація калію в плазмі погано відображає загальний вміст калію в організмі, її зниження до 3,0 ммоль/л зазвичай означає дефіцит калію близько 300 ммоль. Однак, оскільки цей дефіцит майже повністю належить до внутрішньоклітинного середовища, а калій, що вводиться, потрапляє у першу чергу в позаклітинну рідину, відшкодування калію слід проводити з обережністю, особливо, якщо використовується внутрішньовенне введення.

Слід мати на увазі, що без достатніх причин не мають перевищуватися такі параметри дозування калію: швидкість введення 20 ммоль/год, концентрація 40 ммоль/л при внутрішньовенному введенні, загальна доза 140 ммоль/добу. Дуже важливо ретельно перемішувати призначену для інфузії рідину. Під час лікування необхідно контролювати концентрацію калію в плазмі. Якщо потрібні надзвичайно великі кількості калію і, особливо, якщо порушена функція нирок, корисний електрокардіографічний контроль, оскільки при змінах концентрації калію в плазмі відбуваються характерні зміни ЕКГ (рис. 4.5).

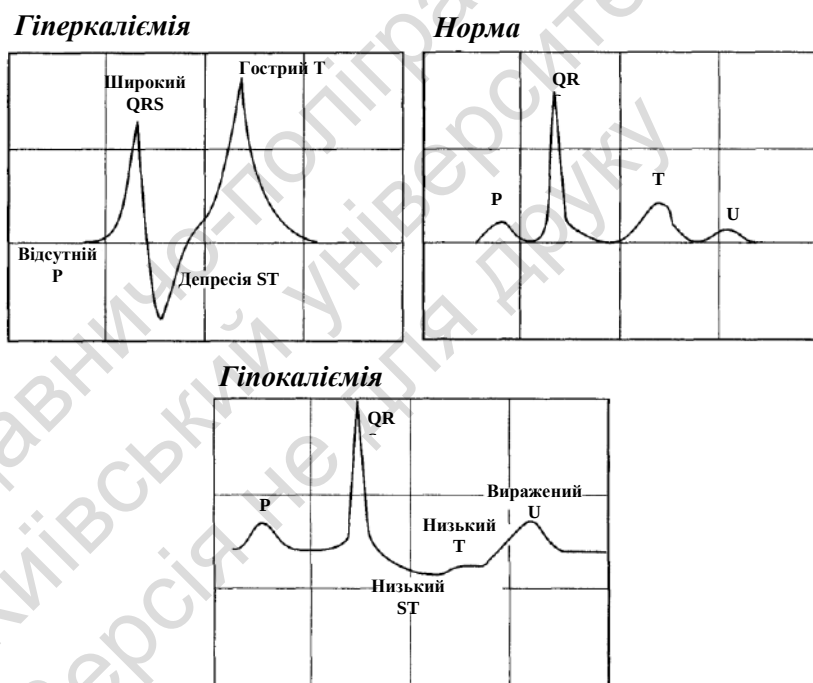


Рис. 4.5. Характерні зміни ЕКГ при гіпер- та гіпокаліємії. Кожний синусовий розряд викликає деполяризацію передсердя (зубець P), за яким іде деполяризація шлуночків (комплекс QRS) і реполяризація шлуночків (зубець T). На більшості нормальних електрокардіограм наявний зубець U невідомого походження

Надлишок калію та гіперкаліємія. Надлишок калію може бути наслідком надмірного надходження його в організм або зниженої екскреції. Нормальне споживання може виявитися надмірним при зниженому виведенні (напр., при нирковій недостатності). Надмірне надходження майже завжди буває ятрогенним і парентеральним.

Гіперкаліємія може виникати через надлишок калію в організмі або перерозподілу калію із внутрішньоклітинного середовища в позаклітинний простір. Цей механізм іноді викликає гіперкаліємію навіть у хворого з нестачею калію (напр., при діабетичному кетоацидозі). Як і гіпокаліємію, гіперкаліємію часто можуть викликати кілька факторів одночасно. Нерідко зустрічається помилкова гіперкаліємія внаслідок "витікання" калію з клітин крові. Якщо гіперкаліємія виявляється несподівано, слід провести повторне вимірювання у свіжій пробі крові. Хибна гіперкаліємія може спостерігатись за відсутності явного гемолізу. Вихід калію з клітин у плазму відбувається швидко у пацієнтів з високим вмістом у крові лейкоцитів і тромбоцитів, тобто у тих, які страждають на лейкемію.

Клінічні прояви. Гіперкаліємія може викликати несподівану загибель хворого. Вона знижує мембранний потенціал спокою, вкорочує серцевий потенціал дії і збільшує швидкість реполяризації. Першою ознакою гіперкаліємії може бути зупинка серця із фібриляцією шлуночків. Тому у відповідних обставинах (напр., при гострій нирковій недостатності) необхідно бути уважним через небезпеку розвитку гіперкаліємії і за необхідності забезпечити своєчасний початок лікування. Фібриляції шлуночків передують характерні зміни ЕКГ (рис. 4.5). Спочатку загострюються зубці Т, потім щезають зубці Р і, нарешті, з'являються аномальні комплекси QRS.

Лікування. Швидкий захист міокарду до певної міри може забезпечити внутрішньовенне введення 10 мл 10 %-го розчину глюконату кальцію, який протидіє впливу гіперкаліємії на збудливість міокарду. Зазначену дозу необхідно вводити протягом 1 хв і за необхідності повторити. Внутрішньовенне введення глюкози й інсуліну сприяє поглинанню калію клітинами (500 мл 20 %-го розчину глюкози з 20 ОД розчиненого інсуліну вводити протягом 30 хв). Подібну дію чинить сальбутамол, який активує Na^+, K^+ -АТФазу. У пацієнтів з ацидозом гіперкаліємія може бути тимчасово зниженою за допомогою вливання бікарбонату.

При гострій нирковій недостатності та за інших обставин, за яких гіперкаліємія не підлягає контролю, може знадобитися діаліз або гемофільтрація. При хронічній нирковій недостатності запобігають розвитку небезпечної гіперкаліємії за допомогою обмеження надходження калію з їжею та перорального введення іонообмінних смол аж до того моменту, коли діаліз стає необхідний з інших причин.

При веденні пацієнтів з гіперкаліємією корисним може виявитися контроль ЕКГ. Зміни концентрації калію в плазмі відображаються на формі зубців ЕКГ швидше, ніж їх можна виявити за допомогою біохімічних аналізів.

4.7. Периопераційна внутрішньовенна терапія рідинами

Правильному забезпеченню хворого рідинами перед, під час і після операції можна навчитися тільки у ліжка пацієнта, але лікар повинен добре знати основи фізіології і патології обміну та втрати рідини. Важливо проводити точне визначення кількості (об'єму) втраченої хворим рідини. Вимірювання біохімічних показників дає цінну інформацію, але її часто неправильно інтерпретують (напр., вважаючи, що гіпонатріємія обов'язково свідчить про нестачу в організмі натрію).

Перед хірургічним втручанням водний статус, вміст натрію і калію мають бути максимально близькими до нормальних. У невідкладних випадках для цього здійснюється швидка нормалізація цих показників внутрішньовенним введенням рідин, осмотично активних речовин, що підтримують об'єм плазми або крові. Під час операції значна кількість рідини може "піти" через поверхню слизових оболонок, на додаток до крововтрати і безперервним невідчутним втратам.

У післяопераційний період метаболічна реакція організму на травму призводить до виникнення відносної затримки води внаслідок збільшення секреції вазопресину. Стрес також підвищує екскрецію натрію, і спостерігається вихід калію з пошкоджених клітин у позаклітинну рідину. Для того, щоб уникнути перенавантаження рідиною в перші 24 год після операції, досить внутрішньовенно ввести 1500 мл глюкозо-сольового розчину (4 %-й розчин глюкози, 0,18 %-й розчин натрію хлориду), введення калію зазвичай не потрібне. У міру зниження вираженості метаболічної реакції на травму можна збільшити об'єм рідини, що вводиться, з метою забезпечення адекватного виходу сечі. Зазвичай достатньо на другу добу після операції вводити 2,5 л води, 70 ммоль натрію і 60 ммоль калію. При цьому обов'язково контролюють вихід сечі, додаткові джерела втрати рідини, наприклад, через фістули, а також, якщо пацієнт не в змозі споживати рідини всередину, концентрації у плазмі натрію, калію, сечовини і креатиніну.

Тестові завдання

1. У пацієнта цироз печінки супроводжується набряком рук і ніг. Результати біохімічних досліджень: гіпоальбумінемія, гіпергаммаглобулінемія. Найімовірнішою причиною набряків є:

- а) зниження онкотичного тиску крові;
- б) підвищення онкотичного тиску крові;
- в) порушення знешкодження токсичних сполук у печінці;
- г) зміна буферної ємності крові;
- д) порушення кислотно-основного балансу.

2. У крові пацієнта без свідомості з травмою черепа встановлені такі показники кислотно-основного стану: pH -7,58; pCO_2 -24 мм рт. ст.; BB -55,5 ммоль/л; SB -27 ммоль/л; AB -22 ммоль/л; BE - +4 ммоль/л. Визначте, для якого типу порушення кислотно-основного стану характерні наведені показники:

- а) респіраторного алкалозу;
- б) метаболічного алкалозу;
- в) респіраторного ацидозу;
- г) метаболічного ацидозу;
- д) норми.

3. У пацієнтки діагностовано цукровий діабет I типу. Який тип порушення кислотно-основного стану може бути спричинений збільшенням продукції та зниженням окиснення кетонових тіл у цьому випадку?

- а) метаболічний ацидоз;
- б) метаболічний алкалоз;
- в) респіраторний ацидоз;
- г) респіраторний алкалоз;
- д) дихальний алкалоз.

4. Хвора С., 57 років, скаржиться на парестезії, серцеву аритмію, брадикардію, запаморочення. На ЕКГ була виявлена депресія сегмента ST, атріовентрикулярна блокада I ступеня, розширення комплексу QRS. Який критерій водно-сольового обміну треба визначити в цьому випадку?

- а) калій у сироватці;
- б) натрій у сироватці;
- в) натрій у сечі;
- г) –
- д) калій у сечі.

5. До гормонів, що специфічно регулюють водно-електролітний обмін організму, належать:

- а) альдостерон;
- б) натрійуретичний фактор (НУФ);
- в) вазопресин;
- г) жоден із перелічених гормонів;
- д) усі перелічені гормони.

6. Рівень кальцію в крові регулює гормон:

- а) кальцитонін;
- б) паратгормон;
- в) кортизол;
- г) кальцитріол;
- д) усі перелічені.

7. Основним іоном, що визначає інтенсивність транспорту води крізь клітинні мембрани, є:

- а) кальцій;
- б) калій;
- в) натрій;
- г) водень;
- д) хлор.

8. Референтним рівнем натрію в сироватці є:

- а) 120–130 ммоль/л;
- б) 130–147 ммоль/л;
- в) 135–145 ммоль/л;
- г) 145–155 ммоль/л;
- д) 155–165 ммоль/л.

9. Небезпечною для життя є гіпонатріємія:

- а) <145 ммоль/л;
- б) <130 ммоль/л;
- в) <125 ммоль/л;
- г) <120 ммоль/л;
- д) <110 ммоль/л.

10. Небезпечною для життя є гіперкаліємія:

- а) >3,5 ммоль/л;
- б) >4,5 ммоль/л;
- в) >5,5 ммоль/л;
- г) >7,5 ммоль/л;
- д) >6,5 ммоль/л.

Розділ 5

ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ

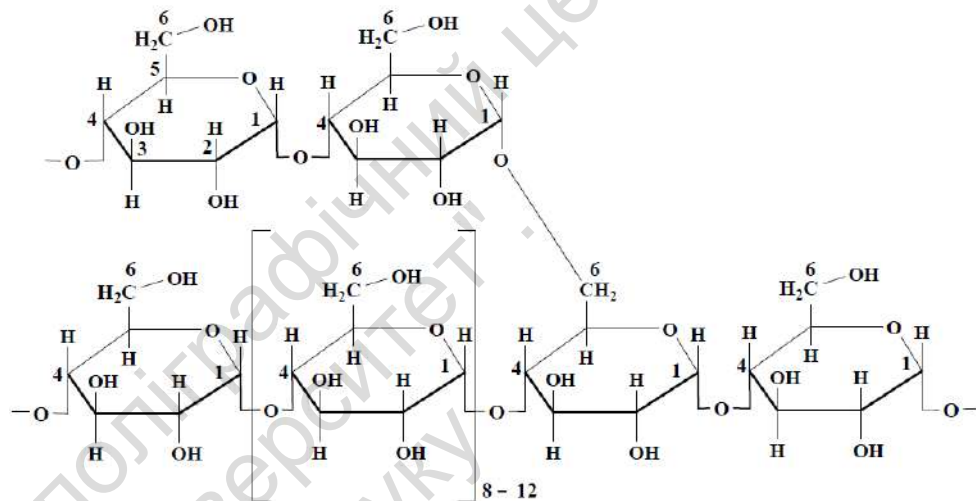
5.1. Основні шляхи метаболізму вуглеводів та їхнє порушення

5.1.1. Травлення вуглеводів у шлунково-кишковому тракті та причини його порушень

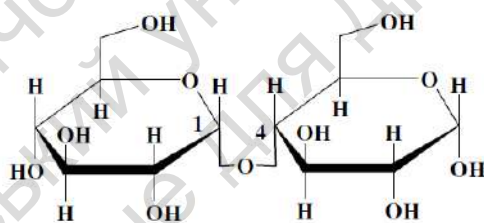
Джерелом забезпечення організмів тварин вуглеводами в основному є харчові вуглеводи рослинного (крохмаль, сахароза, глюкоза, фруктоза) і частково тваринного походження (глікоген, лактоза) (рис. 5.1). Безпосередньо всмоктуватися в кишечнику можуть лише моносахариди (глюкоза, галактоза, фруктоза) – мембрани клітин кишечника, *ентероцитів*, містять специфічні транспортні системи для перенесення цих сполук. Дисахариди (лактоза, сахароза, мальтоза, трегалоза) і полісахариди (крохмаль, глікоген) не підлягають реабсорбції, і тому мають гідролізуватися за допомогою ферментів *глікозидаз* у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) до моносахаридів.

Гідролітичне розщеплення вуглеводів їжі (зазвичай крохмалю) починається одразу в ротовій порожнині. Крохмаль є структурно гетерогенним полімером, який складається із двох компонентів: амілози та амілопектину. Молекули амілози мають нерозгалужені ланцюги глікозидних залишків, що з'єднані між собою α -1,4-глікозидним зв'язком. Амілопектин має розгалуження, які утворені за участю α -1,6-глікозидного зв'язку. У ротовій порожнині за участю α -амілази (α -(1 $\rightarrow$ 4)-глікозидази) слини крохмаль перетворюється на суміш декстринів, дисахаридів мальтози та ізомальтози й невеликої кількості глюкози, які надходять до тонкого кишечника. У кишечнику декстрини стають субстратом для дії панкреатичних ензимів α -амілази та α -1,6-глікозидази (*порожнинне травлення*). У результаті утворюється суміш моно- і дисахаридів.

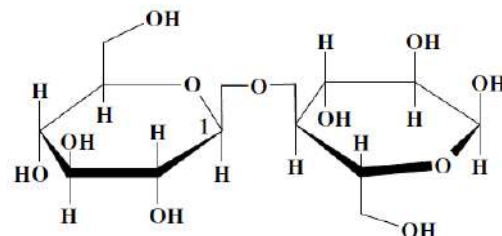
Нормальні величини α -амілазної активності сироватки (плазми) крові становлять 3,3–8,9 мг/(с $\times$ л), сечі – до 44 мг/(с $\times$ л). Оцінка амілазної активності в біологічних рідинках широко застосовується для оцінки функціонального стану та діагностики захворювань підшлункової залози: збільшення цього показника є високоспецифічною ознакою гострого або хронічного панкреатиту. Поряд із цим амілазна активність може зростати і при інших патологіях, зокрема, при нирковій недостатності. Зниження показника може свідчити про недостатність підшлункової залози, її атрофію або фіброз.



Фрагмент молекули глікогену. Представлені лінійні (α -1 $\rightarrow$ 4) ланцюги та точки розгалуження (β -1 $\rightarrow$ 6)



Мальтоза (α -D-глюкопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкопіраноза)



Лактоза (β -D-галактопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкопіраноза)

Рис. 5.1. Структура основних харчових вуглеводів

Утворені внаслідок дії α -амілази дисахариди підлягають дії *дисахаридаз клітин слизової оболонки кишечника – лактази, сахарази та мальтази (пристінкове травлення)*, у результаті утворюються моносахариди, які здатні реабсорбуватися і надходити у ворітну вену (рис. 5.2). Дефіцит будь-якого із цих ферментів спричиняє неприємні симптоми: більшість моносахаридів переміщується до товстого кишечника, де в процесі бактеріальної ферментації утворюється велика кількість CO_2 , H_2 і подразнюючих органічних кислот, які спричиняють болісні розлади травлення. Найвідомішим із таких станів є *непереносимість лактози*, спричинена зниженням синтезу *лактази*. Деякі люди від народження не мають в організмі лактази, і тому не можуть нормально перетравлювати лактозу (**вроджена алактазія**, симптомами якої є діарея, метеоризм, кишкові коліки, з'являються при першому вживанні молока). Також багато дорослих людей із віком втрачають здатність перетравлювати лактозу, при вживанні молока в них розвиваються черевні коліки, нудота та діарея. Для усунення таких станів лактазу додають до складу молочних продуктів або використовують додатково як медичний препарат. Загалом лактаза відсутня приблизно у 15 % дорослих людей європейських країн і у 80 % мешканців східних країн, афроамериканців, індійців тощо. Дуже часто непереносимість лактози є набутою, тимчасовою: наприклад, при багатьох кишково-шлункових захворюваннях, інфекційних хворобах, після резекції шлунка. Після виліковування основного захворювання недостатність лактази щезає.

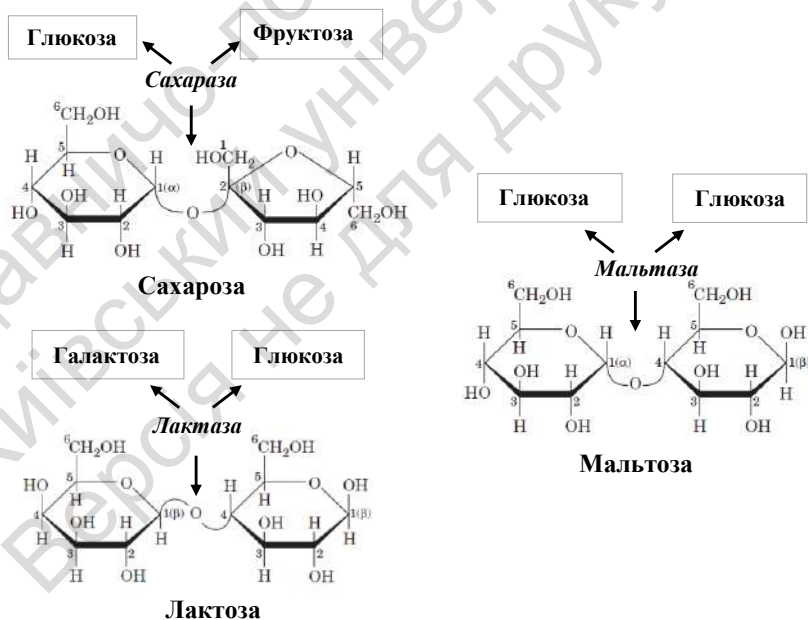


Рис. 5.2. Схема дії дисахаридаз

Недостатність інвертази і мальтази виявляється при переведенні дитини на штучне вигодовування. У дорослої людини **мальтазна недостатність** проявляється непереносимістю крохмалю, круп, пива та інших напоїв на основі солоду. **Недостатність трегалази** зумовлює непереносимість грибів, що містять трегалозу.

Серед вуглеводів, наявних у харчових (зазвичай рослинних) продуктах, також є такі, які взагалі не можуть бути розщеплені у ШКТ через відсутність відповідних ферментів. Насамперед це стосується полісахариду целюлози та відповідного йому дисахариду целобіози, які мають у своїй структурі не α -, а β -1,4-глікозидний зв'язок, а отже, не можуть гідролізуватися α -амілазою. В організмах деяких тварин (напр., великої рогатої худоби і термітів) є кишкові мікроорганізми, що гідролізують целюлозу до моносахаридів з використанням β -глікозидазних ферментів – целюлаз. Гриби, що руйнують деревину, і деякі бактерії також продукують целюлазу.

Рослинний трисахарид рафіноза, побудований із залишків галактози, глюкози і фруктози, міститься у бобах, кабачках та інших овочах і злаках. Під дією ферменту α -галактозидази рафіноза гідролізується до D-галактози та сахарози. Водночас цей фермент відсутній у шлунково-кишковому тракті людини, а отже, рафіноза також не може перетравлюватися у ШКТ людини. α -галактозидаза також метаболізує такі рослинні олігосахариди, як тетрасахарид стахіоза і пентасахарид вербаскоза. Ці сполуки разом із рафінозою належать до олігосахаридів родини рафінози (*raffinose family of oligosaccharides*, RFOs) і є похідними сахарози. Оскільки в людини не виробляється α -галактозидаза, то олігосахариди групи RFOs не перетравлюються у шлунку і тонкому кишечнику. Водночас вони спрямовуються до товстого кишечника, у якому підлягають ферментації газопродукуючими бактеріями, які мають α -галактозидазу і виробляють CO_2 , метан або H_2 , що спричиняє розвиток метеоризму, характерного наслідку вживання бобів та інших овочів, збагачених цими рослинними олігосахаридами.

Целюлоза й олігосахариди рослинного походження, поряд з деякими іншими гомо- і гетерополісахаридами рослин (пектинами, геміцелюлозами, камеді тощо), входять до складу харчових волокон. Таким чином, **харчові (рослинні) волокна** містять неперетравлювальні рослинні вуглеводи, які не гідролізуються ендогенними ферментами і не абсорбуються в тонкому кишечнику людини. Деякі з них можуть частково або повністю розщеплюватися ферментами мікрофлори тонкого кишечника. Водночас рослинні волокна є необхідними компонентами раціону людини, оскільки вони:

- адсорбують воду і збільшують об'єм харчової грудочки, що стимулює перистальтику кишечника;
- абсорбують ряд токсичних сполук, у тому числі, канцерогенів, що полегшує їхнє виведення з організму;

- неперетравлена целюлоза сприяє формуванню калових мас.

Завдяки цьому рослинні волокна виявляють потужні фізіологічні ефекти, а саме:

- втрату ваги;
- зниження рівнів глюкози і холестерину крові;
- за рахунок реабсорбції води здатні усунути прояви діареї і можуть знижувати абсорбцію вуглеводів та ліпідів.

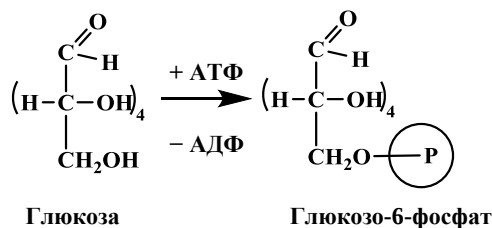
Таким чином, в організмі людини рослинні волокна сприяють профілактиці ожиріння, атеросклерозу, порушень функцій товстого кишечника, запобігають виникненню ряду його захворювань, у тому числі, і раку.

Трансмембранне перенесення моноз – їхня реабсорбція – здійснюється за механізмами вторинно-активного транспорту проти градієнта концентрації за участю Na^+ -залежних білків-переносників (через апікальні мембрани ентероцитів) і шляхом полегшеної дифузії за градієнтом концентрації (через їхні синусоїдальні мембрани). Рушійною силою для здійснення вторинно-активного транспорту моносахаридів є робота Na^+ , K^+ -АТФази, тому порушення функцій цієї помпи (природжений дефект, наявність інгібіторів, наприклад, убаїну, або енергетичний голод через нестачу АТФ) унеможливує реабсорбцію моносахаридів із просвіту кишечника. Часом зустрічається і вроджене або набуте порушення роботи самого Na^+ -залежного переносника, без впливу на транспорт натрію і градієнт цього іона. Однією з таких патологій є **флоридзиновий діабет**: флоридзин є отруйним глікозидом, інгібітором переносника моносахаридів, під дією якого порушується надходження глюкози в ентероцити. Інший стан – **глюкозо-галактозна мальабсорбція**, викликана дефіцитом натрійзалежного транспортера глюкози і галактози (супроводжується проносом, нирковою глюкозурією).

Із клітин кишечника моносахариди виходять у міжклітинну рідину, із неї – у ворітну вену і з кров'ю потрапляють до печінки, де більша їх частина затримується, а менша через загальний кровообіг переноситься до клітин інших тканин. Порівняно із вмістом глюкози в плазмі крові внутрішньоклітинна концентрація глюкози в периферійних тканинах значно нижча, унаслідок чого її надходження в клітини здійснюється також шляхом полегшеної дифузії за участю специфічних білків-переносників.

5.1.2. Внутрішньоклітинний обмін моносахаридів та його порушення

Значна кількість глюкози, що надходить до печінки з кров'ю ворітної вени під час травлення, затримується її клітинами завдяки фосфорилуванню глюкози під дією глюкокінази або гексокінази:



На відміну від гексокінази – фермента, який міститься у різних тканинах і здійснює неспецифічне фосфорилування гексоз, глюкокіназа характерна виключно для печінки, тобто є органоспецифічним ферментом, і діє тільки на глюкозу. Цей фермент є інсулінозалежним, інсулін індукує його синтез і підвищує активність, тим самим не допускаючи значного зростання рівня глюкози у крові. Для глюкозо-6-фосфату, який утворюється в реакції, існують декілька альтернативних шляхів використання: синтез глікогену, гліколітичне розщеплення до пірувату, перетворення на рибозо-5-фосфат у пентозофосфатному шляху або дефосфорилювання за участю глюкозо-6-фосфатази (рис. 5.3).

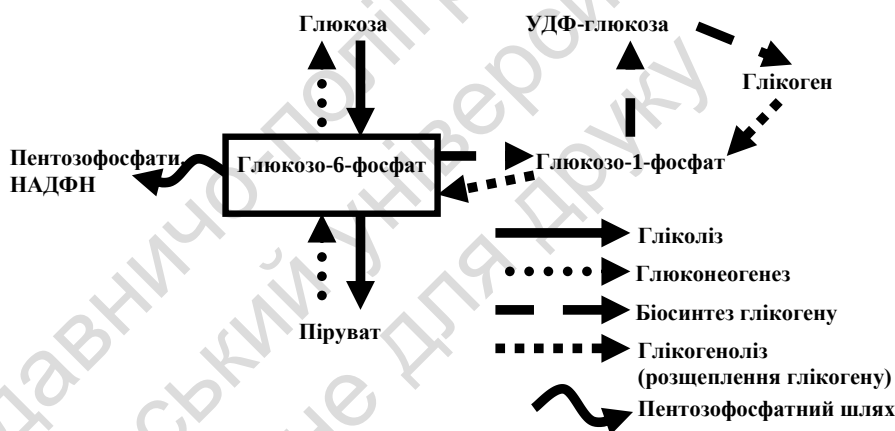


Рис. 5.3. Шляхи утилізації глюкозо-6-фосфату клітинами печінки

Різні типи клітин (напр., гепатоцити, клітини м'язів, мозку, еритроцити) характеризуються рядом особливостей вуглеводного обміну і рівнями інтенсивності зазначених вище процесів. При зростанні рівнів глюкози у крові (у стані ситості) у *печінці* активно синтезується глікоген, який стає джерелом цього моносахариду в умовах гіпоглікемії (у стані голоду). Також глюкоза шляхом аеробного окиснення утворює ацетил-КоА, який включається у цикл Кребса. За умов недостатнього

вмісту глюкози у крові в гепатоцитах активуються процеси глюконеогенезу, і утворена глюкоза надалі вивільнюється клітинами печінки у кров, з якою надходить до інших тканин. Пентозофосфатний шлях, що також характерний для гепатоцитів, є джерелом пентозофосфатів для синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот, а також відновлювальних еквівалентів НАДФН для інших біосинтетичних реакцій.

У *скелетному м'язі* відбуваються процеси окиснення глюкози (аеробного чи анаеробного залежно від функціонального стану м'язу, наприклад, при важкій фізичній роботі переважає анаеробний гліколіз, тоді як при тривалій роботі середньої інтенсивності – аеробне окиснення глюкози з подальшим окисним фосфорилуванням), утворення і запасання глікогену (у стані спокою) та його розщеплення (при фізичній роботі). За нестачі глюкози (у стані голоду) деякий час м'язи можуть використовувати й інші джерела енергії (напр., жирні кислоти).

Нервова система завжди використовує глюкозу як джерело енергії, за винятком випадків екстремального голодування; розщеплення глюкози при цьому відбувається за аеробним шляхом – це є одним із пояснень того факту, що саме мозок є органом, найбільш чутливим до нестачі кисню та глюкози.

Еритроцити не мають мітохондрій і рибосом, тому в них не синтезуються ДНК, РНК і білок, а також не відбувається окисне фосфорилування. Глюкоза є єдиним джерелом енергії, причому АТФ генерується виключно у процесі анаеробного гліколізу, під час якого глюкоза перетворюється на лактат, який, у свою чергу, надходить до печінки як субстрат для глюконеогенезу.

5.1.2.1. Синтез і розпад глікогену

Основними депо глікогену в організмі є скелетні м'язи (400 г у стані спокою) і печінка (100 г, 2–8 % маси органа). Глікоген, наявний у цих органах, виконує різну функцію: у м'язах він виступає джерелом енергії для скорочення м'язів, а в печінці – важливим регулятором постійності концентрації глюкози у крові.

В умовах аліментарної гіперглікемії майже увесь глюкозо-6-фосфат, що утворюється в клітинах печінки, використовується для біосинтезу глікогену. Цей процес, який називають **глікогенезом**, потребує дії ферментів *фосфоглюкомутази*, *глюкозо-1-фосфатуридилтрансферази* та *глікогенсинтази*, і відбувається за схемою, наведеною на рис. 5.4. Так формуються лінійні ділянки глікогену, у яких мономери глюкози сполучені α -1,4-глікозидними зв'язками. Точки розгалуження – α -1,6-глікозидні зв'язки – формує ще один фермент з відповідною назвою, *фермент розгалуження*.

Стан, який характеризується майже повною відсутністю в клітинах глікогену, має назву **аглікогеноз** (інша назва – **глікогеноз 0 типу**). Причиною аглікогенозу є знижена активність глікогенсинтази печінки або повна відсутність активності цього ферменту. Унаслідок цього у печінці відсутній запас глікогену, а отже, у крові хворих спостерігається виражена гіпоглікемія, особливо натще, коли за фізіологічних умов знижені рівні глюкози у крові поповнюються за рахунок розщеплення печінкових запасів глікогену. Такі стани перш за все небезпечні для головного мозку, оскільки може розвинути coma через енергетичний голод мозку.

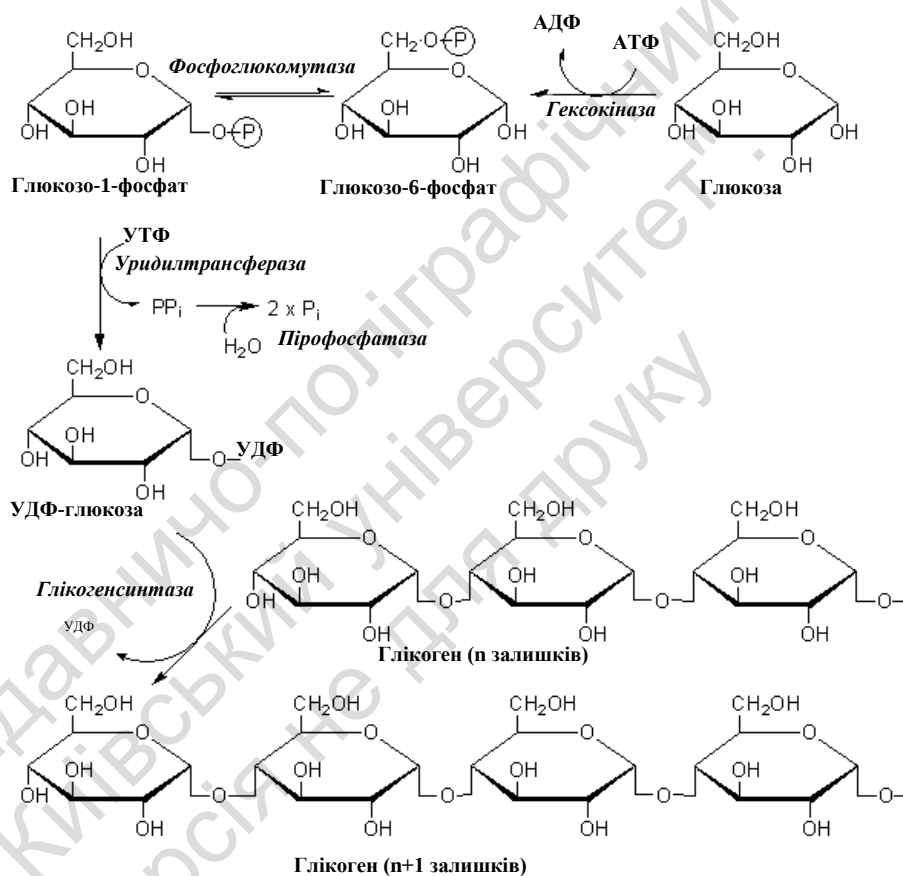


Рис. 5.4. Схема синтезу лінійних ділянок глікогену

Процес розщеплення глікогену відбувається завдяки руйнуванню α -1,4- і α -1,6-глікозидних зв'язків, він отримав назву **глікогеноліз** (рис. 5.5).

Спочатку під дією ферменту **глікогенфосфорилази** відбувається **фосфоролітичне розщеплення глікогену** (руйнуються α -1,4-глікозидні зв'язки), у результаті якого від вільних кінців розгалуженої молекули глікогену відщеплюються мономери у вигляді глюкозо-1-фосфату. Останній під дією **фосфоглюкомутази** та **глюкозо-6-фосфатази** перетворюється на глюкозу. Точки розгалуження, утворені α -1,6-глікозидними зв'язками, гідролізуються **біфункціональним дерозгалужуючим ферментом**.

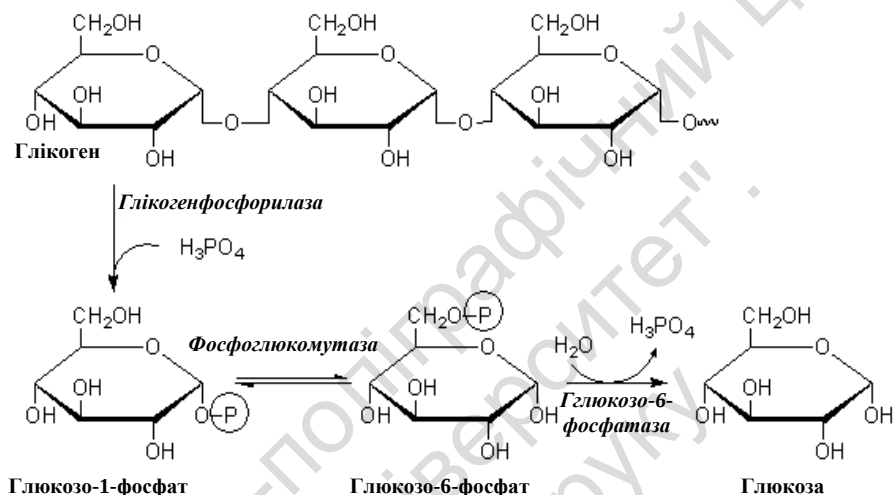


Рис. 5.5. Схема розпаду лінійних ділянок глікогену

Глікоgenoзи – спадкові ензимопатії, викликані порушенням обміну глікогену або його регуляції, що характеризуються надлишковим накопиченням глікогену в клітинах. Вони належать до хвороб накопичення (**хвороби накопичення** – патологічні стани, при яких у організмі порушується розщеплення якоїсь сполуки, і остання у надлишку нагромаджується в тканинах). Подібно до аглікогенозів вони також супроводжуються гіпоглікемією через нездатність глікогену вивільнювати глюкозу, гепатомегалією, жировою дистрофією печінки, цирозом. У м'язах можуть виникати судоми при фізичних навантаженнях. Залежно від того, дефект якого ферменту є причиною ушкодження обміну глікогену, розрізняють глікоgenoзи різних типів:

- **хвороба Гірке (I тип)** – генетичний дефект **глюкозо-6-фосфатази** (Ia) або транслокази глюкозо-6-фосфату (Ib);
- **хвороба Помпе (II тип)** є наслідком недостатності або відсутності лізосомальної кислій α -глюкозидази (γ -амілази), аномальне накопичення

глікогену спостерігають майже в усіх органах хворого (*генералізована форма глікогенозу*);

- **хвороба Корі (III тип)** – дефект *аміло-1,6-глікозидази* – ферменту, який розщеплює зв'язки в точках розгалужень у молекулах глікогену, характеризується накопиченням структурно-аномальних глікогенів – ліміт-декстринів, які можуть накопичуватися в різних органах, що і визначає існування різних підтипів захворювання;

- **хвороба Андерсена (IV тип)** – недостатність *ферменту розгалуження глікогену*;

- **захворювання Мак-Ардла (V тип)** – аномальне накопичення глікогену відбувається лише у скелетних м'язах через дефект *фосфорилази м'язів*. Підтипи – *недостатність фосфоглюкомутази, дефект М-субодиниці ЛДГ* (піруватемія);

- **хвороба Герса (VI тип)** – недостатність *фосфорилази печінки (VIa) або кінази фосфорилази b (VIb)*;

- **хвороба Таруї (VII тип)** – дефект *фосфофруктокінази м'язів*;

- **глікогеноз VIII типу (хвороба Томсона)** зустрічається рідко. Дефект ферменту виявлений у печінці та в головному мозку. Після народження збільшуються розміри печінки, з'являються ністагм ("танцюючі очі") та атаксія;

- **глікогеноз IX типу (хвороба Хага)** успадковується за рецесивним, пов'язаним зі статтю типом. У хворих спостерігається гепатомегалія;

- **глікогеноз X типу** – відомий випадок у єдиного хворого. Дефект ферменту виявлений у печінці, м'язах. Спостерігалась гепатомегалія, через 6 років після початку захворювання з'явилися м'язові болі і спазми м'язів після фізичних вправ;

- **глікогеноз XI типу**. Дефект ферменту виявлений у печінці, нирках. Характеризується значним збільшенням печінки і різкою затримкою росту. Спостерігаються симптоми гіпофосфатемічного рахіту.

Глікогенози також поділяють на групи за локалізацією ферментного дефекту (печінкові, м'язові, мішані). **Печінкові глікогенози** (Ia, Ib, III, IV, VIa, VIb, VIII, IX, X, XI) уражують метаболічний шлях, яким іде утилізація глікогену для підтримки рівня глюкози в крові, тоді як при **м'язових глікогенозах** (V, VII, II, X) домінують порушення в енергозабезпеченні скелетних м'язів, що зазвичай виявляються при фізичному навантаженні і супроводжуються слабкістю, міоглобінурією, міалгією. Залежно від появи перших симптомів деякі типи глікогенозів мають ранню, юнацьку та дорослу форми.

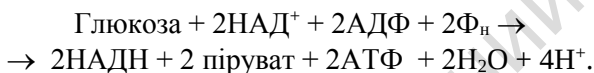
Клінічна картина ряду глікогенозів часто схожа із клінічною картиною інших захворювань:

- гепатитів, пухлин печінки (глікогенози печінкової форми);
- прогресуючою м'язовою дистрофією, міопатіями (м'язові форми захворювання);

- фіброеластозом ендокарду, міокардитом (генералізовані форми). Тому кінцевий діагноз може бути поставлений лише після виявлення ензиматичного дефекту в тканині, яку отримали при біопсії ушкодженого органу.

5.1.2.2. Гліколіз

Це центральний метаболічний шлях, у якому глюкоза перетворюється на **піруват** – кінцевий продукт *аеробного гліколізу*; одночасно генеруються НАДН і невелика кількість енергії у вигляді АТФ. Під час гліколізу з одна молекула глюкози перетворюється на дві молекули пірувату:



Перетворення глюкози на піруват потребує 10-ти стадій. У подальшому за наявності кисню він у піруватдегідрогеназній реакції перетворюється на ацетил-КоА, який надходить до циклу Кребса, у якому окиснюється до CO_2 і H_2O , або ж використовується клітинами на біосинтез вищих жирних кислот, холестерину тощо (рис. 5.6).

Отже, аеробний гліколіз є першою фазою окиснення глюкози до кінцевих продуктів – вуглекислого газу і води. Цей шлях дуже важливий для мозку, у якому глюкоза є головним джерелом енергії.

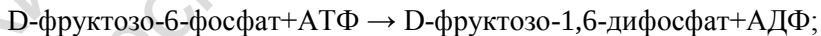
Десять реакцій аеробного гліколізу схематично наведено на рис. 5.7. Деякі з них представлені оберненими реакціями, які використовуються як у гліколізі, так і в гліуконеогенезі (але в останньому випадку вони проходять у зворотному напрямку).

Необернених реакцій три (рис. 5.7):

- № 1 – фосфорилування глюкози за рахунок АТФ з утворенням глюкозо-6-фосфату (фермент гексокіназа/глюкокіназа):



- № 3 (основна) – фосфорилування фруктозо-6-фосфату за рахунок другої молекули АТФ з утворенням фруктозо-1,6-дифосфату (фермент фосфоглюкокіназа):



- № 10 – розрив макроергічного зв'язку і перенос фосфатного залишку від фосфоенолпірувату на АДФ (фермент – піруваткіназа):



Швидкість гліколізу також лімітується цими трьома реакціями.

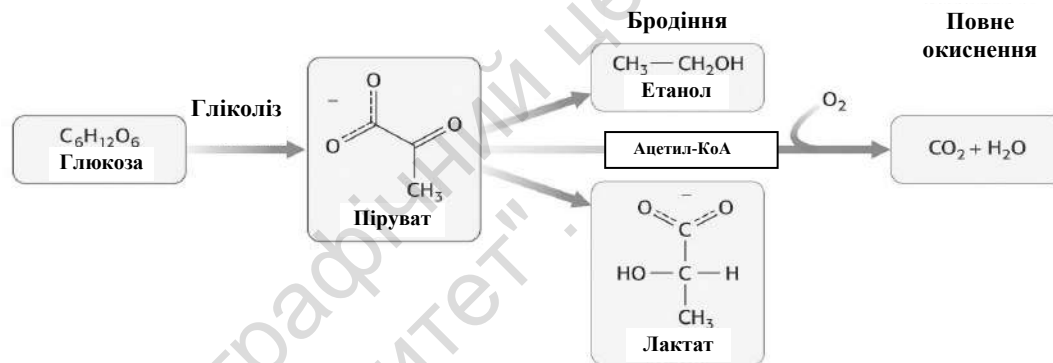


Рис. 5.6. Схематичне зображення аеробного та анаеробного гліколізу та ферментації

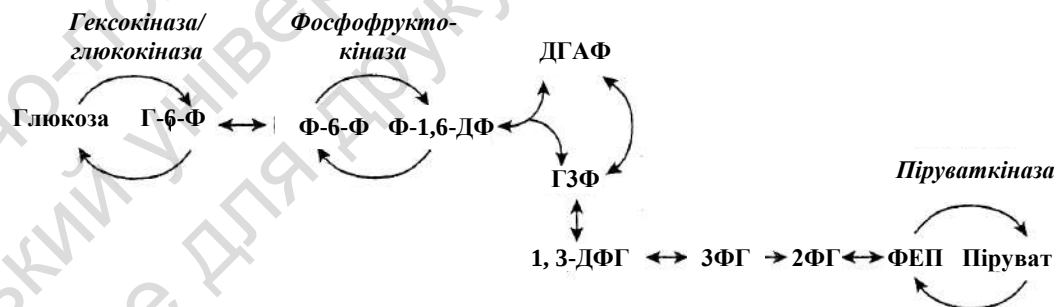
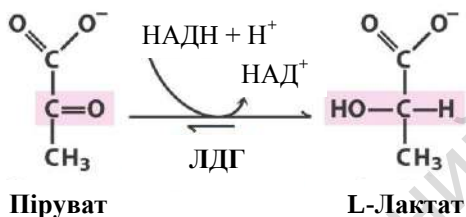


Рис. 5.7. Схема реакцій аеробного гліколізу: Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат, Ф-6-Ф – фруктозо-6-фосфат, Ф-1,6-ДФ – фруктозо-1,6-дифосфат, ГЗФ – гліцеральдегід-3-фосфат, ДГАФ – дигідроксиацетонфосфат, 1,3-ДФГ – дифосфогліцерат, 3ФГ – 3-фосфогліцерат, 2ФГ – 2-фосфогліцерат, ФЕП – фосфоенолпіруват

За нестачі кисню (в анаеробних умовах) піруват не може перетворюватись на ацетил-КоА, і тому в організмі людини він вступає в 11-ту стадію гліколізу, де під дією ферменту **лактатдегідрогенази** та із залученням НАДН, утвореного в реакції 6, він відновлюється до кінцевого продукту анаеробного гліколізу – **лактату (молочної кислоти)**. Ця реакція обернена:



При аеробному окисненні глюкози генерується набагато більше АТФ, ніж під час анаеробного гліколізу, який в організмі людини за нормальних умов характерний лише для скелетних м'язів (при потужних фізичних навантаженнях, коли створюються гіпоксичні умови) і еритроцитів (оскільки у цих клітин відсутні мітохондрії, цей шлях у них є основним способом біосинтезу АТФ), а також для пухлинних клітин при онкологічних розладах. Деякі бактеріальні клітини в анаеробних умовах шляхом *ферментації* здатні перетворювати піруват на етанол.

При потужному фізичному навантаженні внаслідок інтенсивного анаеробного гліколізу надлишок лактату в крові може спричинити її закиснення – ацидоз (див. п. 3.1.6). В організмі існують декілька механізмів, здатних запобігти його розвитку. Одним із них є цикл Корі, що поєднує процес анаеробного гліколізу в скелетних м'язах з глюконеогенезом у печінці (рис. 5.8). В анаеробних умовах під час інтенсивної роботи скелетних м'язів глюкоза метаболізується до лактату. Останній вивільнюється у кров і надалі поглинається клітинами печінки, у яких під дією лактатдегідрогенази перетворюється на піруват, який використовується як субстрат для глюконеогенезу. Утворена глюкоза вивільнюється гепатоцитами у кров, і з нею повертається в м'язи, де стає субстратом для анаеробного гліколізу.

2, 3 - д и ф о с ф о г л і ц е р а т н и й ш л я х у е р и т р о ц и т а х . **2,3-дифосфогліцерат (2,3-ДФГ)** наявний у еритроцитах людини в концентрації приблизно 5 ммоль/л. Він утворюється із проміжного продукту гліколізу – 1,3-дифосфогліцерату під дією **дифосфогліцерат-мутази** і перетворюється на інший інтермедіат гліколізу – 3-фосфогліцерат (фермент **2,3-дифосфогліцератфосфатаза**) (рис. 5.9).

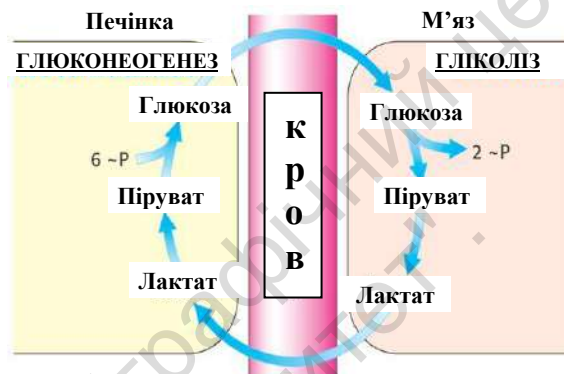


Рис. 5.8. Схема циклу Корі

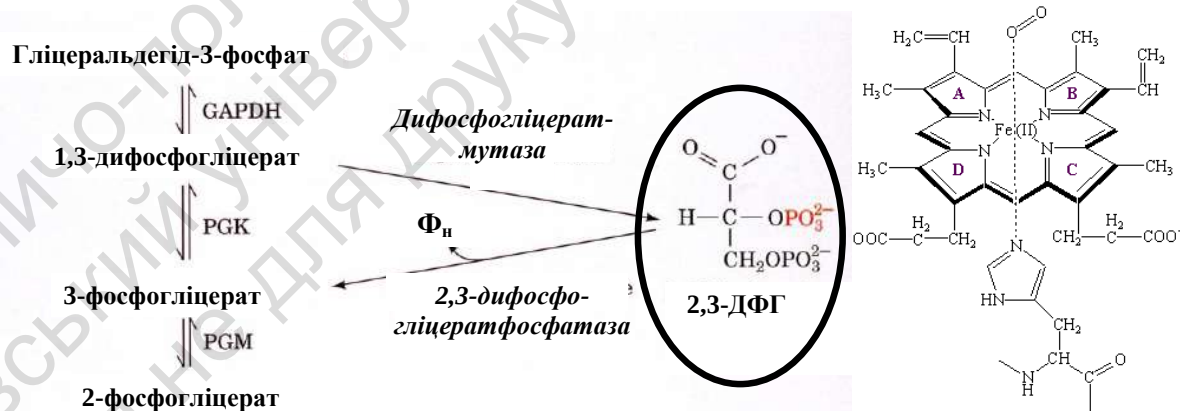


Рис. 5.9. Схема утворення 2,3- дифосфогліцерату в еритроцитах

2,3-ДФГ має більшу афінність до дезоксигемоглобіну, ніж до оксигемоглобіну. Якщо він сполучається із частково деоксигенованим гемоглобіном, він стимулює вивільнення інших молекул кисню, сполучених із гемоглобіном, таким чином підвищуючи здатність еритроцитів вивільнювати кисень у тканинах, і водночас знижує спорідненість гемоглобіну до кисню.

5.1.2.3. Метаболізм фруктози і галактози

Внутрішньоклітинний метаболізм інших харчових моносахаридів, головним чином фруктози і галактози, передбачає їхнє включення в загальний гліколітичний шлях через перетворення на проміжні продукти гліколізу. Проте в різних тканинах ці процеси мають свої особливості.

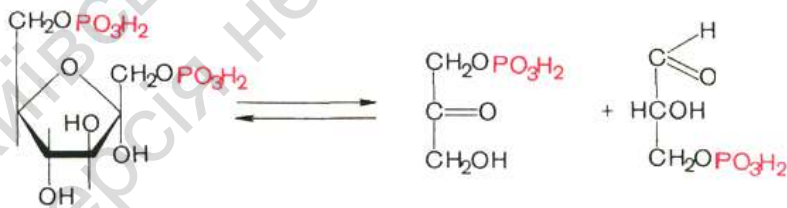
Метаболізм фруктози. У м'язах, нирках, жировій тканині фруктоза спочатку перетворюється на фруктозо-6-фосфат (Ф-6-Ф) (фермент *гексокіназа*):



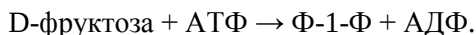
Ф-6-Ф є проміжним метаболітом гліколізу (утворюється в його II стадії), який надалі, у III стадії гліколізу, фосфорилується з утворенням фруктозо-1,6-дифосфату (фермент *6-фосфотруктокіназа*):



Фруктозо-1,6-дифосфат на IV стадії гліколізу розщеплюється на діоксиацетонфосфат і гліцеральдегід-3-фосфат (фермент *фруктозо-1,6-дифосфаталядолаза*, вроджене зниження активності якого може стати причиною *спадкової непереносимості фруктози*):

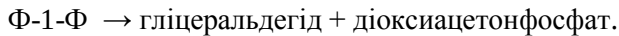


У печінці фермент *фруктокіназа* фосфорилує фруктозу не за 6-м, а за 1-м атомом вуглецю з утворенням фруктозо-1-фосфату (Ф-1-Ф):

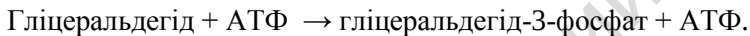


При вродженій недостатці фруктокінази (*ессенціальна фруктозурія*) в організмі не утворюється Ф-1-Ф.

Надалі Ф-1-Ф розщеплюється під дією **фруктозо-1-фосфатальдолази** (у ряді випадків *спадкової непереносимості фруктози* цей фермент також може бути дефектним) на дві тріози – діоксиацетонфосфат і D-гліцеральдегід:



Діоксиацетонфосфат є проміжним продуктом гліколізу, а гліцеральдегід фосфорилюється з утворенням іншого метаболіту гліколізу – гліцеральдегід-3-фосфату (фермент **тріозокіназа**):



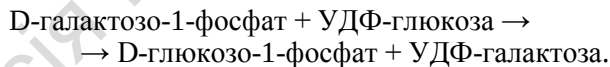
Спадкова непереносимість фруктози характеризується ушкодженням печінки і нирок, клінічно проявляється судомами, блювотою, проносом, зниженням апетиту. Розвивається гіпотрофія, іноді збільшується печінка і з'являється жовтяниця; може розвинутися гіпоглікемічна кома. Клінічні симптоми з'являються з моменту призначення дитині фруктових соків, каш, підсолоджених цукром. Навантаження фруктозою дає різку гіпоглікемію. Видалення з раціону фруктозовмісних продуктів дає терапевтичний ефект.

Есенціальна фруктозурія супроводжується фруктоземією, фруктозурією, але не має клінічних проявів. Через те, що в цьому випадку блокується синтез фруктокінази, порушення обміну фруктози не супроводжується накопиченням у крові неперетвореного субстрату ферментативної реакції – фруктозо-6-фосфату, а при навантаженні фруктозою не спостерігається гіпоглікемія.

Метаболізм галактози. Спочатку галактоза перетворюється на галактозо-1-фосфат (фермент **галактокіназа**):



Далі за наявності УДФ-глюкози фермент **гексозо-1-фосфатуридилтрансфераза** каталізує перетворення галактозо-1-фосфату на глюкозо-1-фосфат, одночасно із УДФ-глюкози синтезується УДФ-галактоза:

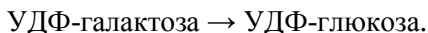


Спадковий дефект синтезу гексозо-1-фосфатуридилтрансферази проявляється уродженою ензимопатією – *галактоземією*.

Утворений глюкозо-1-фосфат:

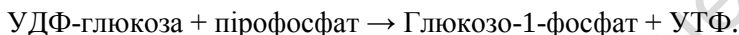
- або перетворюється на глюкозо-6-фосфат (фермент – **фосфоглюкомутаза**), що є ключовим метаболітом гліколізу;
- або під впливом **фосфатази** утворює вільну глюкозу, яка також надходить у гліколіз.

Утворена УДФ-галактоза перетворюється на УДФ-глюкозу (фермент **УДФ-глюкозо-4-епімераза**):



Ознаки *галактоземії* спостерігаються також при генетичному дефекті УДФ-глюкозо-4-епімерирази.

УДФ-глюкоза із залученням пірофосфату розщеплюється з утворенням глюкозо-1-фосфату і УТФ (фермент **УДФ-глюкозо-пірофосфорилаза**):



Глюкозо-1-фосфат надалі йде в загальну схему.

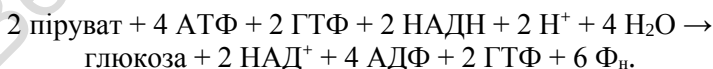
Галактоземія – спадкове порушення обміну галактози, що проявляється в перші дні та тижні життя вираженою жовтяницею, збільшенням печінки, неврологічною симптоматикою (судоми, ністагм (мимовільний рух очних яблук), гіпотонія м'язів), блювотою. Розлад супроводжується накопиченням у крові галактози і галактозо-1-фосфату, галактозуриєю, гіпоглікемією, розвитком катаракти (через перетворення галактози на галактіол). При цьому знижується маса тіла, розвиваються жирова дистрофія та цироз печінки, затримується психомоторний та фізичний розвиток. Виражений терапевтичний ефект дають виключення з раціону галактози і відповідна дієтотерапія на ранніх етапах захворювання.

Для діагностики порушень обміну моносахаридів використовують метод навантажувальних проб: натще перорально вводять вуглевод, непереносимість якого підозрюють (напр., галактозу чи фруктозу), за отриманими результатами будують і аналізують відповідні криві, що відображають вміст досліджуваного вуглеводу в крові у динаміці. Докладніше про метод навантажувальних проб та його застосування див. п. 5.3.3. Також проводять хроматографічне дослідження сечі хворого на предмет виявлення у ній відповідного моносахариду.

5.1.2.4. Глюконеогенез

Це синтез глюкози із неуглеводних речовин (молочна та піровиноградна кислоти, глікогенні амінокислоти, гліцерол, проміжні продукти циклу Кребса), що відбувається у клітинах печінки і нирок. Безпосередніми попередниками глюкози при її синтезі (і, власне, метаболітами глюконеогенезу) є піруват, оксалоацетат та фосфоенолпіруват.

Більшість стадій глюконеогенезу – це обернені реакції гліколізу (рис. 5.7); необернені реакції йдуть "обхідним" шляхом із залученням інших ферментів. Сумарне рівняння глюконеогенезу (субстрат – піруват):



Глюконеогенез також можна розглядати як шлях утилізації в організмі надлишкових кількостей органічних кислот, у тому числі, лактату, утво-

реного в процесі анаеробного гліколізу в м'язах. Зв'язок між цими двома процесами, що отримав назву *циклу Корі*, докладно розглянуто в п. 5.1.2.2 (рис. 5.8). Схожим на нього є **глюкозо-аланіновий цикл**, який також поєднує печінку і м'язи (рис. 5.10). У м'язах глюкоза в процесі гліколізу перетворюється на піруват, який може трансамінуватися до аланіну (фермент аланінамінотрансфераза). Утворений аланін транспортується у печінку, де також під впливом аланінамінотрансферази трансамінується до пірувату, який надалі перетворюється на глюкозу. Глюкоза вивільнюється у кров і надходить у м'язи, де використовується під час гліколізу.

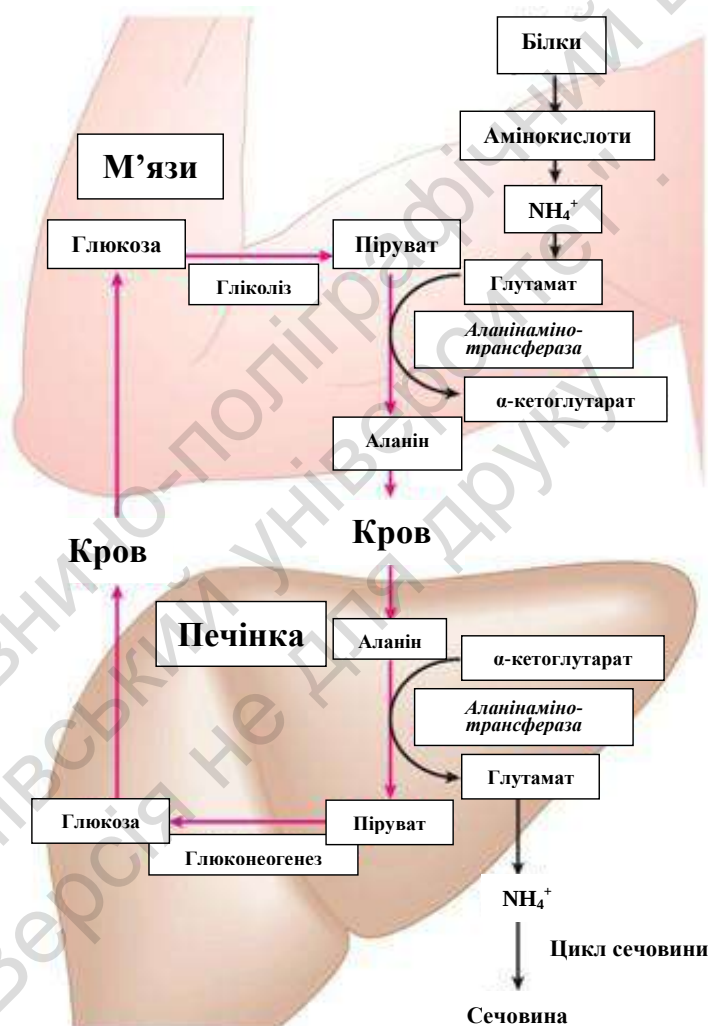


Рис. 5.10. Схема глюкозо-аланінового циклу

Важливими попередниками в утворенні глюкози є **глікогенні амінокислоти**. Після трансамінування або дезамінування вони утворюють або піруват (Ала, Сер, Цис, Глі, Тре і Трп), або інтермедіати циклу Кребса – α -кетоглутарат (Арг, Глу, Глн, Гіс, Про), сукциніл-КоА (Мет, Іле, Вал), фумарат (Асп, Фен, Тир), оксалоацетат (Асп і Асн) (рис. 5.11).

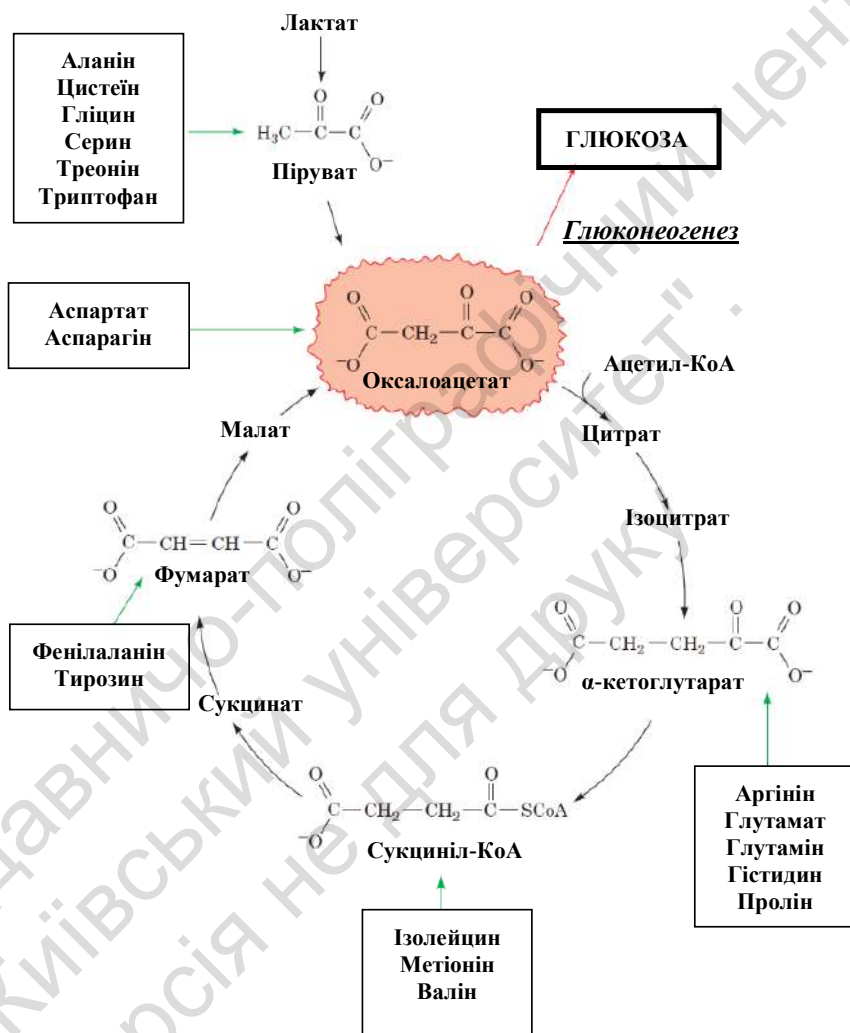


Рис. 5.11. Схема включення глікогенних амінокислот у глюконеогенез

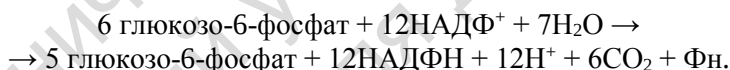
Інші амінокислоти, що під час катаболізму перетворюються на ацетоацетат або ацетил-КоА, з яких синтез глюкози за рахунок глюконеогенезу неможливий, – це кетогенні амінокислоти.

Важливими джерелами глюконеогенезу є метаболіти нейтральних жирів – гліцерол та деякі жирні кислоти. За голодування у жировій тканині внаслідок посилення ліполізу утворюється надлишок тригліцеридів, які гідролізуються з утворенням гліцеролу та жирних кислот. Жирні кислоти з парною кількістю атомів карбону не є попередниками глюкози, тоді як *жирні кислоти з непарною кількістю атомів карбону* окиснюються до пропіоніл-КоА, який є субстратом глюконеогенезу, трансформуючись до сукциніл-КоА. *Гліцерол* є компонентом жирів, який також може вступати у глюконеогенез через формування дигідроксиацетонфосфату. Отже, окрім жирних кислот із парною кількістю атомів вуглецю, інші компоненти жирів глікогенні.

Глюконеогенез відіграє важливу роль у регуляції рівня глюкози крові, особливо при голодуванні, коли нормальне функціонування цього процесу необхідне для виживання, адже мозок, еритроцити та мозкова частина нирок як джерело енергії використовують, головним чином, саме глюкозу. Синтез глюкози з неуглеводних попередників також важливий для нормальної роботи скелетних м'язів, які в умовах інтенсивного фізичного навантаження (анаеробні умови) утилізують глюкозу з високою швидкістю. І, нарешті, глюконеогенез, утилізуючи свої субстрати, запобігає акумуляції ряду метаболітів, зокрема, лактату, гліцеролу, пропіонату в крові.

5.1.2.5. Пентозофосфатний шлях

Розходження шляхів окислення вуглеводів – циклу Кребса та пентозофосфатного шляху (ПФШ) – починається зі стадії утворення глюкозо-6-фосфату. Сумарне рівняння ПФШ має вигляд



У результаті реакцій ПФШ одна молекула глюкозо-6-фосфату (із шести) повністю окиснюється з вивільненням CO_2 та акумуляцією відновлювальних еквівалентів (12-ти атомів водню) у вигляді НАДФН.

Роль ПФШ полягає у:

- **постачанні відновленого НАДФН для біосинтезу** жирних кислот, холестерину тощо. Утворений НАДФН використовується у цитозолі на відновні синтези й у нормі не бере участі в окисному фосфорилюванні у мітохондріях;
- **постачанні пентозофосфатів** для синтезу нуклеїнових кислот і ряду коферментів.
- Найбільша активність ПФШ характерна для клітин печінки, надирників, ембріональної тканини, лактуючої молочної залози.

5.1.2.6. Обмін глікокон'югатів

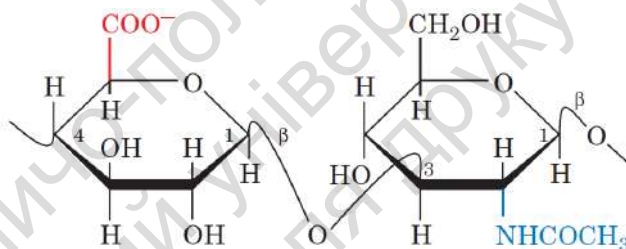
До глікокон'югатів належать комплексні сполуки, що мають вуглеводну частину і частину, представлену іншими органічними молекулами – ліпідами або білками. Відповідно виокремлюють такі класи, як гліколіпіди, глікопротеїни та протеоглікани.

Гліколіпіди належать до складних ліпідів. У їхній структурі, окрім полярної вуглеводної частини, представлена моно- або олігосахаридами, наявний керамід (комплекс багатоатомного спирту сфінгозину й жирної кислоти); також можуть зустрічатися сіалові кислоти й ацетильовані цукри. Докладніше про структуру, класифікацію та обмін гліколіпідів див. розд. 6.

Як **глікопротеїни**, так і **протеоглікани**, є складними білками, що містять вуглеводний залишок. Різняться вони співвідношенням білок/вуглевод; у перших переважає протеїн, тоді як останні складаються із корового білка, до якого приєднані гетерополісахариди *глікозаміноглікани* (за старою назвою – *мукополісахариди*).

Глікозаміноглікани – нерозгалужені полімери, побудовані із дисахаридних одиниць, які повторюються. До складу такої дисахаридної одиниці входять два компоненти:

- представник уровневих кислот (глюкуронова або ідуоронова);
- N-ацетилпохідне гексозамінів (глюкозаміну, галактозаміну).



Глікозаміноглікани є поліаніонами: наявність карбоксильних і (або) сульфатних груп забезпечує їхню здатність утримувати в біологічних тканинах значну кількість води (до аніонної групи спрямовуються іони натрію, які осмотично активні і "притягують" на себе воду, що призводить до збільшення об'єму води і протидіє стисканню).

Основні класи глікозаміногліканів, структура їхніх дисахаридних одиниць і типи зв'язків у межах та між дисахаридними одиницями наведено в табл. 5.1. Майже всі глікозаміноглікани (за винятком гепарину та гіалуронової кислоти) виконують свої біохімічні та фізіологічні функції як складові протеогліканів. Білкові компоненти різних протеогліканів (інша назва яких – *корові білки*) різняться між собою, вони поєднуються з глікозаміногліканами через залишки серину. Молекули хондроїтинсульфату приєднуються до "корового" білка зв'язком між сери-

ном та посередником – ксилозою, яка, не входячи до складу глікозаміноглікану, служить для його зв'язування із білком.

Таблиця 5.1

Структура глікозаміногліканів різних класів

Клас глікозаміногліканів	Компоненти, що входять до складу дисахаридних одиниць	Структура глікозаміногліканів
Гіалуронова кислота	1. D-глюкуронова кислота 2. N-ацетил-D-глюкозамін	D-глюкуронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилглюкозамін ($\beta 1 \rightarrow 4$) D-глюкуронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилглюкозамін ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Хондроїтин-4-сульфат (хондроїтин-сульфат А)	1. D-глюкуронова кислота 2. N-ацетил-D-галактозамін-4-сульфат	D-глюкуронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамін-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) D-глюкуронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамін-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Хондроїтин-6-сульфат (хондроїтин-сульфат С)	1. D-глюкуронова кислота 2. N-ацетил-D-галактозамін-6-сульфат	D-глюкуронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамін-6-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) D-глюкуронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамін-6-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Дерматан-сульфат	1. L-ідуоронова кислота 2. N-ацетил-D-галактозамін-4-сульфат	L-ідуоронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамін-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) L-ідуоронова кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамін-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Кератан-сульфат	1. D-галактоза 2. N-ацетил-D-глюкозамін-6-сульфат	D-галактоза ($\beta 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамін-6-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 3$) D-галактоза ($\beta 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамін-6-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 3$) ...
Гепаран-сульфат і гепарин	1. D-глюкуронат-2-сульфат 2. N-ацетил-D-глюкозамін-6-сульфат	D-глюкуронат-2-сульфат ($\alpha 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамін-6-сульфат ($\alpha 1 \rightarrow 4$) D-глюкуронат-2-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамін-6-сульфат ($\alpha 1 \rightarrow 4$) ...

Катаболізм протеогліканів передбачає розщеплення їхньої білкової частини за участю протеолітичних ферментів **катепсинів**. Після цього вивільнені глікозаміноглікани шляхом ендоцитозу надходять

із позаклітинного простору в клітину, де підлягають поступовому гідролізу під дією лізосомальних *екзо-* та *ендоглікозидаз* (*β-гіалуронідази, глюкоуронідази, галактозидази, ідуронідази*).

Наприклад, *β-гіалуронідаза* гідролізує β -1,4-глікозидний зв'язок між дисахаридними одиницями гіалуронової кислоти з утворенням дисахариду. Надалі утворений дисахарид гідролізується під впливом лізосомальної *β-глікозидази*. Хондроїтинсульфати також здатні розщеплюватися під впливом *β-гіалуронідази*. Відокремлення залишків сірчаної кислоти від сульфатованих глікозаміногліканів потребує ферментів сульфатаз.

Порушення обміну глікокон'югатів зазвичай є наслідком вроджених патологій розпаду гліколіпідів, глікопротеїнів або глікозаміногліканів (мукополісахаридів) у різних органах і також належать до хвороб накопичення. Перебіг більшості хвороб накопичення вкрай тяжкий, багато з них невиліковні. Залежно від того, яка сполука аномально накопичується в організмі, розрізняють:

- гліколіпідози;
- глікопротеїнози;
- мукополісахаридози.

Більшість лізосомальних глікозидаз, дефект яких лежить в основі спадкових порушень вуглеводного обміну, існують у різних молекулярних формах (мають ізоферменти), і тому захворювання може бути викликане дефектом якогось одного ізоферменту. Наприклад, **хвороба Тея–Сакса** (одна із форм *гангліозидозів* – спадкових порушень обміну гангліозидів; про порушення обміну гліколіпідів див. підрозд. 6.3) є наслідком дефекту *N-ацетилгексозамінідази форми А (гексозамінідази А)*, у той час як дефект форм А і В цього ферменту призводить до **хвороби Сандгоффа** (іншої форми гангліозидозів).

Мукополісахаридози (МПС) пов'язані зі спадковою недостатністю ферментів розщеплення вуглеводних компонентів протеогліканів – глікозаміногліканів, або мукополісахаридів (рис. 5.12).

Виділяють такі типи мукополісахаридозів:

- **МПС I** – дефект α -L-ідуронідази (ферменту, що каталізує гідроліз зв'язка між нессульфатованою L-ідуриновою кислотою в дермантан- і гепарансульфатах (у сечі виявляють дермантан- і гепарансульфати));
- **МПС II** – дефект ідураносульфатсульфатази (у сечі виявляють дермантан- і гепарансульфати);
- **МПС III** – гетерогенна група захворювань (дефекти гепарансульфатсульфатази (сульфамідази) (тип А), α -N-ацетилглюкозамінідази (тип В), глюкозамін-N-ацетилтрансферази (тип С), глюкозамін-6-сульфатази (тип D), N-сульфоглюкозамін-3-O-сульфатази (тип Е) – у сечі виявляють гепарансульфати);

- **МПС IV** – дефект N-ацетилгексозамін-6-сульфатсульфатази або β -галактозидази (в сечі виявляють кератансульфати);
- **МПС VI** – дефект арилсульфатази В (у сечі виявляють дермантансульфати);
- **МПС VII** – дефект β -глюкуронідази (у сечі виявляють дермантансульфати).

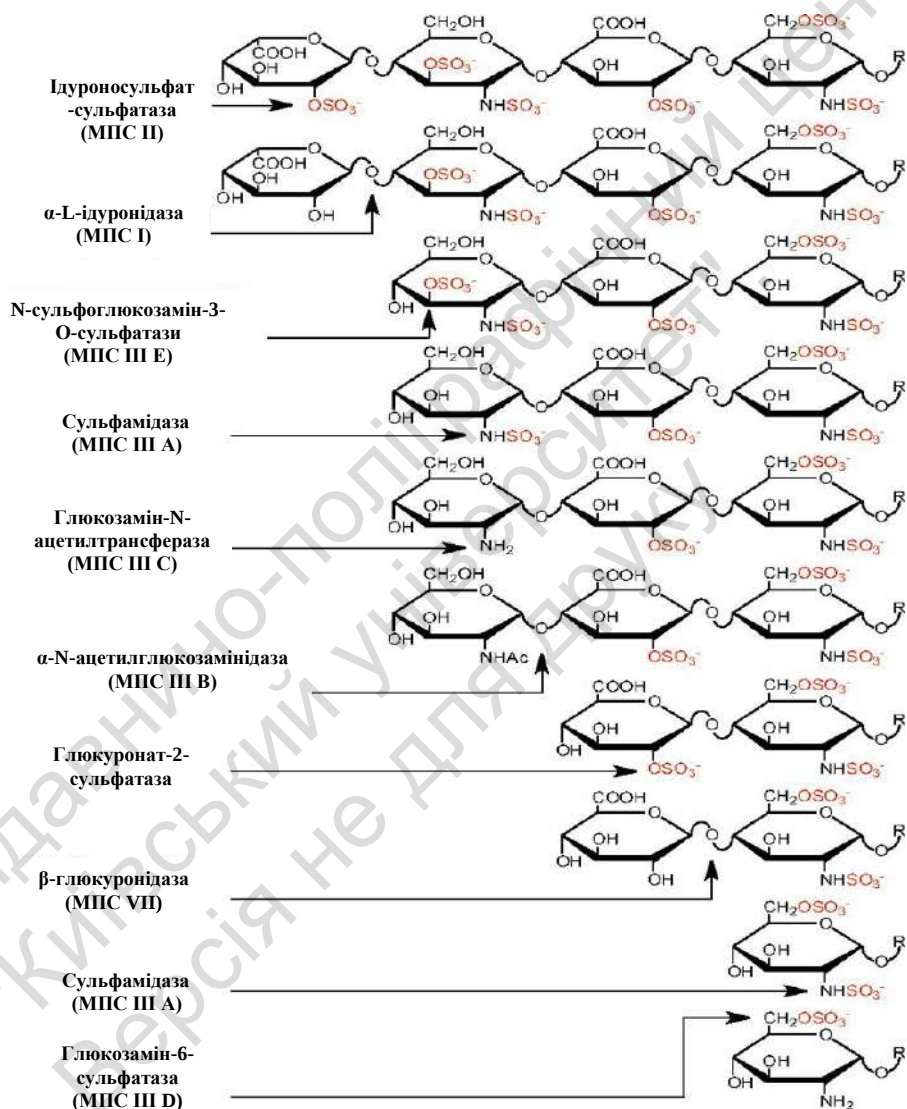


Рис. 5.12. Схематичне зображення порушень обміну мукополісахаридів за деяких форм мукополісахаридозів

Для діагностики хвороб накопичення в сечі виділяють та ідентифікують різні за структурою олігосахариди. Для постановки пренатального діагнозу визначають активність лізосомальних гідролаз у культурі клітин з амніотичної рідини, яку отримують при амніоцентезі при підозрі на хвороби накопичення. Ці хвороби не підлягають лікуванню.

5.2. Глюкоза крові та її регуляція

Глюкоза є основним енергетичним субстратом. Численні тканини здатні повністю окиснювати глюкозу до діоксиду вуглецю, інші ж метаболізують її лише до лактату, який може знову перетворюватись на глюкозу в процесі глюконеогенезу. Навіть у тканинах, які здатні окиснювати глюкозу повністю, за нестачі кисню утворюється лактат (анаеробний метаболізм).

Джерелами глюкози для організму слугують вуглеводи їжі й ендогенне вироблення глюкози (переважно печінкою) шляхом глікогенолізу (вивільнення глюкози, що зберігалася у вигляді глікогену) і глюконеогенезу (синтез глюкози з неуглеводних попередників, наприклад, лактату, гліцеролу і глікогенних амінокислот).

Концентрація глюкози в крові за фізіологічної норми становить 3,33–5,55 ммоль/л. Значення цього показника залежить від співвідношення викиду глюкози в кровотік та її утилізації тканинами і в нормі жорстко контролюється, завдяки чому у здорових людей рідко зменшується нижче 2,5 ммоль/л чи перевищує 8,0 ммоль/л (після прийому їжі) або 5,2 ммоль/л (зранку натще).

Отже, **гіпоглікемія** визначається як вміст глюкози, нижчий за 3,33 ммоль/л, а **гіперглікемія** – вищий за 8,00 ммоль/л. При зростанні концентрації глюкози в крові понад 10 ммоль/л, вона виявляється у сечі. Оскільки транспортні системи, що в нормі видаляють – реабсорбують – глюкозу із первинної сечі у проксимальних звивистих каналцях, не спрацьовують через високий її вміст у фільтраті, то ця величина отримала назву **ниркового порогу**.

Глюкоза, що потрапила з їжею, запасається у вигляді глікогену. Основними депо глікогену є скелетні м'язи та печінка. Глікоген м'язів є важливим джерелом енергії для м'язового скорочення, тоді як глюкоза, що вивільнюється при розщепленні глікогену печінки, використовується при голодуванні. Вміст глюкози в крові зазвичай повертається до вихідного рівня (вміст глюкози натще) не пізніше ніж за 3 год після прийому їжі. Хоча концентрація глюкози в крові дещо знижується при тривалому голодуванні, а запасів глікогену вистачає приблизно на 24 год, адаптаційні процеси ведуть до досягнення нового стійкого стану. У середньому через 72 год концентрація стабілізується і може зберігатися на постійному рів-

ні протягом багатьох днів. Основним джерелом глюкози в цьому випадку стає глюконеогенез, а кетонів тіла, що утворюються в надлишку через посилену мобілізацію жирів, стають основним енергетичним субстратом.

Інтеграція всіх цих процесів, а отже, і контроль вмісту глюкози в крові, досягаються шляхом узгодженої дії різних гормонів: інсуліну (дія якого спрямована на зниження концентрації глюкози в крові) і "контррегуляторних" гормонів – глюкагону, кортизолу, катехоламінів і гормону росту, які викликають протилежний ефект. Їхні характеристики наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Гормони, що беруть участь в обміні глюкози

Гормон	Основна дія		Мішень
Інсулін	Збільшує	- захоплення глюкози клітиною - синтез глікогену - синтез білку - синтез жирних кислот і тригліцеридів	М, Ж П, М П, М П, Ж
	Зменшує	- глюконеогенез - кетогенез - ліполіз - протеоліз	П П Ж М
Глюкагон	Збільшує	- глікогеноліз - глюконеогенез - кетогенез - ліполіз	П П П Ж
Адреналін	Збільшує	- глікогеноліз - ліполіз	П, М Ж
Гормон росту	Збільшує	- глікогеноліз - ліполіз	П Ж
Кортизол	Збільшує	- глюконеогенез - синтез глікогену - протеоліз	П П М
	Зменшує	захоплення глюкози клітинами	М, П
Тиреоїдні гормони	Збільшують	- глікогеноліз - гліколіз - ліпогенез - ліполіз - синтез холестерину - розпад холестерину - катаболізм білків - біоенергетичні процеси	М, П М П, Ж Ж П П П П, М

Примітка. Місце дії: П – печінка, М – скелетні м'язи, Ж – жирова тканина.

Найважливішими гормонами, що регулюють гомеостаз глюкози, є інсулін і глюкагон. **Інсулін** є поліпептидом, що складається із 51 амінокислоти, який секретується β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози у відповідь на підвищення концентрації глюкози в крові. Він утворюється у вигляді прогормону *проінсуліну*. Перед секрецією в кров молекула прогормону підлягає розщепленню на інсулін і С-пептид (рис. 5.13, див. кольорову вкладку).

Секреція інсуліну стимулюється також різними кишковими гормонами, у тому числі, глюкагоном і шлунковим інгібіторним пептидом (ШІП; глюкозозалежний інсулінотропний пептид). Інсулін регулює вуглеводний обмін і рівень глюкози в крові, діючи через активацію чи інгібування *інсулінозалежних білків*, деякі з яких наведено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Інсулінозалежні білки

Білок	Дія інсуліну (↑ – стимуляція, ↓ – інгібування)
Мембранні транспортери для глюкози GLUT-4	↑ вбудовування у мембрани клітин м'язів і жирової тканини (наслідок – збільшення поглинання глюкози цими клітинами і зниження рівнів глюкози крові)
Ферменти гліколізу (глюкокіназа, фосфофруктокіназа, піруваткіназа)	↑
Ферменти глюконеогенезу (фосфоенолпіруваткарбоксикіназа)	↓
Ферменти синтезу глікогену (глікогенсинтаза)	↑
Ферменти розпаду глікогену (глікогенфосфорилаза)	↓
Ферменти синтезу жирів у печінці та в жировій тканині	↑
Ферменти мобілізації жирів (ліполізу)	↓

Інсулін сприяє видаленню глюкози з крові за рахунок стимулювання переміщення молекул інсулінозалежного транспортеру для глюкози GLUT-4 із цитоплазми в клітинну мембрану, особливо у жировій тканині та м'язах. Інсулін також стимулює поглинання глюкози печінкою, але за допомогою іншого механізму: він підвищує активність глюकोкінази, що фосфорилує глюкозу з утворенням глюкозо-6-фосфату, який є субстратом для синтезу глікогену. За рахунок цього процесу підтриму-

ється низька концентрація глюкози в клітині і концентраційний градієнт, наявність якого полегшує поглинання гепатоцитами глюкози.

Інсулін стимулює синтез глікогену (але гальмує глікогеноліз) із залученням висококоординованого механізму, який є провідною ланкою в регуляції концентрації глюкози в крові та має два паралельні шляхи. Обидва ці шляхи пов'язані зі здатністю інсуліну гальмувати фосфорилування ферменту *глікогенсинтази* – остання в активному стані нефосфорильована, і приєднання фосфатного залишку обернено інгібує цей фермент (рис. 5.14).

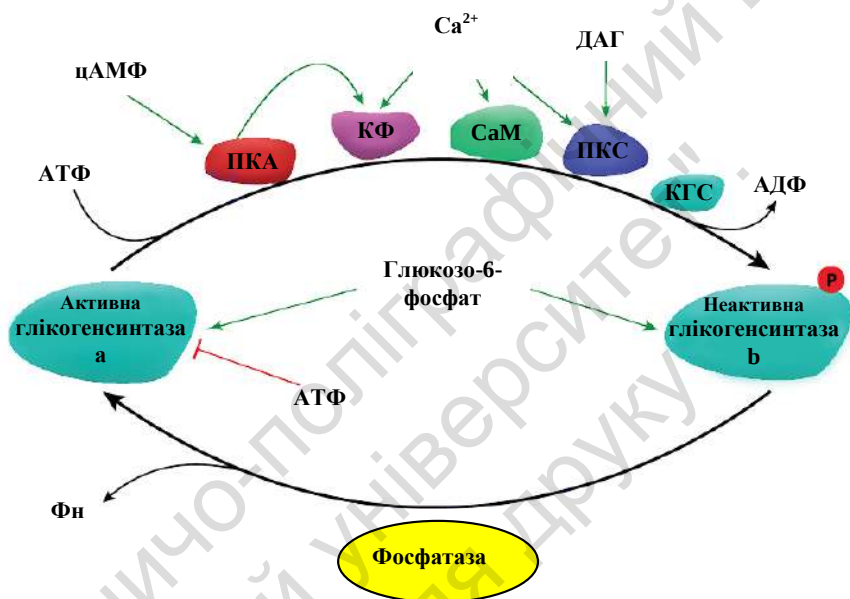


Рис. 5.14. Схема регуляції активності глікогенсинтази та біосинтезу глікогену:

ПКА – протеїнкіназа А, ПКС – протеїнкіназа С, КФ – кінза фосфорилази, СаМ – кальмодулінзалежна протеїнкіназа, ДАГ – діацилгліцерол, КГС – кінза глікогенсинтази, АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат, Фн – неорганічний фосфат

Інсулін є активатором *фосфодієстерази* – ферменту, що розщеплює вторинний посередник цАМФ, унаслідок чого в клітинах не відбувається фосфорилування глікогенсинтази ферментом цАМФ-залежною протеїнкіназою А (ПКА). Оскільки фосфорилування глікогенсинтази переводить її у неактивну форму, то інсулін сприяє збереженню його в дефосфорильованій (активній) формі, яка залучається у синтез глікогену. Також інсулін інгібує *кінзу глікогенсинтази 3* (*glycogen synthase kinase-3, GSK-3*), що, подібно до вище наведеного, залишає фермент у нефосфорильованому активному стані.

Зниження рівнів цАМФ у клітинах унаслідок активації інсуліном фосфодіестерази також впливає на систему глікогенолізу. Оскільки в цьому випадку цАМФ-залежна протеїнкіназа А є активатором каскаду реакцій, наведеному на рис. 5.15, то нестача цАМФ призводить до збереження глікогенфосфорилази в неактивній нефосфорильованій формі (глікогенфосфорилаза b), що зумовлює зниження інтенсивності глікогенолізу. Як результат цих дій, при голодуванні, коли гальмується секреція інсуліну, стимулюється глікогеноліз у печінці, і глюкоза вивільняється в кров.



Рис. 5.15. Схема регуляції активності глікогенфосфорилази та катаболізму глікогену

Вивільнюючись після прийому їжі, інсулін за рахунок посилення експресії генів фосфофруктокінази, піруваткінази і ферменту, відповідального за синтез головного алостеричного модифікатора – фруктозо-2,6-біфосфату (Ф-2,6-БФ), здійснює контроль над гліколізом і гліуконеогенезом, стимулюючи перший і реципрочно інгібуючи другий (рис. 5.16). Окрім того, цей гормон відіграє важливу роль у метаболізмі нейтрального жиру, стимулюючи ліпогенез і пригнічуючи ліполіз. Він також підсилює поглинання амінокислот клітинами, синтез білка і транспорт калію всередину клітини.

Глюкагон є поліпептидом, що складається із 29 амінокислот; він стимулює глікогеноліз у печінці (але не в м'язах) за рахунок активації глікогенфосфорилази, а також гліуконеогенез, ліполіз і утворення кетонів тіл. Цей гормон, що вивільнюється при голодуванні, гальмує експресію генів фосфофруктокінази, піруваткінази і ферменту, що синтезує Ф-2,6-БФ, і стимулює утворення фосфоенолпіруваткарбоксикінази і фруктозо-2,6-дифосфатази.

Отже, стимулюється гліюконеогенез, а гліюколіз гальмується. На рис. 5.16 "+" позначено речовину, що активує ферменти, а "-" речовину, що інгібує ферменти (АДФ – аденозиндифосфат; АМФ – аденозинмонофосфат; ацетил-КоА – ацетилкоензим А).

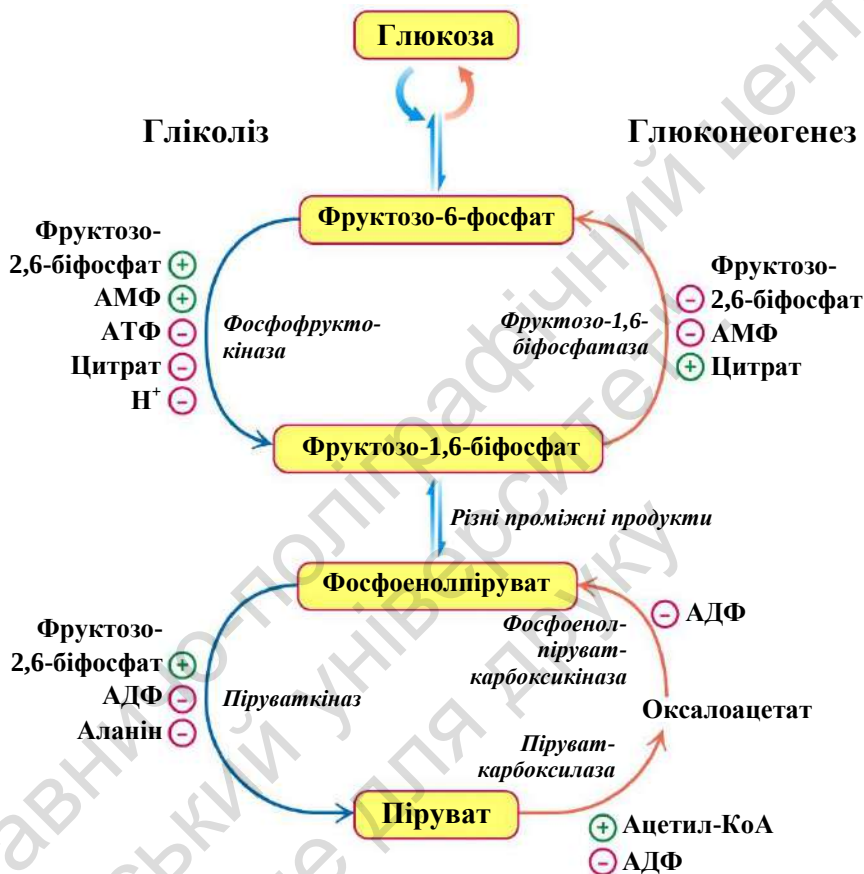


Рис. 5.16. Реципрокний контроль гліюколізу і глюконеогенезу в печінці (пояснення в тексті)

Поєднані ефекти інсуліну і глюкагону наведено на рис. 5.17. Коли відношення вмісту інсуліну до вмісту глюкагону знижується (напр., при голодуванні), підвищується утворення глюкози і кетонів у печінці і знижується утилізація глюкози тканинами. Коли це відношення високе (напр., після прийому їжі), глюкоза депонується у вигляді гліюгену і перетворюється на жири.

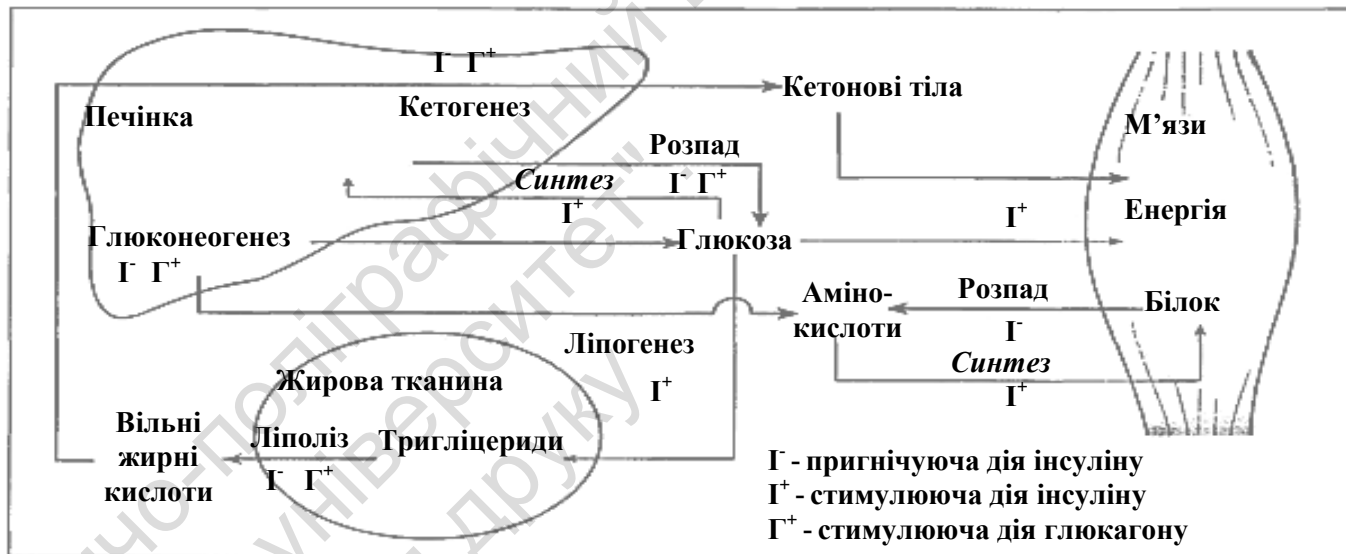


Рис. 5.17. Комбіновані ефекти інсуліну і глюкагону на потік субстрату через печінку, жирову тканину і м'яз (пояснення в тексті)

Визначення концентрації глюкози. Концентрація глюкози в плазмі зазвичай на 10–15 % вища, ніж у цільній крові, за рахунок меншого вмісту води в еритроцитах. Ця різниця не має великого значення за нормальних концентрацій, за винятком випадків інтерпретації результатів проби на переносимість глюкози. Однак, коли концентрація глюкози швидко змінюється, розбіжність може стати значною через затримку врівноваження концентрацій глюкози по різні боки мембрани еритроцитів. Еритроцити *in vitro* продовжують утилізувати глюкозу, тому, якщо аналіз не проводиться одразу ж після отримання проби, кров необхідно брати у пробірку з натрій фторидом для пригнічення гліколізу. Як антикоагулянт у таких "фтороксалатних" пробірках використовується калій оксалат, тому плазма, отримана з цієї крові, не придатна для визначення концентрації калію.

На сьогодні концентрацію глюкози в крові вимірюють за допомогою індикаторних смужок. Нанесення на них крові (зазвичай капілярної) призводить до зміни забарвлення смужки, інтенсивність якої залежить від концентрації глюкози. Після змивання зі смужки крові концентрація глюкози визначається за допомогою колірного компаратора або, що більш точно, ручного електронного пристрою – глюкометра.

У деяких індикаторних смужках застосовується спеціальний реактив, що генерує струм, величина якого залежить від концентрації глюкози в крові. При правильному використанні такі пристрої надійні і дають достовірні результати. Їх нерідко застосовують для визначення вмісту глюкози у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, але головне те, що вони докорінно змінили контроль над діабетом поза стінами лікарні, забезпечивши хворих та їхніх близьких можливістю визначати концентрацію глюкози в крові вдома. Однак результати, одержані за допомогою індикаторних смужок, не можна використовувати для постановки діагнозу "цукровий діабет", навіть при застосуванні зчитувальних пристроїв, для цього рекомендується проводити звичайне лабораторне обстеження.

5.3. Цукровий діабет і порушення толерантності до глюкози

5.3.1. Етіологія і патогенез

Цукровий діабет (ЦД) – захворювання, що зустрічається досить часто, його поширеність у західних країнах становить 1-2 %. При хронічному панкреатиті, після операції на підшлунковій залозі, а також при

захворюваннях, що супроводжуються підвищенням секреції гормонів-антагоністів інсуліну, наприклад, при синдромі Кушинга та акромегалії, діабет може виникати як вторинне явище. Водночас більшість випадків ЦД первинні, не пов'язані з будь-якими іншими захворюваннями.

Розрізняють два типи цукрового діабету. При діабеті I типу (*інсулінозалежний цукровий діабет*, ІЗЦД) відбувається руйнування клітин підшлункової залози (часто внаслідок аутоімунних процесів), і інсулін майже не секретується. При діабеті II типу (*інсулінонезалежний цукровий діабет*, ІНЦД) інсулін або секретується у кількостях, недостатніх для запобігання гіперглікемії, або розвивається резистентність до інсуліну. Окремими випадками ІНЦД можуть бути спадкові стани, спричинені мутаціями рецепторів до інсуліну або порушенням внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що ініціюються інсуліном. У цілому приблизно 20 % пацієнтів, хворих на ЦД, інсулінозалежні; стан більшості пацієнтів з ІНЦД може контролюватися дієтою з призначенням або без призначення пероральних гіпоглікемічних препаратів, наприклад, сульфонілсечовини або бігуанідів. Деякі характеристики ІЗЦД і ІНЦД наведено в табл. 5.4.

ІЗЦД зазвичай виникає гостро в молодому віці, симптоми розвиваються протягом декількох днів або, щонайбільше, декількох тижнів; раніше цей тип діабету називався юнацьким, або ювенільним, діабетом. Однак існують дані про те, що виникненню симптомів передують "переддіабетичний" період, що триває протягом декількох місяців, під час якого можна виявити затримку росту, зниження вироблення інсуліну у відповідь на підвищення концентрації глюкози і різні імунологічні порушення.

Перебіг ІНЦД більш повільний, хронічний; він виникає в середньому або старшому віці, його симптоми розвиваються протягом кількох місяців або навіть довше. Поширеність ІНЦД зростає з віком і в осіб старше 75 років становить понад 10 %. ІНЦД раніше називався діабет старшого, або зрілого, віку. Старі назви неточні, оскільки деякі молоді пацієнти не інсулінозалежні, у той час як ІЗЦД у деяких випадках може розвинути і в літніх людей. Точний патогенез ІНЦД невідомий. Це, без сумніву, гетерогенне захворювання. У підтверджених випадках зазвичай одночасно спостерігається недостатність β -клітин та інсулінорезистентність, хоча не зрозуміло, який із дефектів первинний – гіперглікемія сама викликає розвиток і того, й іншого.

Захворювання характеризується вираженою сімейною схильністю. Конкордатність захворювання у монозиготних (ідентичних) близнюків сягає 90 %, і ризик виникнення діабету в людини перевищує 50 %, якщо обидва його батьки страждали на діабет. Кілька поодиноких генетичних дефектів було виявлено у специфічних групах пацієнтів з ІНЦД,

особливо при його спадкових формах, які зазвичай виникають у молодому віці (діабет зрілого віку у молодих, ДЗМВ). Зазвичай при ДЗМВ відбувається мутація, локалізована в гені глюкокінази. Глюкокіназа – це фермент, який визначає швидкість метаболізму глюкози в β -клітинах підшлункової залози і є "сенсором глюкози", а отже, він є ключовою ланкою в регуляції секреції інсуліну залозою. Однак у цілому при ІНЦД такі мутації відносно рідкісні, оскільки причини його виникнення досить різноманітні, а характер успадкування не ясний.

Таблиця 5.4

Основні характеристики інсулінозалежного (ІЗЦД, I тип) і інсулінонезалежного (ІНЦД, II тип) цукрового діабету

Ознака	Діабет I-го типу	Діабет II-го типу
Причини	Аутоімунна деструкція β -клітин острівків	Нез'ясована (можлива відсутність рецепторів, недостатня секреція, порушення сигнальних шляхів)
Типовий вік виникнення симптомів	Діти, молоді люди (до 30-ти років)	Середній вік, люди похилого віку
Початок	Гострий	Поступовий
Зовнішній вигляд пацієнтів	Худорляві	Часто спостерігається ожиріння
Зниження маси тіла	Зазвичай спостерігається	Рідко
Гіперглікемія	Виражена	Може не виявлятися
Глюкозурія	Виражена	Може не виявлятися
Схильність до кетоацидозу	Зазвичай є	Зазвичай ні
Концентрація інсуліну в плазмі	Низька, не визначається	Початкова стадія – $\uparrow$ через інсулінорезистентність; у подальшому – $\downarrow$ через ушкодження β -клітин гіперглікемією
Сімейний анамнез по діабету	Рідко обтяжений	Часто обтяжений
Зв'язок з HLA	DR3, DR4, DQ2, DQ8	Ні
Антитіла до клітин острівців (АКО)	Наявні	Відсутні

Важливу роль у виникненні захворювання відіграють фактори навколишнього середовища. Багато пацієнтів з ІНЦД страждають на ожиріння, особливо вісцеральне (внутрішньоабдомінальне), яке, як відомо, є причиною інсулінорезистентності. На сьогодні існують гіпотези, що розглядають ІНЦД, інсулінорезистентність та абдомінальне ожиріння як прояви однієї патології – **метаболічного синдрому**. До розвитку ІНЦД також може призвести низька фізична активність і застосування лікарських засобів, що вважаються діабетогенними – кортикостероїдів, тіазидних діуретиків у високих дозах, деяких антагоністів β -адренорецепторів.

Зв'язок між генетичними факторами і факторами навколишнього середовища у виникненні ІНЦД підтверджується вищою частотою захворювання на діабет у деяких етнічних групах (мешканці тихоокеанських островів) після прийняття ними західного способу життя і такими, що мають навіть за умов хорошого медичного обслуговування і повного задоволення потреб у продуктах харчування (порівняно з тим, що спостерігалось раніше). Передбачається, що генотипово вони пристосовані до максимально повного накопичення енергії у вигляді жиру, що дозволяє захистити організм від голодування, а безперервне надходження їжі призводить до ожиріння і розвитку інсулінорезистентності (гіпотеза "економного генотипу"). Існує також гіпотеза "економного фенотипу", згідно з якою невелика вага при народженні вважається фактором ризику виникнення у подальшому ІНЦД, передбачуваний механізм якого пов'язаний із порушенням функції β -клітин унаслідок недостатності харчування під час внутрішньоутробного періоду розвитку.

Діабет I типу (ІЗЦД) є аутоімунним захворюванням; при ньому сімейна схильність спостерігається набагато рідше (конкордантність у монозиготних близнюків становить приблизно 40 %), але помітний виражений зв'язок з деякими антигенами комплексу гістосумісності, наприклад, HLA-DR3, DR4 і DQ-алелей. Антигени HLA генетично детерміновані, але, очевидно, що ІЗЦД належить до генетично гетерогенних розладів. У його виникненні велике значення мають фактори довкілля, і існують вагомі докази того, що вірусні антигени (напр., вірусу Коксакі В) здатні запускати аутоімунний процес у деяких генетично сприйнятливих індивідуумів.

Острівці підшлункової залози у пацієнтів з уперше діагностованим ІЗЦД мають гістологічні ознаки аутоімунного захворювання. У сироватці крові часто виявляються антитіла до клітин острівців (АКО), і іноді вони з'являються набагато раніше, ніж хвороба проявляється клінічно. Одночасно виявляються антитіла до інсуліну і декарбоксилази глутамінової кислоти (ДГК), які, як і АКО, вважаються чутливими маркерами прогресування діабету до клінічно вираженої форми у зовні здорових членів родин пацієнтів.

Передбачається, що руйнування β -клітин ініціюється Т-лімфоцитами, спрямованими проти антигенів на поверхні клітин. Можливо це антигени, що мають інше походження, які в нормі або не експресуються, або не розпізнаються як "чужі". Вважається, що клінічно явний ІЗЦД – це стадія поступового руйнування острівцевих клітин, що далеко зайшла і представляє великий інтерес щодо можливості модифікації цього процесу у чутливих пацієнтів з метою запобігання або принаймні уповільнення розвитку маніфестної форми діабету.

5.3.2. Патофізіологія і клінічні прояви

Виділяють дві групи клінічних проявів цукрового діабету: симптоми, що подібні до проявів тривалого голодування та пов'язаними безпосередньо з метаболічними порушеннями, і симптоми, зумовлені віддаленими ускладненнями захворювання. Гіперглікемія при цукровому діабеті обумовлена в основному підвищенням утворення глюкози в печінці і меншою мірою, зменшенням її виведення з крові. У нирках профільтрована глюкоза в нормі повністю реабсорбується в проксимальних канальцях, але при концентраціях у крові, що перевищують 10 ммоль/л (нирковий поріг), уся глюкоза не може бути реабсорбована, і частина її з'являється у сечі. Нирковий поріг у різних людей може бути неоднаковим. Він вищий у літніх людей і нижчий під час вагітності. Результатом глюкозурії є осмотичний діурез, при якому збільшується виділення води і підвищується осмоляльність плазми, що, у свою чергу, стимулює центр спраги. Осмотичний діурез і стимуляція центру спраги викликають класичні симптоми діабету (поліурія і полідипсія). Іншими причинами появи цих симптомів можуть бути нецукровий діабет, гіперкальціємія, хронічна гіпокаліємія, хронічна ниркова недостатність і надлишкове вживання рідини.

При цукровому діабеті також активується мобілізація жирів із жирової тканини – *ліполіз*, що призводить до накопичення вищих жирних кислот та продукту їхнього бета-окиснення – ацетил-КоА (див. п. 6.3.1), який не може бути утилізованим у циклі трикарбонових кислот через нестачу іншого субстрату циклу Кребса – оксалоацетату, який використовується у гліюкогенезі, і тому перетворюється на *кетонові тіла* (див. п. 6.3.3) – ацетооцтова й бета-оксимасляна кислоти та ацетон. Наслідком цього стає **кетоз** – зростання вмісту кетонових тіл у крові (**кетонемія**), у сечі (**кетонурія**) і **кетоацидоз** (закиснення крові кетоновими тілами, а саме, ацетоацетатом і гідроксибутиратом).

За відсутності лікування метаболічні розлади можуть прогресувати, спричиняючи розвиток загрозливого для життя кетоацидозу, некетоїчної гіперглікемії і молочнокислого ацидозу (лактат-ацидозу). Від-

далені ускладнення діабету поділяються на дві групи: мікросудинні ураження (**мікроангіопатії**), що призводять до виникнення нефропатії, нейропатії та ретинопатії, і макросудинні (**макроангіопатії**), пов'язані з розвитком атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Ускладнення спостерігаються при ІНЦД і ІЗЦД, і їхня вираженість і переважання певної форми залежать від тривалості перебігу основного захворювання. Ризик розвитку мікросудинних ускладнень збільшується при поганому контролі за вмістом глюкози в крові, проте мають значення й інші чинники, оскільки у деяких пацієнтів вони не виникають навіть при тривалому захворюванні, а у інших формуються швидко, незважаючи на хороший глікемічний контроль. Відносно зниження ризику формування макросудинних ускладнень при хорошому глікемічному контролі спостерігається позитивна тенденція.

Звичайна ознака мікросудинних ускладнень – це зменшення просвіту малих кровоносних судин, що, як вважають, безпосередньо пов'язано з тривалим впливом глюкози у високих концентраціях. Механізм звуження судин складний і не до кінця зрозумілий, хоча виділяють два основних моменти. Перший – це підвищення утворення сорбітолу (спирт, що утворюється при відновленні глюкози) під дією альдозоредуктази, який накопичується в клітинах. Це призводить до осмотичного пошкодження клітин, змінює їхній окисно-відновний потенціал і знижує внутрішньоклітинну концентрацію міоїнозиту. Другий пов'язаний з утворенням кінцевих глікозильованих продуктів (КГП). Глюкоза здатна неферментативно взаємодіяти з аміногрупами білків, у результаті чого формуються глікозильовані білки плазми крові і тканин (напр., глікозильований гемоглобін). Ці сполуки можуть перехресно зрощуватися і накопичуватися у стінках судин і в тканинах з подальшим виникненням структурних і функціональних ушкоджень.

Діабетична ретинопатія є найпоширенішою причиною втрати зору у хворих на цукровий діабет. В основі її розвитку лежить потовщення базальної мембрани у капілярах сітківки ока, апоптозна загибель клітин перицитів, які забезпечують структурну цілісність стінок капілярів, набряк сітківки внаслідок накопичення в ній осмотично активних речовин, зокрема, сорбітолу, оклюзія капілярів та ішемія сітківки, активація окисних процесів у сітківці, її відшарування, а також крововиливи у склисте тіло. Наслідком діабетичної ретинопатії стає ранній розвиток катаракти (через набухання кришталика, спричинене накопиченням у ньому продуктів поліолового шляху обміну глюкози) та глаукоми (через підвищення внутрішньоочного тиску).

Ознаками **діабетичної нефропатії** є зростання клубочкової фільтрації та поява білка у сечі. У цьому випадку зміни в капілярах призво-

дять до затвердіння гломерул та їхнього фіброзу. При цьому протеїнурія розвивається повільно, на ранніх етапах у вигляді мікроальбумінемії, пізніше – як періодична протеїнурія, що виявляється тільки після фізичного навантаження; остання згодом переходить у постійну протеїнурію. У найважчих випадках настає ниркова недостатність, і порятунок хворого можливий тільки при використанні "штучної нирки" – апарату, що здійснює діаліз плазми, очищуючи кров від кінцевих продуктів обміну та шкідливих речовин.

Ще одним наслідком мікроангіопатій є **дистальна діабетична полінейропатія** – симетричне ушкодження нервів нижніх кінцівок, асоційоване з цукровим діабетом, через порушення їхнього кровопостачання. Ранніми симптомами діабетичної нейропатії є відчуття поколювання в ділянці ураженого нерва, оніміння, порушення чутливості у пальцях, біль у нижніх кінцівках, інколи із судомами, особливо у нічний час. Пізніше розвивається атрофія м'язів, утворюються виразки стоп, сама стопа деформується (діабетична стопа, або стопа Шарко). Виразки часто призводять до ампутації нижніх кінцівок і є основною причиною їх втрати, не пов'язаної із травмами.

Підвищена схильність хворих на діабет до атеросклерозу та ішемічної хвороби серця також вважається багатофакторною. Спостережувані порушення ліпідного обміну є прямим наслідком діабету, а глікозилювання ліпопротеїнів супроводжується серйозними порушеннями їхньої функції.

Віддалені ускладнення діабету є значущою причиною захворюваності і смертності, але за винятком нефропатії, діагноз ставиться на підставі клінічних проявів, хоча при ураженні великих судин важливе значення має дослідження ліпідів плазми. І навпаки, лікування гострих метаболічних порушень, що спостерігаються при цукровому діабеті, потребують тісної співпраці лікаря і персоналу лабораторії. Імовірність розвитку віддалених ускладнень цукрового діабету можна зменшити, якщо тримати рівень глюкози крові в допустимих межах, запобігаючи появі гіперглікемії, адже саме вона безпосередньо спричиняє виникнення мікроангіопатій.

5.3.3. Діагностика

Діагноз цукрового діабету ставиться на підставі гіперглікемії. У пацієнта з класичними симптомами та ознаками діагноз може бути поставлений за наявності глюкозурії. За таких обставин підтвердженням діагнозу цукрового діабету є:

- концентрація глюкози у випадковій пробі плазми крові або капілярної крові $> 11,1$ ммоль/л (у венозній крові > 10 ммоль/л);
- концентрація глюкози в плазмі проби крові, узятій натщесерце, $> 7,0$ ммоль/л (у венозній або капілярній крові $> 6,1$ ммоль/л).

За відсутності симптомів для постановки діагнозу необхідно, щоб принаймні одне з цих граничних значень було перевищене у більше, ніж в одному аналізі крові. Якщо ж концентрація глюкози в плазмі крові випадкової проби $< 5,5$ ммоль/л (венозної та капілярної крові $< 4,4$ ммоль/л), то навіть за наявності відповідної симптоматики діагноз "цукровий діабет" не можна вважати правильним. При підвищеній, але не такій, що сягає характерного для діабету рівня, концентрації глюкози у стані натще може йтися про глікемію голодування. Таким особам необхідно провести обстеження на предмет виключення діабету, зокрема, **тест на толерантність до глюкози**, який належить до **навантажувальних проб**. Інші показання для його проведення і методика тестування наведено в табл. 5.5, інтерпретацію результатів наведено в табл. 5.6. У переважній більшості пацієнтів результати визначення концентрації глюкози в крові, що перевищують нормальні показники, вважаються достатніми для постановки діагнозу. Тест на толерантність до глюкози проводиться при сумніві у правильності діагнозу.

Таблиця 5.5

Пероральний тест на толерантність до глюкози

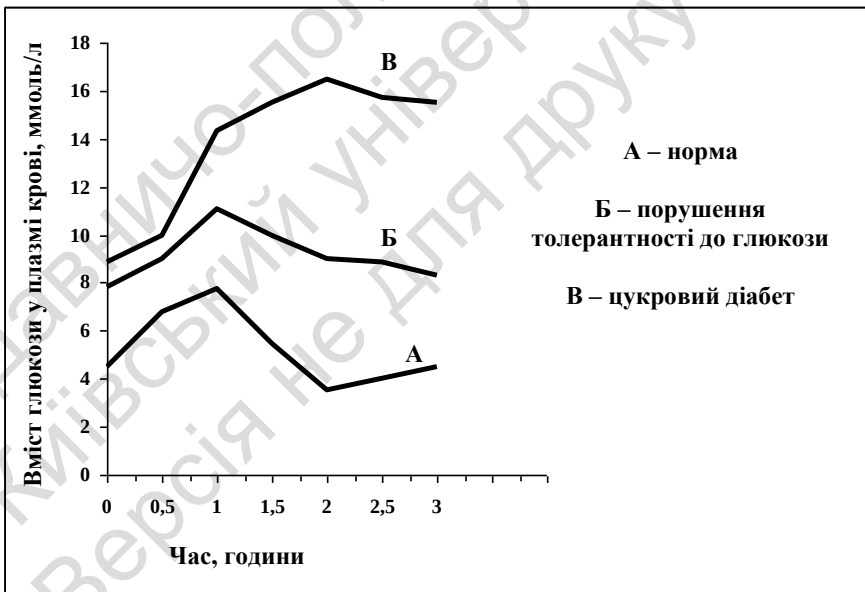
Показання	Методика
• Неоднозначні результати аналізів крові на концентрацію глюкози натще/однократно • Незрозуміла глюкозурія, у т. ч., під час вагітності • Клінічні ознаки цукрового діабету або його ускладнень при нормальній концентрації глюкози в крові • Діагностика акромегалії (див. розд. 9 – гормони)	• Пацієнт отримує нормальну дієту, що містить щонайменше 250 г вуглеводів на день, протягом 3 днів • Протягом ночі пацієнт не їсть. Береться аналіз крові на визначення вихідної концентрації глюкози • Пацієнту дають 75 г глюкози, розчиненої у воді, для прийому всередину; подальші проби крові на визначення концентрації глюкози беруться через 120 хв. Під час проведення тесту пацієнту необхідний спокій; палити заборонено; можна пити воду

У класичному варіанті тесту спочатку у пробі крові, узятій з вени зранку (натщесерце) визначають *вихідний рівень глюкози*. Після цього *роблять навантаження глюкозою* – дають випити розчин глюкози із розрахунку 1 г/кг маси тіла (для людини вагою 75 кг – 75 г глюкози), розчиненої у 200–300 мл теплої води. Далі через кожні 0,5 год вимірюють вміст цього вуглеводу в плазмі крові і будують відповідні криві (**глікемічні криві**); деякі варіанти таких кривих наведено на рис. 5.18.

Таблиця 5.6

Діагностичні концентрації глюкози в крові (ммоль/л)

Діагноз	Час взяття крові	Венозна цільна кров	Венозна плазма	Капілярна цільна кров
Норма	Натще	$< 6,1$	$< 5,6$	$< 5,6$
Гіпоглікемія голодування	Натще	$\geq 6,1$ і $< 7,0$	$\geq 5,6$ і $< 6,1$	$\geq 5,6$ і $< 6,1$
	2 год після навантаження глюкозою	$< 7,8$	$< 6,1$	$< 7,8$
Порушення толерантності до глюкози	Натще	$< 7,0$	$< 6,1$	$< 6,1$
	2 год після навантаження глюкозою	$\geq 7,8$ і $< 11,1$	$\geq 7,8$ і $< 10,0$	$\geq 7,8$ і $< 11,1$
Цукровий діабет	Натще	$\geq 7,0$	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$
	2 год після навантаження глюкозою	$\geq 11,1$	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$

**Рис. 5.18.** Типові глікемічні криві

(А – норма; Б – порушення толерантності до глюкози; В – цукровий діабет)

При оцінюванні побудованих глікемічних кривих звертають увагу на:

- час максимального підйому;
- висоту цього підйому;
- час повернення концентрації глюкози до вихідного рівня.

Для оцінки глікемічних кривих використовують **коефіцієнт Бодуена**:

$$\frac{B - A}{A} \times 100\%,$$

де A – рівень глюкози в крові натще; B – максимальний вміст глюкози в крові після навантаження глюкозою. У нормі цей показник становить близько 50 %. Значення, що перевищують 80 %, свідчать про серйозне порушення обміну вуглеводів.

За фізіологічної норми рівень глюкози натще становить 3,5–5,5 ммоль/л. Через 15 хв після навантаження глюкозою її рівні у крові зростають (із максимумом 7–9 ммоль/л між 30-ю та 60-ю хвилинами). Надалі вміст глюкози в крові знижується і до 2-ї години може як повернутися до вихідного рівня, так і стати нижчим за цю величину, але до 3-ї години завжди повертається до вихідного рівня.

Порушення толерантності до глюкози (*проміжний стан між нормою і цукровим діабетом*) характеризується певними змінами у характері глікемічної кривої, а саме: рівень глюкози натще вищий за норму і становить близько 6 ммоль/л. Максимальне значення (пік між 30-ю та 60-ю хвилинами) становить близько 12 ммоль/л. Надалі вміст глюкози в крові знижується (на 2-гу годину – до 7–11 ммоль/л), і до 3-ї години повертається до вихідного рівня. Цей стан не є хворобою, але є ризик-фактором. Таким пацієнтам треба щороку обстежуватися і дотримуватися лікувального харчування.

При **цукровому діабеті** рівень глюкози в крові натще більший за 7,8 ммоль/л; після навантаження глюкозою у точці піку він перевищує 12 ммоль/л і не повертається до норми на 3-тю годину, залишаючись вищим за 11,1 ммоль/л на 2-гу годину. Такий тип глікемічної кривої називають **діабетойдною**, вона затяжна і висока, а за 3 год не наближається до вихідних значень. Окрім цукрового діабету, крива такого типу характерна і для інших патологічних станів: акромегалії, хвороби Іценка–Кушинга, терапії глюкокортикоїдами, а також для функціональної недостатності печінки, пов'язаної з порушенням її глікогенсинтетичної функції.

При глікогенозах, що супроводжуються гіпоглікемією, а також при гіпертиреозі, сильних емоційних стресах та інтоксикаціях інфекційної природи, крива **іритативного типу** має високий підйом і швидке зниження. Особливістю третього – **торпідного** – типу глікемічної кривої є її низький підйом. При цьому за хвороби Адісона, мікседеми, інсуломи, а

також за деяких кишкових розладів і патологій печінки, характерне незначне підвищення рівня глюкози крові, а через 3 год різка гіпоглікемія. При цирозі печінки після незначного підвищення значення цього показника настає затяжний спад, що за 3 год не повертається до норми.

При оцінюванні результатів тесту толерантності до глюкози треба враховувати ряд факторів. Наприклад, дотримання суворої попередньої дієти з метою схуднення протягом 3-4 днів до проведення проби, час доби (у післяобідній час вміст глюкози зростає) і застосування деяких лікарських засобів (зокрема, стероїдів та діуретиків) можуть суттєво вплинути на результати тесту. На сьогодні діагностичні критерії цукрового діабету при проведенні тесту на толерантність до глюкози ґрунтуються на величинах концентрації глюкози в крові натще і через 2 год після проведення навантаження, а дані, отримані у проміжних пробах крові, не вважають діагностично значущими.

За допомогою тесту можна встановити категорію гіперглікемії, пов'язану з порушеною толерантністю до глюкози, тобто глікемію, яка ще не свідчить про наявність діабету, але за величиною якої вдається простежити процес розвитку захворювання від стадії нормальної толерантності до глюкози до явного діабету. Порушення толерантності до глюкози – це не клінічне поняття, за його допомогою визначають, наскільки великий ризик прогресування діабету. Наявність гіперглікемії голодування – це певний (більш високий) рівень зміни толерантності до глюкози, і деяких пацієнтів, які мають цей стан, що відповідає стану хворих на діабет, а деяким – особам із порушеною толерантністю до глюкози. Останні повинні дотримуватися адіабетогенної дієти і вести відповідний спосіб життя, окрім того, вони підлягають регулярному обстеженню. У деяких із них розвинеться діабет, а у інших толерантність до глюкози нормалізується. Однак встановлено, що ймовірність виникнення інфаркту міокарда та інсульту у них приблизно однакова з особами, які страждають на діабет.

Діабет у вагітних – це або явний діабет, або порушення толерантності до глюкози, що розвинулися чи були виявлені під час вагітності. Вагітність знижує толерантність до глюкози, але після пологів вона може нормалізуватися. Необхідно проводити повторне обстеження через 6 тижнів після пологів і, якщо толерантність до глюкози виявляється зниженою, то такі пацієнтки мають підвищений ризик виникнення діабету в майбутньому.

5.3.4. Лікування та його моніторинг

У лікуванні цукрового діабету існує безліч різних аспектів. Головну роль відіграє психологічна підготовка пацієнтів: вони будуть хворіти на діабет все життя і повинні значною мірою нести відповідальність за

своє лікування, проведене, природно, під керівництвом лікаря. Регулярне диспансерне спостереження необхідно для контролю лікування та виявлення ранніх ознак ускладнень, зокрема ретинопатії, яка в багатьох випадках може ефективно лікуватися, і нефропатії, оскільки правильна терапія може сповільнити її прогресування.

Лікування має дві мети: усунути симптоми цукрового діабету та запобігти розвитку його гострих (метаболічних) і віддалених ускладнень. Перша мета у пацієнтів з ІНЦД досягається зазвичай шляхом дотримання дієти (заміщення складних вуглеводів простими, збільшення вмісту в дієті клітковини і за необхідності обмеження калорійності), а також застосування гіпоглікемічних засобів, переважно препаратів сульфонілсечовини (або без них), у пацієнтів з ІЗЦД шляхом призначення дієти та інсуліну. Іноді для досягнення ефективного контролю над глікемією необхідно лікувати інсуліном і хворих з ІНЦД.

Той факт, що інтенсивний контроль глікемії зменшує ризик розвитку ускладнень при ІЗЦД, означає, що метою лікування має бути підтримка концентрації глюкози в крові у межах фізіологічної норми. На практиці досягти цього буває важко, оскільки більш інтенсивна терапія збільшує ризик виникнення гіпоглікемічних епізодів, особливо у пацієнтів, які отримують інсулін. І дійсно, багато таких хворих прагнуть уникнути ризику виникнення гіпоглікемії, контролюючи вміст глюкози в крові. Це дозволяє їм не допускати гострої симптоматичної гіперглікемії, але навряд чи такий підхід виправданий із позиції зменшення ймовірності виникнення віддалених несприятливих наслідків.

Іноді вважають, що менш суворий контроль за рівнем глікемії допустимий у пацієнтів старшого віку з ІНЦД, оскільки, виходячи з очікуваної тривалості їхнього життя, імовірність виникнення віддалених ускладнень невелика. У таких пацієнтів можуть не розвиватися гострі симптоми гіперглікемії навіть при постійних концентраціях глюкози в крові на рівні 15 ммоль/л, і ризик розвитку в них кетоацидозу невеликий. І хоча такий підхід у ряді випадків прийнятний, а лікування має бути завжди індивідуалізованим, але метаболічні розлади, що лежать в основі захворювання, можна виявити вже за кілька років до того, як воно стає клінічно значущим, а стан літніх пацієнтів з ІНЦД нерідко визначається саме ускладненнями, що виникли, а не симптомами гіперглікемії. Яким би не було лікування, коливання концентрації глюкози в крові у більшості хворих на діабет більш виражені, ніж у здорових людей. Ефективність лікування при діабеті відстежується клінічно і лабораторно шляхом напівкількісної оцінки концентрації глюкози в сечі за допомогою спеціальних таблеток або смужок, оброблених реактивом; вимірювання концентрації глюкози і вмісту глікозильованих білків у крові.

Багато пацієнтів перевіряють концентрацію глюкози у крові в домашніх умовах. Залежно від необхідності це робиться з різною частотою: фізичні навантаження, захворювання, порушення дієти можуть змінити потребу в інсуліні, і виникає необхідність більш частого вимірювання глюкози в крові для того, щоб правильно підібрати дозу інсуліну. Визначення концентрації глюкози в сечі на сьогодні проводиться рідко. Цей тест є напівкількісним і малоінформативним для виявлення гіпоглікемії, оскільки в сечі глюкоза відсутня при її нормальному рівні в крові. Екскреція глюкози в сечу залежить також від ниркового порогу для глюкози і, якщо він низький (напр., при нирковій глюкозурії), то глюкоза буде наявною в сечі і при нормальній її концентрації в крові. Визначення глюкози в сечі показано тільки пацієнтам, які не здатні або не бажають тестувати за цим показником кров, а також літнім людям, що не вимагає строгого контролю, особливо, якщо вони лікуються тільки за допомогою дієти.

Відкриття неферментативного глікозилювання гемоглобіну *in vivo* полегшило контроль за перебігом діабету протягом більш тривалого періоду. Швидкість утворення глікозилюваного гемоглобіну пропорційна концентрації глюкози в крові; реакція проходить через оборотну стадію, але основний стабільний продукт реакції (HbA_{1c}), що утворюється, вже зберігається в еритроциті протягом усього життя клітини. Таким чином, кількість глікозилюваного гемоглобіну є достовірним "інтегральним" показником концентрації глюкози в крові у попередні 6–8 тижнів. У нормі вміст HbA_{1c} не перевищує 6 %; при неконтрольованому діабеті значення цього показника може перевищувати 10 %. З обережністю слід інтерпретувати результати цього тесту у пацієнтів з укороченим терміном життя еритроцитів (напр., при гемолітичній анемії). У деяких методиках, що застосовуються для визначення вмісту глікозилюваного гемоглобіну, різні форми гемоглобіну можуть перехресно реагувати і давати хибно позитивні (високі) результати. Інші білки також можуть підлягати глікозилюванню. Концентрація фруктозаміну в плазмі є показником глікозилювання плазмових білків, зокрема альбуміну, і відображає стан глікемічного контролю за більш короткий проміжок часу, ніж HbA_{1c}.

Інші тести, що застосовуються для контролю за станом хворих на цукровий діабет, включають визначення:

- мікроальбумінурії (на початковій стадії діабетичної нефропатії);
- креатиніну в сироватці (при встановленому захворюванні нирок);
- ліпідів сироватки (через ризик розвитку атеросклерозу);
- кетонів у сечі (у пацієнтів з високим ризиком виникнення кетоацидозу).

5.3.5. Метаболічні ускладнення цукрового діабету

Кетоацидоз може бути першим проявом ІЗЦД або розвинути у пацієнта з раніше діагнованим діабетом, якщо він пропустить прийом інсуліну, або доза інсуліну стане недостатньою через підвищення потреби в ньому, у результаті інфекційного захворювання, будь-якого гострого ураження, такого як інфаркт міокарда, травма, або емоційного перенапруження. На пацієнтів із нещодавно діагнованим діабетом припадає 20–25 % випадків розвитку кетоацидозу (табл. 5.7). Незважаючи на загальне зниження запасів калію в організмі, незмінно присутня гіперкаліємія, що є результатом як втрат калію тканинами і виходом його в позаклітинну рідину, так і зменшенням виведення його із сечею у міру зниження клубочкової фільтрації (КФ). Черговість подій, що призводять до розвитку гіперглікемії, і її можливі наслідки наведено на рис. 5.19 та 5.20.

Таблиця 5.7

Клінічні та метаболічні прояви діабетичного кетоацидозу

Клінічні:
• жага • поліурія (на пізніх етапах – олігурія) • дегідратація • гіпотензія, тахікардія і недостатність периферичного кровообігу • кетоз • гіпервентиляція • блювота • болі в животі • порушення свідомості і кома
Метаболічні:
• гіперглікемія • глюкозурія • нереспіраторний (метаболічний) ацидоз • кетонемія • уремія • гіперкаліємія • гіпертригліцеридемія • гемоконцентрація (згущення крові)

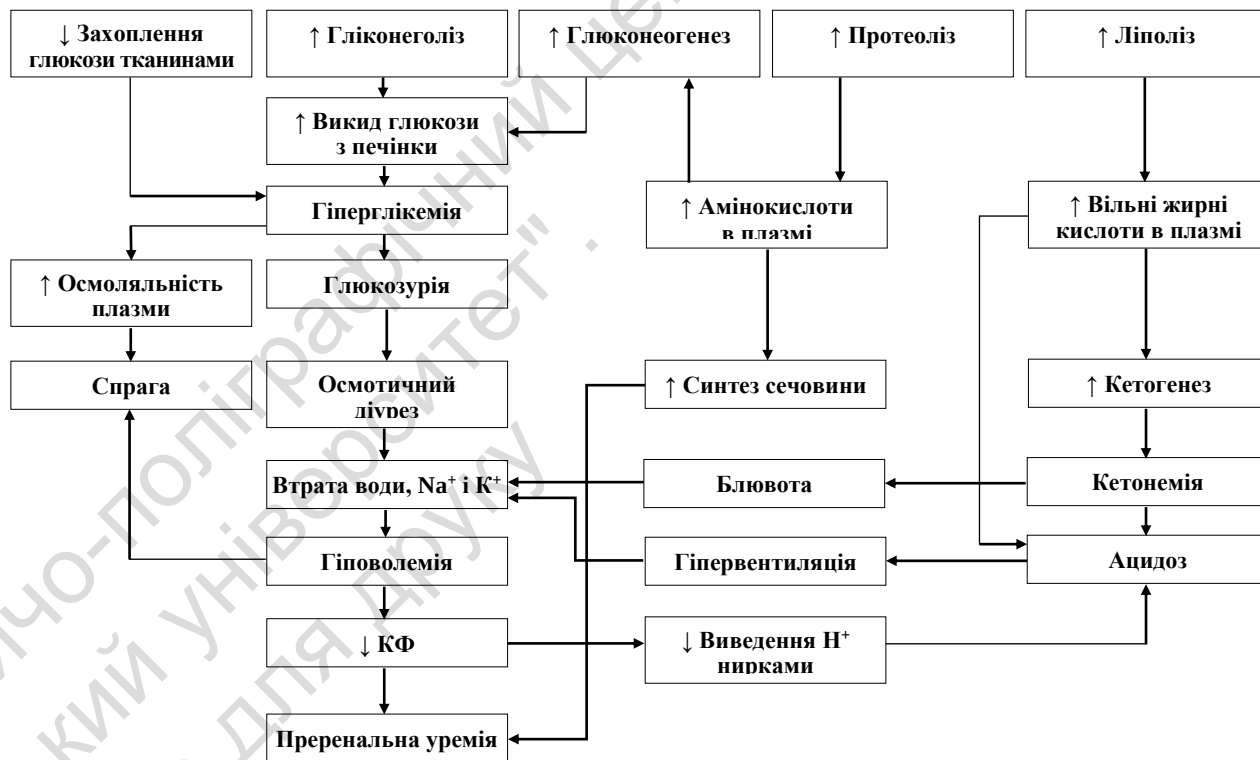


Рис. 5.19. Патогенез діабетичного кетоацидозу, що відображає наслідки зменшення відношення концентрації інсуліну до концентрації глюкагону

Підвищення співвідношення вмісту глюкагону до концентрації інсуліну в крові ворітної вени зменшує вміст у печінці фруктозо-2,6-біфосфату, основного регуляторного інтермедіату. У результаті пригнічується фосфофруктокіназа, а отже, і гліколіз; активується фруктозо-1,6-біфосфатаза, і стимулюється глюконеогенез. Водночас відбувається розпад глікогену, і гальмується його синтез. Зменшення периферійної утилізації глюкози внаслідок відсутності інсуліну і переважającego метаболізму вільних жирних кислот і кетонів як енергетичних субстратів також робить свій внесок у розвиток гіперглікемії, але менш виражений, ніж збільшення швидкості утворення глюкози. Збільшення секреції катехоламінів також сприяє виникненню гіперглікемії.

Глюкозурія викликає осмотичний діурез, а отже, і втрату рідини, яка збільшується ще й за рахунок гіпервентиляції та блювоти. Зменшення об'єму плазми призводить до зниження кровотоку через нирки і преренальної уремії. У міру зниження швидкості клубочкової фільтрації зменшується і швидкість утворення сечі, і у пацієнта, що початково скаржився на поліурію, розвивається олігурія. Втрата глюкози із сечею деякою мірою захищає організм від важкої гіперглікемії, але цей захист зникає, коли розвивається олігурія. Сформована ниркова недостатність є рідкісним, але можливим наслідком діабетичного кетоацидозу.

Відсутність інсуліну підсилює ліполіз і вихід вільних жирних кислот із жирової тканини у кров, а також знижує ліпогенез. У печінці жирні кислоти в нормі або підлягають повному окисненню, або зворотно етерифікуються з утворенням тригліцеридів, або перетворюються на ацетооцтову та β -гідроксимаєляну кислоти (**кетогенез**). Деяка кількість ацетооцтової кислоти самовільно декарбоксилується до ацетону. Високе значення співвідношення вмісту глюкагону до концентрації інсуліну сприяє посиленню кетогенезу при неконтрольованому діабеті. Механізми посилення цього явища наведено на рис. 5.20. У результаті посилення ліполізу збільшується утворення вільних жирних кислот. Глюкагон збільшує утворення карнітину (механізм невідомий) і гальмує синтез малоніл-КоА, попередника у синтезі жирних кислот, який у нормі пригнічує синтез ацилкарнітину. Утворення ацилкарнітину необхідне для транспорту жирних кислот у мітохондрії, де відбувається кетогенез. Запаси оксалоацетату необхідні для окиснення ацетил-КоА у циклі лимонної кислоти, замість цього витрачаються на глюконеогенез. Деяка кількість ацетоацетату самовільно декарбоксилується до ацетону. Кетонові тіла стимулюють тригерну зону хеморецепторів, викликаючи блювоту.

Ацетооцтова і β -гідроксимаєляна кислоти є основними кислотами, що викликають ацидоз; певний внесок вносять також вільні жирні і молочна кислоти.

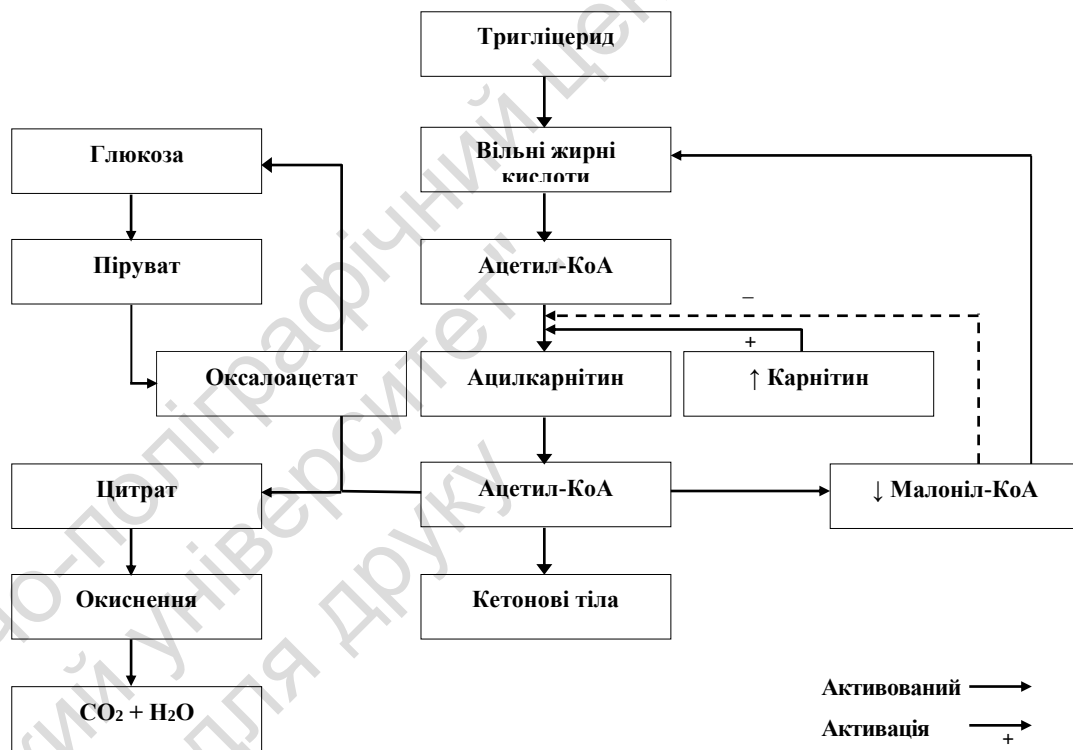


Рис. 5.20. Механізм посилення кетогенезу при діабетичному кетоацидозі

Як компенсаторне явище у хворого виявляють **дихання Куссмауля** – гіпервентиляцію легень унаслідок стимуляції дихального центру кислими продуктами, що сприяє видаленню з організму додаткової кількості CO_2 (про роль легенів у підтримці кислотно/лужного балансу крові див. п. 3.1.6). Слід зазначити, що у важкохворих пацієнтів зміщення окисно-відновного потенціалу може призвести до переважного утворення 3-гідроксибутирату, який не виявляється стандартними тестами на кетони.

Діабетичний кетоацидоз є невідкладним медичним станом. Лікування необхідно починати одразу ж після постановки діагнозу. Його цілі полягають у підтримці перфузії тканин за допомогою введення рідини й електролітів замість втрачених, а також усунення метаболічних порушень введенням інсуліну. Також має проводитися лікування будь-якого захворювання, наприклад, інфекції, яке могло спровокувати розвиток кетоацидозу.

Для відшкодування втрат рідини внутрішньовенно вводиться ізотонічний розчин натрію хлориду. Швидкість його введення залежить від конкретних обставин, але зазвичай розчин вводиться швидко, принаймні на початку лікування, для відновлення об'єму позаклітинної рідини до нормальних значень. Необхідне ретельне спостереження за кількістю введеної і виведеної рідини, і в деяких випадках може знадобитися введення венозного катетера для контролю центрального венозного тиску. При застої у шлунку слід провести аспірацію шлункового вмісту. Може знадобитися катетеризація сечового міхура.

Показано введення препаратів калію; незважаючи на вихідну гіперкаліємію, якщо не вводити калій додатково, після початку лікування швидко розвинеться гіпокаліємія, оскільки інсулін викликає швидке захоплення калію клітинами. У процесі лікування необхідний регулярний контроль концентрації калію в плазмі крові.

Призначається постійне внутрішньовенне введення інсуліну зі швидкістю 6–10 ОД/год. Концентрація глюкози в крові постійно контролюється, і при зниженні її до нормальних значень фізіологічний розчин замінюється 5 %-м розчином глюкози, а швидкість введення інсуліну зменшується для підтримки еуглікемічного стану, поки не стане можливим нормальний прийом води і їжі через рот, і не буде призначений стандартний режим підшкірних ін'єкцій інсуліну.

Бікарбонат слід призначати лише в найважчих випадках, оскільки при відновленні нормального ниркового кровотоку надлишок водневих іонів виводиться і відбувається відновлення запасів бікарбонату, а з відновленням нормального метаболізму швидкість вироблення бікарбонату зменшується. Бікарбонат призначається в невеликих кількостях, і ефект від його використання оцінюється за допомогою вимірювання концент-

рації іонів водню в артеріальній крові. Швидка корекція ацидозу може порушити доставку кисню до тканин шляхом впливу на спорідненість гемоглобіну до кисню, а далі в міру того, як аніони кетокислот будуть перетворюватися на бікарбонат, призвести до розвитку алкалозу і викликати парадоксальне збільшення концентрації іонів водню у спинномозковій рідині (СМР). Останнє пов'язано із затримкою врівноваження концентрацій бікарбонату між плазмою та спинномозковою рідиною.

У пацієнтів із кетоацидозом розвивається значний дефіцит води та електролітів, причому нестача води може перевищувати 5 л, калію і натрію по 500 ммоль кожного. Може виникнути при кетоацидозі і дефіцит інших іонів, зокрема, фосфату. Концентрація фосфату у плазмі має контролюватися, але специфічна замісна терапія зазвичай не потрібна. Іншими можливими біохімічними порушеннями є підвищення активності амілази у плазмі (через зниження екскреції нирками), гіпертригліцеридемія і, у пацієнтів у важкому стані, підвищення активності трансаміназ (можливо, унаслідок гіпоксичного пошкодження тканин).

Некетотична гіперглікемія. Не у всіх пацієнтів з неконтрольованим діабетом розвивається кетоацидоз. При ІНЦД може розвинути важка гіперглікемія (концентрація глюкози в крові > 50 ммоль/л) із вираженою дегідратацією і дуже високою осмоляльністю плазми, але з мінімальним ацидозом і без кетозу. Це ускладнення ще називають *гіперосмолярною некетотичною гіперглікемією*, але у пацієнтів з кетоацидозом осмоляльність плазми зазвичай також збільшена, хоча і не такою мірою. Заповнення об'єму рідини (регідратація) і введення інсуліну є основними заходами в лікуванні хворих із таким ускладненням. Призначається постійне внутрішньовенне введення інсуліну, причому задовільне зниження концентрації глюкози досягається при меншій швидкості інфузії, ніж при кетоацидозі.

Оскільки кров гіпертонічна, то призначається гіпотонічний ("напів-нормальний") розчин натрію хлориду, хоча, можливо, має сенс вводити спочатку 1 л нормального фізіологічного розчину для заповнення об'єму позаклітинної рідини і запобігання занадто швидкого зниження осмоляльності. Показано призначення калію, але в меншій дозі, ніж при кетоацидозі. Вкрай важливим є контроль концентрації глюкози в крові і балансу рідини. У деяких випадках унаслідок підвищеної в'язкості крові і ризику виникнення тромбозів профілактично призначають гепарин. На відміну від кетоацидозу, після купування гострого стану постійне лікування інсуліном потрібно рідко; зазвичай пацієнтам призначається дієта або дієта в поєднанні з пероральними гіпоглікемічними засобами.

Молочнокислий ацидоз (лактацидоз) є рідкісним ускладненням діабету. У минулому він спостерігався в основному

у пацієнтів, які отримували терапію фенформіном, пероральним гіпоглікемічним препаратом з групи бігуанідів, а на сьогодні він пов'язаний зазвичай із будь-яким важким загальним захворюванням, наприклад, важким шоком і панкреатитом (розд. 3).

Діабетична нефропатія є однією з основних причин передчасної смерті хворих на цукровий діабет. Вона спостерігається у 30 % хворих на ІЗЦД і у 25 % – із ІНЦД (трохи більше в деяких етнічних групах). Як зазначалося в п. 5.3.2, найпершим її проявом вважається *мікроальбумінурія*. У нормі екскреція альбуміну не перевищує 20 мкг/хв (< 30 мг/24 год); якщо величина цього показника перебуває в діапазоні 20–200 мкг/хв (30–300 мг/24 год), можна говорити про наявність мікроальбумінурії. Такі кількості білка можна виявити за допомогою звичайних індикаторних смужок. Надалі відбувається прогресування патології до *клінічно істотної протеїнурії* (> 200 мкг/хв, > 300 мг/24 год), зниження швидкості клубочкової фільтрації, підвищення концентрації креатиніну в плазмі і розвиток уремії. При цьому також спостерігаються гіперліпідемія й артеріальна гіпертензія.

Існують дані, що на стадії мікроальбумінурії лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (навіть за відсутності артеріальної гіпертензії) уповільнює розвиток процесу. Якщо ж вже діагностовано нефропатію, то рекомендується проводити лікування гіперліпідемії, гіпертензії та обмежити споживання пацієнтом білків. Необхідно строго контролювати рівень глікемії на обох стадіях захворювання, хоча дані про істотний вплив цього заходу на перебіг захворювання відсутні.

В ідеалі, у всіх пацієнтів, які страждають на діабет (окрім дітей молодшого віку і літніх людей), щорічно необхідно визначати величину екскреції білка із сечею. Визначення проводиться у ранковій порції сечі. При позитивному тесті необхідно проводити аналіз у добовій порції сечі. Якщо інших захворювань нирок не виявлено, а за результатами двох різних проб величина екскреції перевищує 20 мкг/хв, то можна припустити початкову стадію нефропатії.

Метаболізм ліпопротеїнів при цукровому діабеті. Інсулін відіграє основну роль у регуляції метаболізму жиру, тому як при ІЗЦД, так і при ІНЦД, виявляються порушення вмісту ліпідів плазми. При цукровому діабеті I типу на початку захворювання або при порушенні контролю за глікемією нерідко розвивається виражена **гіпертригліцеридемія** (що проявляється хіломікронемією та збільшенням фракції ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)). Вона є наслідком зниження активності *ліпопротеїнінази* (яку стимулює інсулін), а також, оскільки інсулін у нормі інгібує активність ліполітичних ферментів у жировій тканині, результатом по-

силення ліполізу, що призводить до підвищеного викиду із жирової тканини вільних жирних кислот. Вивільнені жирні кислоти поглинаються печінкою, у клітинах якої використовуються як субстрати для синтезу ендогенних тригліцеридів, які надалі включаються до складу ЛПДНЩ і вивільнюються у кровотік. Обидва ці ефекти усуваються введенням інсуліну. Ступінь тригліцеридемії залежить від контролю концентрації глюкози в крові. Концентрація ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) також може бути підвищена, а концентрація ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) навпаки, знижена.

При ІНЦД гіпертригліцеридемія також зустрічається часто, хоча зазвичай не так різко виражена, як при неконтрольованому ІЗЦД, якщо тільки у пацієнта немає додаткової, генетичної, схильності. При ІНЦД гіпертригліцеридемія зумовлена в основному збільшенням синтезу ендогенних жирів у печінці. ЛПДНЩ містять тригліцериди та ефіри холестерину в більш високих концентраціях порівняно з вмістом апопротеїну. Концентрації ЛПНЩ зазвичай не підвищені, але частки їх дрібніші та щільніші. Ці порушення атерогенні. Як і при ІЗЦД, концентрація ЛПВЩ часто буває знижена. При обох типах діабету глікозилювання апопротеїну В-100 підвищує атерогенність ЛПНЩ за рахунок зниження їхньої афінності до своїх рецепторів, розташованих на поверхні гепатоцитів, що призводить до посиленого захоплення ЛПНЩ рецепторами макрофагів-скавенджерів.

Концентрація ліпідів у плазмі зазвичай нормалізується у пацієнтів із добре контрольованим ІЗЦД; концентрація ЛПВЩ може навіть зростати. Навпаки, порушення, які спостерігаються у пацієнтів з ІНЦД, можуть зберігатися, незважаючи на адекватний контроль вмісту глюкози в крові. Для зменшення ризику розвитку судинних захворювань може бути показано лікування препаратами, що знижують концентрації ліпідів у крові.

Г л ю к о з у р і я . Хоча найпоширенішою причиною виникнення глюкозурії є цукровий діабет, вона може зустрічатися у пацієнтів із низьким нирковим порогом для глюкози. Зниження ниркового порогу може бути ізольованим і нешкідливим відхиленням від норми (ниркова глюкозурія), може розвиватися під час вагітності, а також може бути ознакою вроджених і набутих порушень функції проксимальних каналців нирок (напр., *синдром Фанконі (глюкозо-аміно-фосфатний діабет)* і *родинна глюкозурія*).

Тест на наявність відновлювальних речовин у сечі з використанням реактивних таблеток (Клінітест) може виявитися позитивним унаслідок наявності у сечі ряду речовин (не тільки глюкози), деякі з яких наведено в табл. 5.8. Тест із використанням паличок з реактивом, що містить глюкозооксидазу, специфічний для глюкози.

**Відновлювальні речовини в сечі,
що дають позитивний результат Клінітесту**

- Глюкоза
- Лактоза (під час лактації і в останньому триместрі вагітності)
- Галактоза (при галактоземії і дефіциті галактокінази)
- Фруктоза (при спадковій непереносимості фруктози та есенціальній фруктозурії)
- Пентози (після вживання деяких фруктів і при есенціальній пентозурії)
- Гомогентизинова кислота (при алкаптонурії)
- Глюкуроніди лікарських препаратів
- Саліцилова кислота (при передозуванні аспірину)
- Аскорбінова кислота (при вживанні великої кількості вітаміну С)
- Креатинін (лише у високих концентраціях)

Глюкоза у спинномозковій рідині. Концентрація глюкози у спинномозковій рідині найчастіше визначається у пацієнтів з підозрою на бактеріальний менінгіт, оскільки в них вона зазвичай знижена в результаті метаболізму бактерій. Якщо в обстежуваного пацієнта виявлено плеоцитоз, визначення глюкози не дає будь-якої додаткової інформації. Концентрація глюкози у спинномозковій рідині становить приблизно 65 % від її вмісту в крові і мусить завжди оцінюватися шляхом порівняння з рівнем глюкози в пробі крові, отриманої одночасно з ліквором.

Гіпоглікемія умовно визначається як концентрація глюкози в крові, нижча за 2,2 ммоль/л. Причини розвитку гіпоглікемії наведено в табл. 5.9, і в кожному випадку зазначений патогенез. Їх зазвичай поділяють на такі, що викликають зниження концентрації глюкози під час голодування, і ті, при яких гіпоглікемія виникає у відповідь на вплив стимулу (*реактивна гіпоглікемія*), зокрема на їжу (*постпрандіальна гіпоглікемія*, гіпоглікемія після прийому їжі). За даними анамнезу зазвичай вдається розділити ці категорії гіпоглікемії.

Епізоди реактивної гіпоглікемії можуть виникати у пацієнтів з гіпоглікемією голодування, але остання майже ніколи не виникає при стажах, пов'язаних з реактивною гіпоглікемією за відсутності стимулу. Глюкоза є основним енергетичним субстратом для нервової системи, принаймні за фізіологічних умов; при голодуванні включаються адаптаційні механізми і починають утилізуватися кетонові тіла. Клінічні ознаки гіпоглікемії є результатом порушення функції нервової системи (нейроглікопенія) і впливу катехоламінів, які викидаються в кров у відповідь на зниження концентрації глюкози.

Таблиця 5.9

Основні причини розвитку і клінічні прояви гіпоглікемії

Причини	Клінічні прояви
<u>Реактивна гіпоглікемія</u> <i>Викликана прийомом лікарських препаратів:</i> • інсулін • препарати сульфонілсечовини • інші. <i>Після прийому їжі:</i> • операції на шлунку • есенціальна (ідіопатична) реактивна гіпоглікемія <i>Викликана алкоголем</i> <i>Спадкові порушення обміну речовин:</i> • галактоземія • спадкова непереносимість фруктози <u>Гіпоглікемія голодування</u> <i>Захворювання печінки і нирок (рідко)</i> <i>Ендокринна патологія:</i> • надниркових залоз • гіпофізарна недостатність • ізольований дефіцит АКТГ або гормону росту <i>Спадкові порушення обміну речовин:</i> • глікогеноз I типу <i>Гіперінсулінізм:</i> • інсулінома • незидіобластоз <i>Непанкреатичні новоутворення</i> <i>Гіпоглікемія голодування, індукована алкоголем</i> <i>Різні форми гіпоглікемії новонароджених</i> <i>Септицемія</i>	<u>Гострі</u> <i>Обумовлені нейроглікопенією:</i> • втома • сплутаність свідомості • утруднення контакту з пацієнтом • почуття голоду • атаксія • запаморочення • затуманений зір • парестезії • геміпарез • судоми • кома <i>Обумовлені симпатичною стимуляцією:</i> • аритмія і тахікардія • профузний піт • почервоніння обличчя • тремор • занепокоєння <u>Хронічна нейроглікопенія</u> • зміни особистості • втрата пам'яті • психоз • деменція

Характерні клінічні прояви гострої гіпоглікемії наведено в табл. 5.9. На розвиток цих симптомів впливають різні чинники, і порогові значення концентрації глюкози, за яких виникає гіпоглікемія, неоднакові у різних людей. Типові ознаки і симптоми розвиваються зазвичай при різкому зниженні концентрації глюкози в крові і чергуванні глікеміч-

них епізодів із періодами нормоглікемії. Якщо вміст глюкози в крові знижується різко, симптоми можуть розвинутися і при концентраціях, що перевищують 2,2 ммоль/л. Клінічні прояви гіпоглікемії більш виражені при порушеннях мозкового кровотоку і послаблені у пацієнтів, що приймають β-адреноблокатори, наприклад, пропранолол.

При хронічній гіпоглікемії у клінічній картині домінують психічні прояви, а інші симптоми можуть бути відсутні навіть при концентрації глюкози менше 1 ммоль/л. Процес постановки діагнозу гіпоглікемії складається із двох етапів: підтвердження низької концентрації глюкози в крові і з'ясування причини цього. У різних джерелах вказуються різні значення концентрації глюкози в крові, за яких виникають симптоми гіпоглікемії. У дітей та осіб молодого віку симптоми зазвичай з'являються тільки тоді, коли концентрація глюкози спадає нижче 2,2 ммоль/л. Люди похилого віку більш чутливі до низьких концентрацій глюкози, що може бути пов'язано з порушенням гомеостатичних реакцій або зі зниженням мозкового кровотоку, викликаним атеросклеротичними змінами судин. У новонароджених симптоми розвиваються тільки в тих випадках, коли концентрація глюкози в крові становить менше 1,5 ммоль/л. Для підтвердження діагнозу гіпоглікемії можна використовувати індикаторні смужки і глюкометри, але в них недостатня точність при визначенні низьких концентрацій глюкози в крові, тому правильніше застосовувати стандартні лабораторні тести. Кров на вміст глюкози слід брати в пробірку із фтористим натрієм, який пригнічує гліколіз.

Для того, щоб підтвердити зв'язок клінічних симптомів із гіпоглікемією, пацієнту слід призначити глюкозу або перорально, або парентерально (залежно від клінічної ситуації). Симптоми, які пов'язані з гострою нейроглікопенією і викидом катехоламінів, мусять негайно купуватися, але симптоми, пов'язані з хронічною нейроглікопенією, можуть зберігатися. Поєднання низької концентрації глюкози в крові і симптомів гіпоглікемії, які купуються введенням глюкози, називають *триадою Вінпла*.

Причину розвитку гіпоглікемії в ряді випадків можна встановити за даними історії хвороби, особливо, коли йдеться про реактивну гіпоглікемію. При гіпоглікемії голодування більшість можливих причин можуть бути виключені за допомогою простих тестів. Якщо вони доступні, обстеження має бути спрямоване на виявлення можливої надлишкової секреції інсуліну. У дорослих надлишкова секреція інсуліну завжди пов'язана з пухлиною, але у дітей можливі й інші причини.

Синдром реактивної гіпоглікемії. Гіпоглікемія, викликана прийомом лікарських препаратів. У більшості пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом час від часу виникають епізоди гіпоглікемії. Іноді пацієнти із психічними порушеннями навмисно вводять великі дози інсуліну з метою привернення до себе уваги. За-

звичай гіпоглікемія пов'язана з пропущеним прийомом їжі або будь-яким іншим фактором. Слід пам'ятати, що наявність глюкозурії не виключає діагнозу гіпоглікемії, оскільки, можливо, після спорожнення сечового міхура концентрація глюкози в крові в якийсь момент перевищила нирковий поріг. Діагноз повинен ставитися на підставі аналізу концентрації глюкози в крові, але, якщо є будь-який сумнів, пацієнту-діабетику з порушенням або втратою свідомості показано безпечне призначення глюкози ще до отримання результату аналізу. Для лікування гіпоглікемії може також використовуватися глюкагон: він викликає швидку мобілізацію глюкози із запасів глікогену в печінці. Прийом β -адреноблокаторів може маскувати адренергічні симптоми гіпоглікемії (окрім пітливості) та уповільнювати одужання. При лікуванні інсуліном пацієнти, бажаючи добре контролювати рівень глікемії, іноді втрачають (хоча і тимчасово) обережність стосовно розвитку гіпоглікемії.

У пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом гіпоглікемія може виникнути як ускладнення при лікуванні препаратами сульфонілсечовини. Найчастіше це трапляється при лікуванні хлорпропамідом. Останній має тривалий період напівжиття у плазмі і, оскільки він виводиться тільки нирками, то має тенденцію до накопичення в організмі у пацієнтів з порушенням функції нирок. При лікуванні препаратами, що не належать до груп антидіабетичних, гіпоглікемія спостерігається рідко. β -адреноблокатори іноді викликають гіпоглікемію, але тільки в тих випадках, коли є ще будь-який фактор, наприклад, голодування, фізичне навантаження або захворювання печінки. Важка гіпоглікемія може розвинути у дітей при отруєнні саліцилатами, у дорослих цього не спостерігається. Також випадки гіпоглікемії описувалися при передозуванні парацетамолу. Найімовірніше, ці випадки були обумовлені важким ураженням печінки, яке може викликати цей препарат.

Гіпоглікемія після прийому їжі. У пацієнтів, які перенесли операцію на шлунку – або накладання шлунково-кишкового анастомозу, або пілоропластика, – часто розвивається гіпоглікемія через 90–150 хв після прийому їжі, особливо після вживання їжі, що містить велику кількість цукру. У таких пацієнтів відбувається швидке проходження глюкози в тонкий кишечник і викид гормонів, що стимулюють секрецію інсуліну. Інсулін виробляється в надмірних кількостях і, оскільки інтенсивність всмоктування глюкози з кишечника зменшується порівняно з таким при нормальному випорожненні шлунка, то у пацієнтів розвивається гіпоглікемія.

Симптоми, характерні для гіпоглікемії після прийому їжі, можуть виникати і в осіб, що не перенесли операцій на шлунку (т. зв. есенціальна, або ідіопатична, постпрандіальна гіпоглікемія). У таких пацієнтів реєструється транзиторна гіпоглікемія при проведенні тесту на перено-

симість глюкози, яка виникає через 90–150 хв після прийому 75 г глюкози перорально. У більшості випадків вона проходить безсимптомно, і тому правомірність діагнозу гіпоглікемії, коли вона викликається таким штучним стимулом, досить сумнівна. Доцільніше визначити реакцію глюкози крові на звичайну їжу, і такий діагноз не рекомендується ставити доти, поки не буде зареєстрована низька концентрація глюкози у плазмі в момент клінічних проявів і зникнення останніх після прийому глюкози. Ідіопатична реактивна гіпоглікемія зустрічається зрідка. Причини її розвитку до теперішнього часу не зрозумілі, оскільки у пацієнтів не вдається виявити будь-яких порушень в обміні глюкози.

Алкогольна і реактивна гіпоглікемії. Реактивна гіпоглікемія, що викликається інсуліном і лікарськими препаратами, потенціюється дією алкоголю. Алкоголь також збільшує викид інсуліну у відповідь на пероральний прийом глюкози, що може посилювати схильність до реактивної гіпоглікемії після прийому їжі.

Інші причини реактивної гіпоглікемії. Реактивна гіпоглікемія є симптомом багатьох спадкових порушень метаболізму. Ці захворювання зазвичай діагностуються в дитячому віці. Різке припинення введення гіпертонічного розчину глюкози, який призначається як компонент парентерального харчування, може спричинити розвиток гіпоглікемії, особливо, якщо одночасно вводився інсулін. Гіпоглікемія може також виникнути після діалізу з використанням збагаченого глюкозою діалізату.

Синдроми гіпоглікемія голодування.

Інсулінома. Інсуліноми – це пухлини інсуліносекретуючих β -клітин острівців підшлункової залози. Хоча ці пухлини рідкісні, вони є важливою причиною гіпоглікемії голодування. Концентрація глюкози в крові має визначатися у всіх пацієнтів, що мають в анамнезі напади, непритомність, транзиторні порушення мозкового кровообігу або запаморочення, для виключення гіпоглікемії як однієї з можливих причин їхнього розвитку. При цьому слід пам'ятати, що у багатьох пацієнтів з інсуліномою в першу чергу виникають зміни поведінки, а не класичні симптоми гострої гіпоглікемії. Тому нерідко підозра про наявність інсуліноми виникає не відразу, і проходить певний час, перш ніж проводяться всі необхідні дослідження.

Інші причини виникнення гіпоглікемії голодування зазвичай встановлюються при клінічному обстеженні. Зазвичай, за винятком гіпоглікемії, індукованої інсуліном та сульфонілсечовиною, а також гіпоглікемії при сепсисі, усі вони пов'язані з низькою концентрацією інсуліну в плазмі крові. Висновок про наявність інсуліносекретуючої пухлини може бути зроблений при виявленні незвично високої концентрації інсуліну в плазмі (> 20 пмоль/л) і низької концентрації глюкози в крові ($< 2,2$ ммоль/л).

Також слід визначити вміст у крові С-пептиду. С-пептид секретується в еквімолярних кількостях з інсуліном, але виводиться з кровотоку повільніше, тому може слугувати більш надійним маркером ендогенної секреції інсуліну, ніж сам інсулін. Інформативним може бути визначення концентрації 3-гідроксибутирату в плазмі. Інсулін пригнічує ліполіз і, отже, вироблення 3-гідроксибутирату. Високі концентрації останнього (> 600 мкмоль/л) спостерігаються при гіпоглікемії з пригніченням секреції інсуліну (напр., дефіцит кортизолу, захворювання печінки). При гіперінсулінемії концентрації 3-гідроксибутирату в плазмі зазвичай низькі.

Найкраще брати кров на описані вище дослідження за наявності у пацієнта симптомів гіпоглікемії. Якщо це неможливо або симптоми гострої гіпоглікемії не виникають, проби крові слід брати вранці натщесерце три дні поспіль. У цьому випадку гіпоглікемію вдається виявити біохімічно у 90 % пацієнтів з інсуліномою. Клінічні прояви гіпоглікемії розвиваються майже в усіх пацієнтів протягом 72 год голодування і можуть провокуватися фізичним навантаженням на тлі цього голодування. Кров слід брати кожні 4–6 год і в період будь-якого клінічного епізоду; концентрації інсуліну і С-пептиду визначаються у будь-якій пробі, у якій виявлена низька концентрація глюкози. Хоча іноді гіпоглікемія розвивається при такому голодуванні й у здорових людей (у жінок частіше, ніж у чоловіків), клінічно вона не проявляється, і концентрація інсуліну в плазмі низька (зазвичай < 20 пмоль/л).

Проба з 72-годинним голодуванням займає багато часу і, за необхідності, як альтернатива може використовуватися тест з інсуліновою гіпоглікемією. Гіпоглікемія викликається інсуліном (при проведенні цього тесту обов'язковий стандартний суворий моніторинг), і надалі визначається концентрація С-пептиду в плазмі. Інсулін, що випускається для терапевтичного застосування, не містить С-пептиду. У здорових людей індукція гіпоглікемії пригнічує секрецію ендогенного інсуліну і С-пептиду. У пацієнтів з інсуліномою цього не відбувається; концентрація С-пептиду в плазмі > 100 пмоль/л свідчить про триваючу автономну секрецію інсуліну. Деякі інсулінами секретують в основному проінсулін, але концентрація останнього визначається в багатьох тестах, що використовуються для визначення вмісту інсуліну, і тому окремо вимірювати концентрацію проінсуліну не потрібно. Зазначимо, що тест толерантності до глюкози не має діагностичного значення при обстеженні з приводу інсуліноми.

Новоутворення непанкреатичного походження. Гіпоглікемія також може виникати при непанкреатичних новоутвореннях, зокрема, при великих мезенхімальних пухлинах, таких як ретрорперитонеальні саркоми, при гепатоцелюлярній і адреналовій карци-

номі, карциноїдних пухлинах. При цьому кетоз зазвичай не розвивається, і концентрація інсуліну в плазмі не підвищується, за винятком деяких випадків карциноїдних пухлин. Вважається, що причиною розвитку гіпоглікемії при пухлинах є збільшення поглинання глюкози пухлинними клітинами, але малоімовірно, що це єдина причина. Виведення глюкози з печінки нерідко знижений, хоча глюкагон дає нормальний гілікемічний ефект. Імовірно, що в основному гіпоглікемія, пов'язана з пухлинами, обумовлена секрецією інсуліноподібного фактора росту (ІФР). Концентрації ІФР-1 у плазмі у пацієнтів із пухлинами знижені, але концентрації ІФР-2 підвищені, і знижено відношення ІФР1 : ІФР-2. Існує також припущення про роль цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин (ФНП α).

Захворювання печінки і нирок. Хоча печінка відіграє центральну роль у гомеостазі глюкози, її функціональні резерви настільки великі, що гіпоглікемія при захворюваннях печінки зустрічається вкрай рідко. Вона може з'явитися, проте, при швидкій масивній деструкції клітин печінки внаслідок отруєння парацетамолом та іншими токсичними речовинами. Нирки є єдиним органом, окрім печінки, у якому може відбуватися глюконеогенез; вони також відповідають за розпад інсуліну. Ці факти можуть частково пояснити важку гіпоглікемію, яка іноді спостерігається при термінальній нирковій недостатності.

Захворювання ендокринної системи. Дефіцит гормонів-антагоністів інсуліну є визнаною, але рідкісною причиною розвитку гіпоглікемії. Відсутність кортизолу може бути обумовлена первинною наднирковою недостатністю або бути вторинним явищем при порушенні функції гіпофізу – пангіпопітуїтаризмі. В обох випадках може спостерігатися гіпоглікемія. Легка гіпоглікемія іноді виникає при ізольованій недостатності АКТГ або гормону росту, але в останньому випадку вона завжди проходить безсимптомно. Дивно, що, незважаючи на роль адреналіну в метаболізмі вуглеводів, відсутність його у пацієнтів, які перенесли двосторонню адреналектомію й отримують гормональну замісну терапію кортикостероїдами, не викликає гіпоглікемію і не впливає на здатність відновлювати концентрацію глюкози в крові після штучно викликаній гіпоглікемії.

Гіпоглікемія голодування, викликана алкоголем, виникає в основному за рахунок переважної дії алкоголю на глюконеогенез. Однак у деяких алкоголіків може спостерігатися набутий дефіцит АКТГ. Певний внесок у розвиток гіпоглікемії можуть робити недостатнє харчування і захворювання печінки. Гіпоглікемія може розвинути через кілька годин після вживання алкоголю, коли запаси глікогену в печінці виснажилися. Ознаки сп'яніння можуть у цей час бути відсутніми, а концентрація алкоголю в крові бути

незначною. Хоча гіпоглікемія, викликана алкоголем, була вперше описана і найчастіше зустрічається у хронічних алкоголіків на тлі поганого харчування, вона може проявитися і у здорових людей, у яких запаси глікогену в печінці виснажені голодуванням.

С е п с и с . Гіпоглікемія іноді спостерігається у хворих із септицемією. Вважається, що вона виникає в результаті вивільнення цитокінів, які здатні стимулювати секрецію інсуліну або діють безпосередньо на вироблення глюкози печінкою. Певний внесок робить і порушення функції нирок.

Г і п о г л і к е м і я н о в о н а р о д ж е н и х . Хоча новонароджені мають більш низький поріг для розвитку клінічної картини гіпоглікемії, існують дані, що навіть безсимптомна гіпоглікемія може чинити шкідливу дію на організм дитини (зокрема, на центральну нервову систему). Отже, необхідно відмовитися від прийнятої раніше практики, коли для постановки діагнозу гіпоглікемії у новонароджених використовувалися більш низькі значення концентрації глюкози в крові, ніж у дорослих.

Гіпоглікемія може транзиторно виникати у здорових дітей, але особливо часто вона зустрічається у дітей із дихальними розладами, важкими інфекціями, пошкодженням головного мозку і у новонароджених з малою масою тіла при народженні (табл. 5.10). Недоношені діти та діти з малою для терміну гестації масою тіла мають максимальний ризик розвитку неонатальної гіпоглікемії, оскільки народжуються з низьким вмістом глікогену в печінці, і тому існує велика ймовірність виникнення проблем з їхнім вигодовуванням. У момент народження відбуваються серйозні фізіологічні зміни, у тому числі, і в метаболізмі глюкози. Припиняється надходження глюкози від матері, і до початку годування концентрація глюкози в крові має підтримуватися за рахунок глікогенолізу.

У дітей, матері яких страждають на цукровий діабет, може бути виражена гіперплазія клітин острівців підшлункової залози, що збільшує ризик розвитку гіпоглікемії в ранньому післяпологовому періоді, хоча згодом гіпоглікемія у таких дітей не персистує.

Г і п о г л і к е м і я в р а н н ь о м у д и т я ч о м у віці. Усі стани, описані вище, можуть викликати гіпоглікемію у дітей раннього віку. Але гіпоглікемія в цей час може викликатися і рядом інших захворювань (табл. 5.10). Вроджені порушення метаболізму, що викликають гіпоглікемію, зазвичай проявляються протягом перших тижнів життя.

Після неонатального періоду механізми накопичення енергії функціонують досить добре, щоб запобігти виникненню гіпоглікемії між годуваннями, якщо тільки не спостерігаються якісь порушення гомеостазу, зумовлені ендокринними захворюваннями. Однак у деяких дітей голодування, зазвичай викликане інтеркурентними хворобами, може призвести до її ро-

звитку. На цьому тлі пригнічується секреція інсуліну і виникає кетоацидоз. Такі діти мають недостатнє харчування і відстають у набиранні ваги від вікових норм. Вважається, що гіпоглікемія обумовлена порушеною мобілізацією попередників глікогенезу (особливо аланіну), проте не виявлено жодного специфічного дефекту, і немає тесту для виявлення цього стану, який називають *ідіопатичною кетотичною гіпоглікемією*.

Таблиця 5.10

Причини розвитку гіпоглікемії в дитячому віці

- **Транзиторна гіпоглікемія новонароджених**
- **Гіперінсулінемія**
 - гіперплазія клітин острівців підшлункової залози
 - інсулінома
- **Спадкові порушення метаболізму, у тому числі:**
 - хвороби накопичення глікогену
 - галактоземія
 - спадкова непереносимість фруктози
 - дефекти β -окиснення жирних кислот
- **Інші причини**
 - недоношеність
 - мала маса тіла при народженні
 - ендокринні захворювання
 - голодування
 - прийом лікарських засобів
 - кетотична гіпоглікемія

Незидіобластоз – це рідкісна аномалія розвитку підшлункової залози, при якій відбувається надмірний ріст проток і клітин острівців. Лейцин може провокувати розвиток гіпоглікемії у цьому стані, але обґрунтованість виділення "лейциніндукованої гіпоглікемії" в окремий клінічний синдром досить сумнівна. Діагноз ставиться на підставі персистуючої гіпоглікемії без кетозу на тлі неадекватної концентрації інсуліну в плазмі крові. Ніякої пухлини виявити не вдається. Лікування полягає в субтотальній панкреатектомії, яка також дозволяє підтвердити діагноз гістологічно.

Спадкові метаболічні порушення, пов'язані з розвитком гіпоглікемії, включають: галактоземію (див. п. 5.1.2.3), хвороби накопичення глікогену (глікогенози – див. п. 5.1.2.1), дефекти β -окиснення жирних кислот (див. п. 6.3.1), вроджену непереносимість фруктози (див. п. 5.1.2.3) і деякі аміноацидопатії (див. п. 7.1.2).

Тестові завдання

1. Пацієнт потрапив у лікарню зі скаргами на зниження ваги, значну слабкість, відсутність апетиту, спрагу, поліурію. Рівень глюкози в крові – 15,2 ммоль/л. Який показник необхідно визначити для підтвердження діагнозу?

- а) глікозильований гемоглобін;
- б) метгемоглобін;
- в) міоглобін;
- г) тропонін;
- д) гаптоглобін.

2. У лікарню в тяжкому стані потрапила дівчинка 7 років. Об'єктивно: сухість шкірних покривів, помірна тахікардія, із рота відчутний запах ацетону. У крові: рівень глюкози – 29,3 ммоль/л, натрій – 128 ммоль/л, рН – 7,1. Оберіть метаболічне ускладнення цукрового діабету, з яким пов'язані зміни біохімічних показників крові:

- а) гіпоглікемічна кома;
- б) гіповолемічний шок;
- в) гіперосмолярна кома;
- г) діабетичний кетоацидоз;
- д) лактоацидоз.

3. У хворого спостерігається ацидоз, кетонурія, поліурія. Концентрація глюкози в крові перевищує нирковий поріг. Імовірною хворобою є:

- а) гіперкортицизм;
- б) гіпертиреоз;
- в) цукровий діабет;
- г) хвороба Аддісона;
- д) голодування.

4. Швидка допомога доставила в клініку хвору, що втратила свідомість на вулиці. При біохімічному аналізі крові виявлено: концентрація кетонових тіл 6,8 ммоль/л, концентрація сечовини 7,5 ммоль/л, збільшена концентрація С-пептиду, вміст кальцію 2,2 ммоль/л, глюкоза крові 2,5 ммоль/л. Що призвело до втрати свідомості пацієнтки?

- а) ацетонемія;
- б) гіпоглікемія;
- в) гіпокальціємія;
- г) гіпертиреозидизм;
- д) порушення утилізації аміаку.

5. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на часте і надмірне сечовиділення, спрагу. При аналізі сечі виявлено – добовий діурез -19 л, щільність сечі 1,001. Для якого захворювання характерні ці показники?

- а) тиреотоксикоз;
- б) нецукровий діабет;
- в) хвороба Аддісона;

- г) стероїдний діабет;
- д) цукровий діабет.

6. Основним органом, який бере участь у гомеостазі глюкози крові, є:

- а) кишечник;
- б) скелетні м'язи;
- в) печінка;
- г) легені;
- д) нирки.

7. Глюкозу в крові можна визначити:

- а) глюкозооксидазним методом;
- б) електрохімічним методом;
- в) ортотолуїдиновим методом;
- г) гексокіназним методом;
- д) усіма переліченими методами.

8. Наявність кетонових тіл у сечі при діабеті характеризує:

- а) тяжкість захворювання;
- б) тривалість хвороби;
- в) вираженість ангіопатії;
- г) ефективність терапії;
- д) ступінь ураження нирок.

9. Причиною ренальної глюкозурії є порушення:

- а) реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях;
- б) секреції глюкози нирковим епітелієм;
- в) фільтрації глюкози через неушкоджений нирковий фільтр;
- г) реабсорбції глюкози в дистальних канальцях;
- д) усе перелічене.

10. За яких значень глюкози в крові спостерігатиметься гіперглікемія, що не супроводжується глюкозурією?

- а) 3,3–5,5 ммоль/л;
- б) 4,0 ммоль/л;
- в) 8,0 ммоль/л;
- г) 11–12 ммоль/л;
- д) 11–15 ммоль/л.

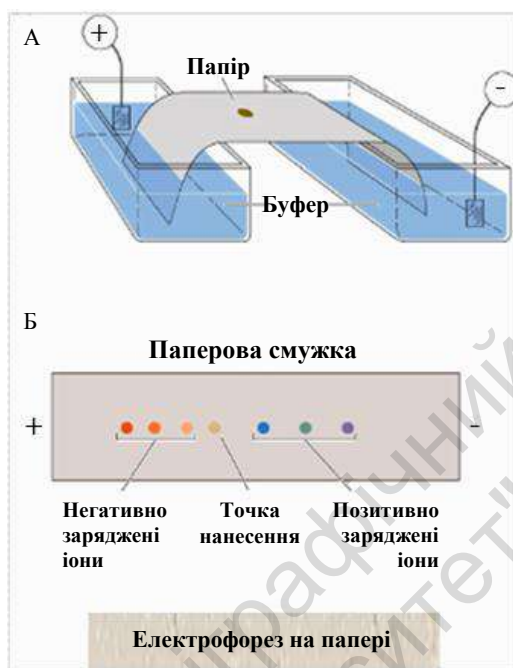


Рис. 1.8. Схема проведення електрофорезу на папері (пояснення у тексті)

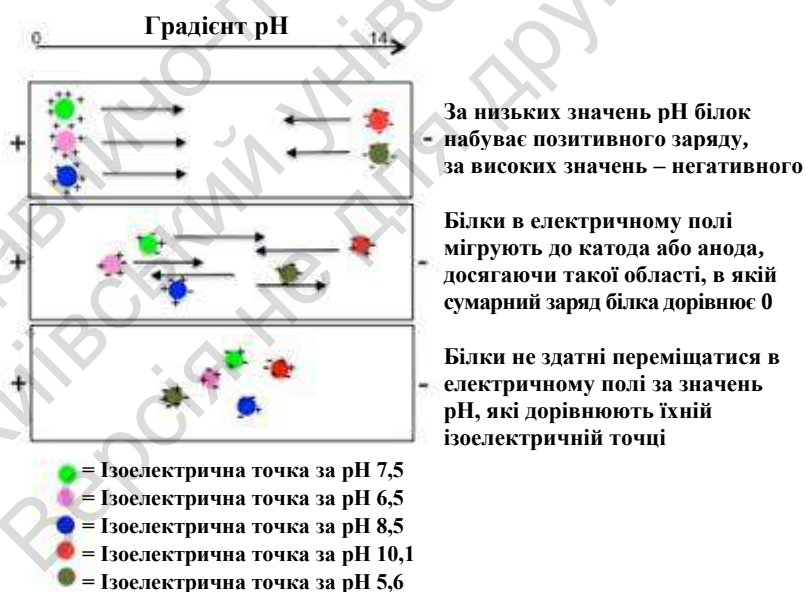


Рис. 1.12. Принцип методу ізоелектрофокусування

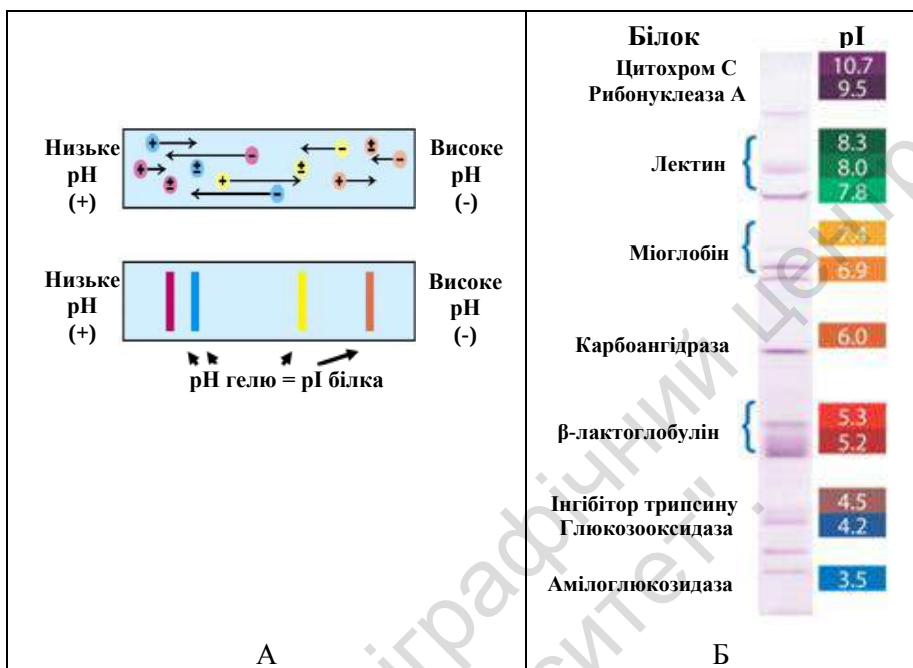


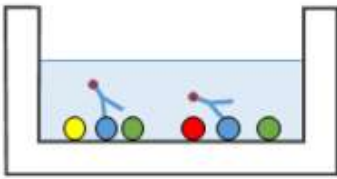
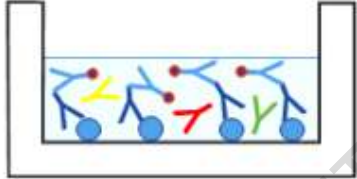
Рис. 1.13. Принцип використання методу ізоелектрофокусування для визначення ізоелектричних точок білків (А) та значення ізоелектричних точок деяких білків, визначені за допомогою даного методу (Б)



Рис. 1.14. Принцип методу імуноелектрофорезу (пояснення у тексті)



Рис. 1.15. Принцип методу імуноблотингу

	
Рис. 1.16. Принцип методу прямого ІФА: різнокольорові круги – різні антигени сироватки крові, внесеної у лунку; Y з ліловою крапкою – антитіла, кон'юговані з ферментом, що забезпечує кольорову реакцію	Рис. 1.19. Принцип методу непрямого неконкурентного ІФА: кола знизу – антиген, іміобілізований на поверхні лунки; Y, Y, Y, Y – антитіла із внесеної в лунку сироватки; Y з ліловою крапкою – антитіла, кон'юговані з ферментом (кон'югат)

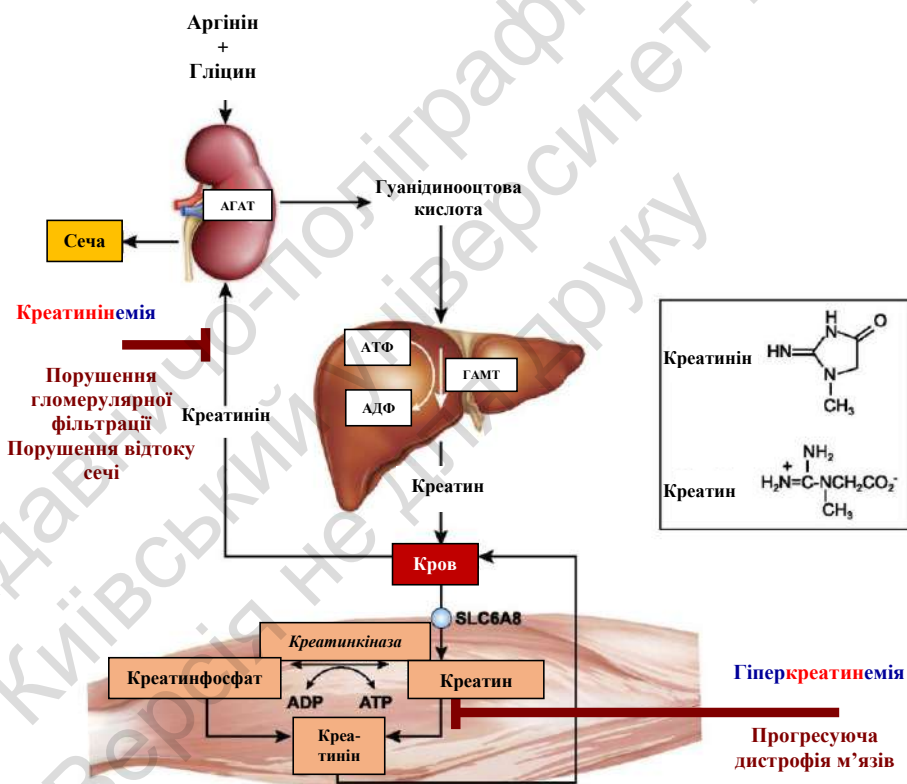


Рис. 3.6. Схема метаболізму креатину і причини виникнення креатиніємії та гіперкреатинемії (АГАТ – аргінін:гліцин амідинотрансфераза; ГАМТ – гуанідиноацетат N-метилтрансфераза)

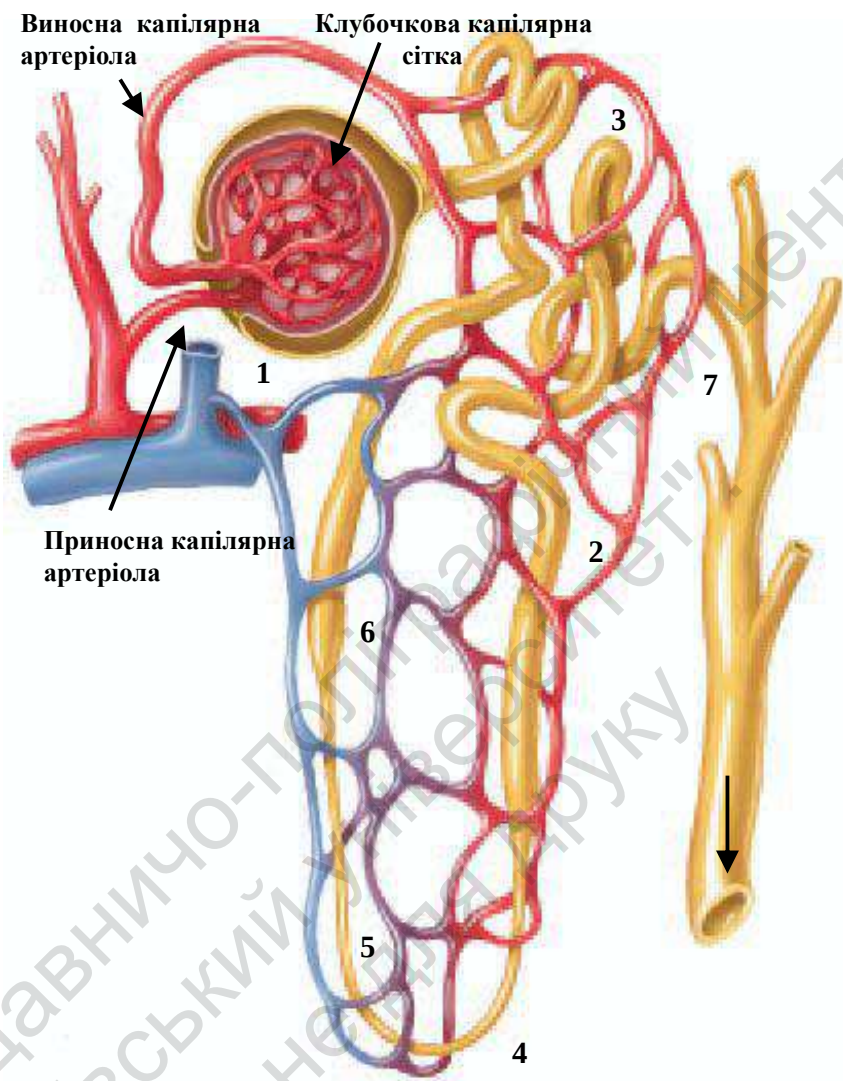


Рис. 3.17. Будова нефрону: 1 – мальпігієве тільце, що містить судинний клубочок Шумлянського, оточений капсулою Боумена; 2 – проксимальні звивисті канальці; 3 – дистальні звивисті канальці; 4 – низхідне коліно петлі нефрону (петля Генле); 5 – тонкий сегмент висхідного коліна петлі нефрону; 6 – товстий сегмент висхідного коліна петлі нефрону; 7 – дистальний зв'язувальний каналець, з'єднаний зі збірною трубкою. Ниркові канальці разом із трубками пронизують кіркову і мозкову речовини нирок. У кірковій речовині містяться: 1, 2, 3, 6, частково 5 та 7; у мозковій частині – 4, частково 5 і 7

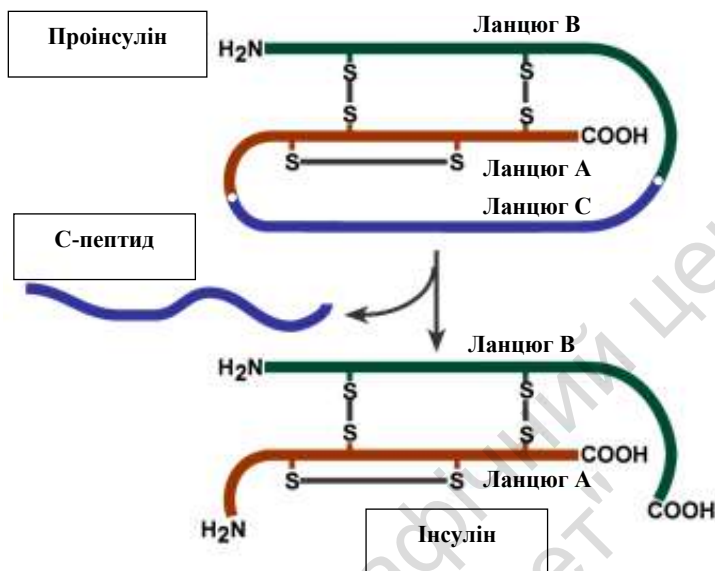


Рис. 5.13. Біосинтез інсуліну. У результаті розщеплення проінсуліну утворюються інсулін, що складається із двох поліпептидних ланцюгів, зв'язаних дисульфідними містками, і С-пептид

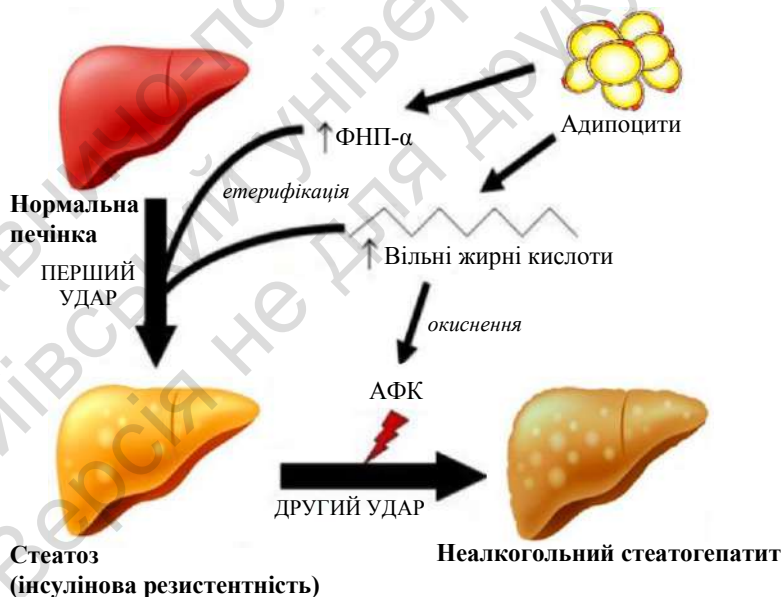


Рис. 6.7. Схема механізмів розвитку неалкогольної жирової інфільтрації печінки: "теорія двох ударів"

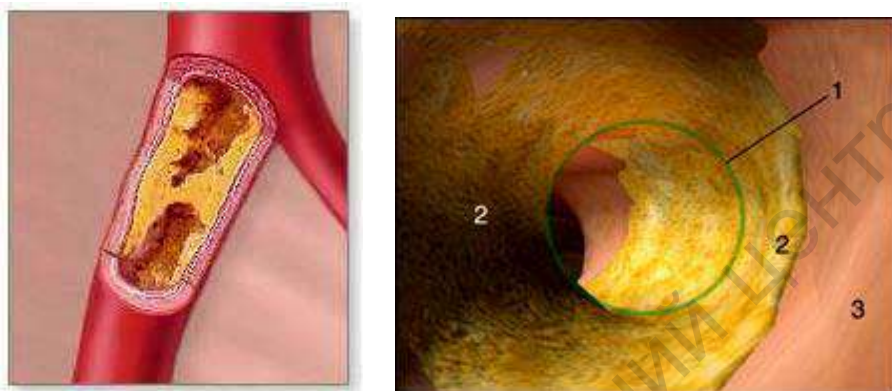


Рис. 6.12. Зображення атеросклеротичної бляшки у судині.
Атерома в судині: 1 – просвіт артерії; 2 – атеросклеротична бляшка;
3 – внутрішня стінка артерії

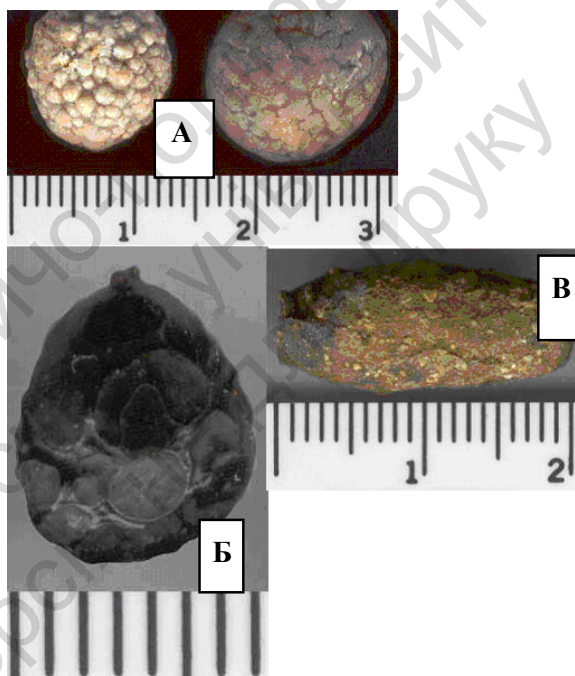
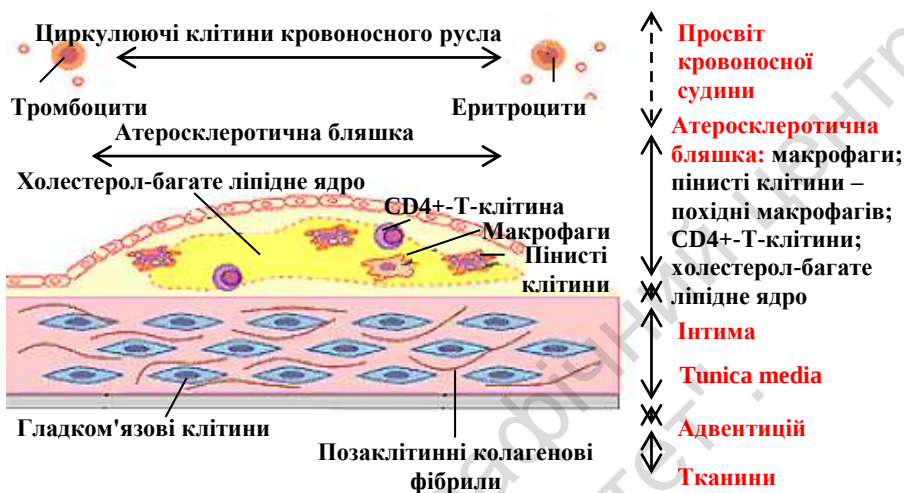
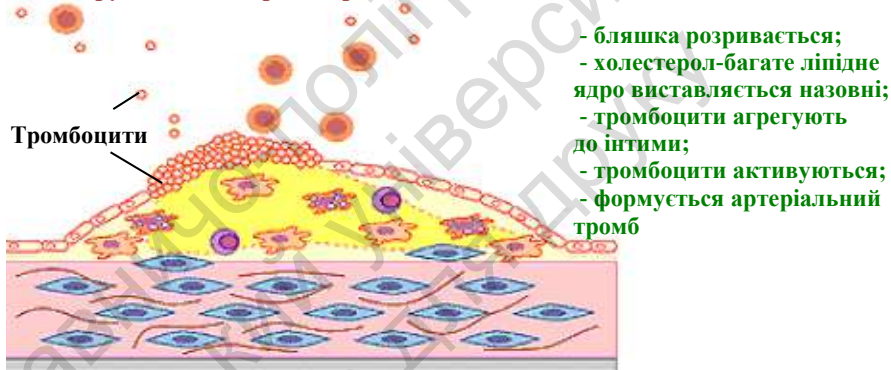


Рис. 6.14. Зовнішній вигляд жовчних каменів різного типу:
А – холестеринові камені жовчного міхура; Б – чорний пігментний камінь
жовчного міхура; В – коричневий пігментний камінь жовчного міхура

А – нестабільна атеросклеротична бляшка людини

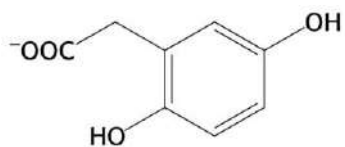


Б – зруйнована атеросклеротична бляшка людини



Tunica media – середній шар стінки кровоносної судини, що містить гладком'язові клітини і позаклітинні колагенові фібрили;
інтима – внутрішній шар стінки кровоносної судини з ендотеліальних клітин;
адвентицій – зовнішній сполучнотканинний шар, що контактує з клітинами

Рис. 6.13. Будова атероми (А) та її руйнування (Б)



Гомогентизинова кислота

Air

Охронозный
пігмент

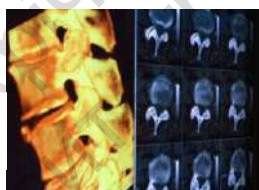


А



Акумуляція охронозного пігменту
у сполучній тканині (охроноз)

Алкаптонурия



Артрит, спричинений
відкладенням охронозного
пігменту в хребцях



Сеча на повітрі окиснюється,
набуваючи чорного кольору

Б

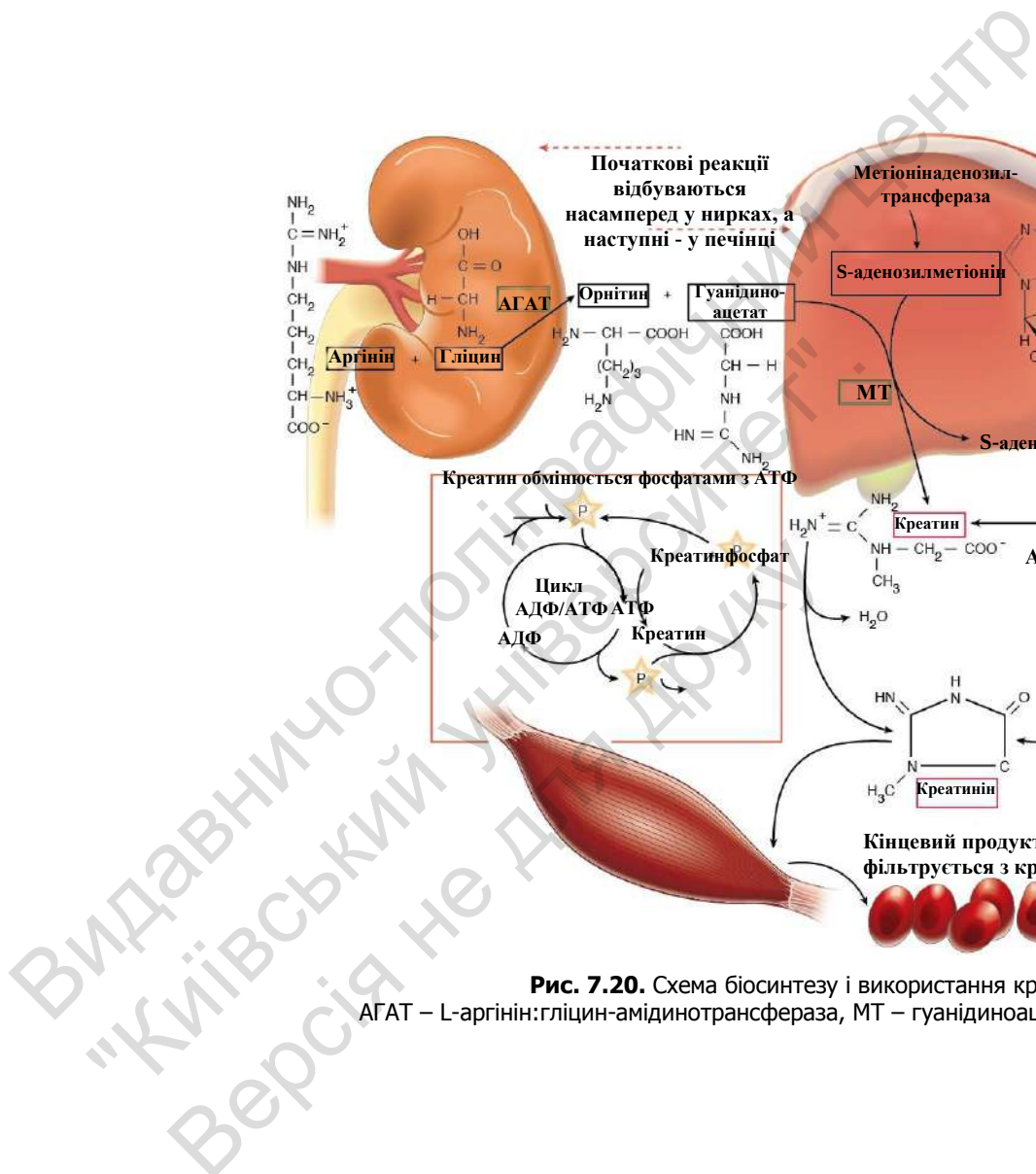
Рис. 7.11. Деякі з характерних симптомів алкаптонурії



Рис. 7.12. Альбінізм – вроджена
недостатність тирозинази



Рис. 7.13. Зовнішній
вигляд злоякісної меланоми



АГАТ – L-аргінін:гліцин-амідиотрансфераза, МТ – гуанідиноацетатметилтрансфераза

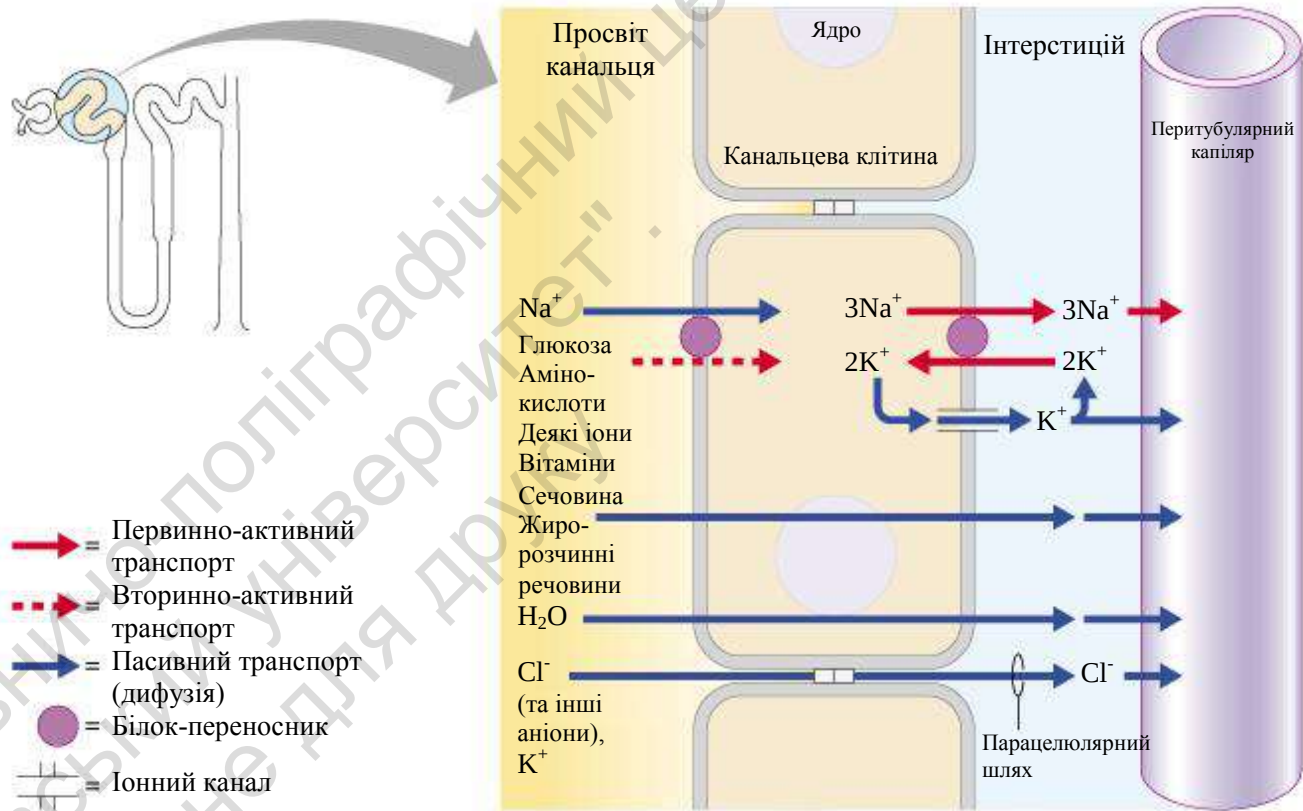


Рис. 7.23. Принцип вторинно-активного транспорту сполук, у тому числі, і амінокислот, у проксимальних звивистих каналцях нефрону

B₂

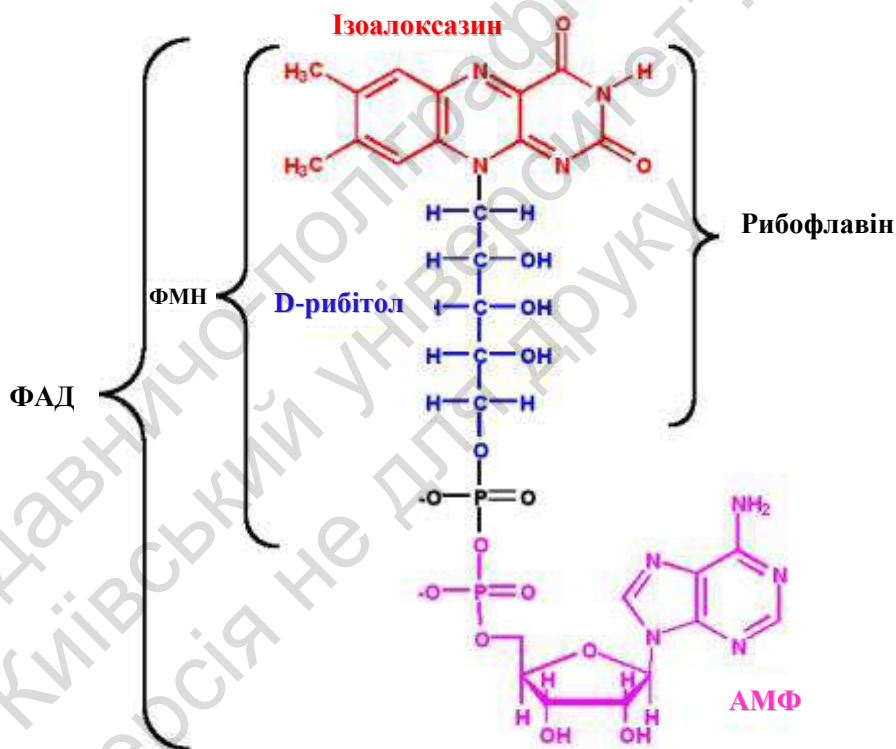
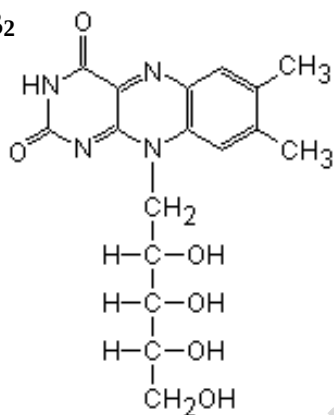


Рис. 8.14. Хімічна структура молекули вітаміну B₂ та його коферментних форм

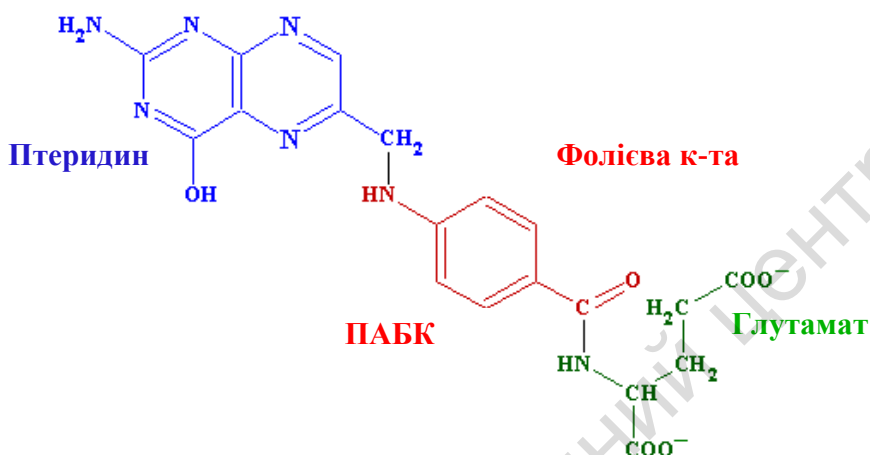


Рис. 8.15. Хімічна структура молекули фолієвої кислоти

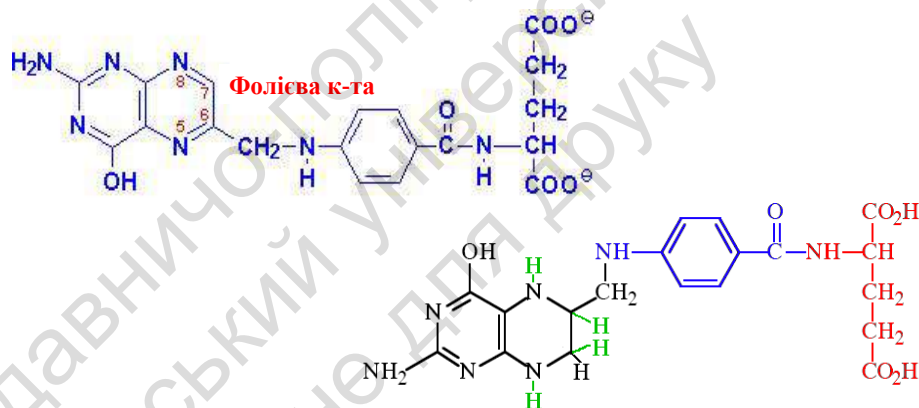


Рис. 8.16. Порівняння структури молекули фолієвої кислоти та її коферментної форми – ТГФК

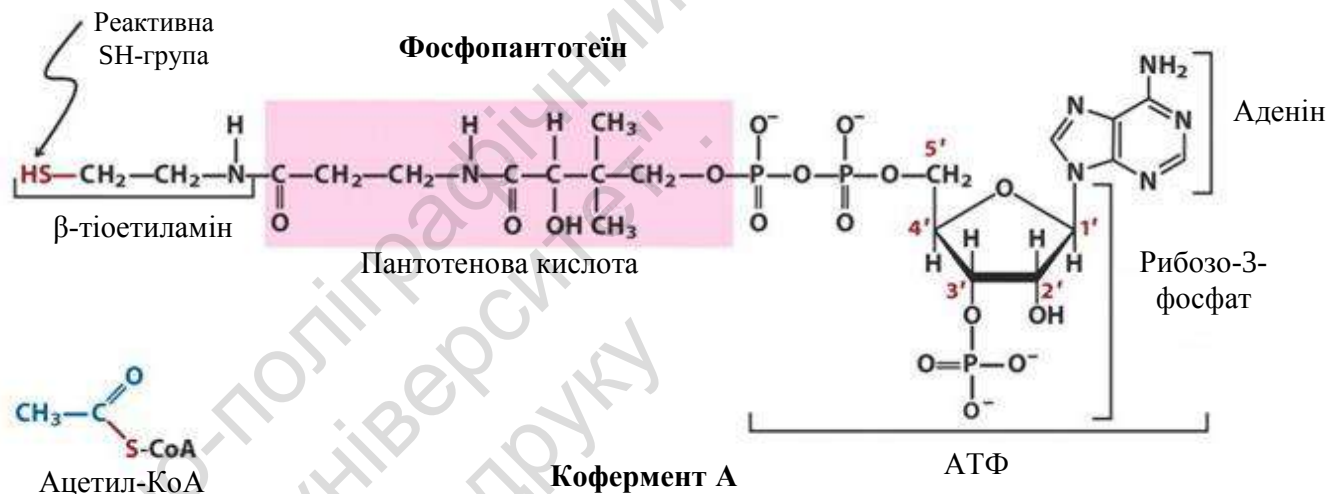
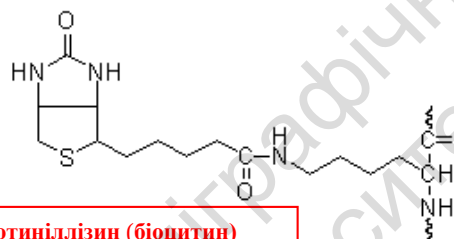


Рис. 8.21. Хімічна структура коферментів, які є похідними пантотенової кислоти

Біотин
NH – реакційна група



ϵ -N-біотиніллізин (біотин)

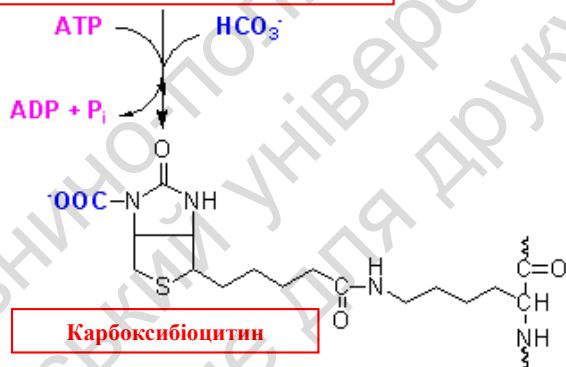


Рис. 8.33. Хімічна структура біоцитину і карбоксибіоцитину

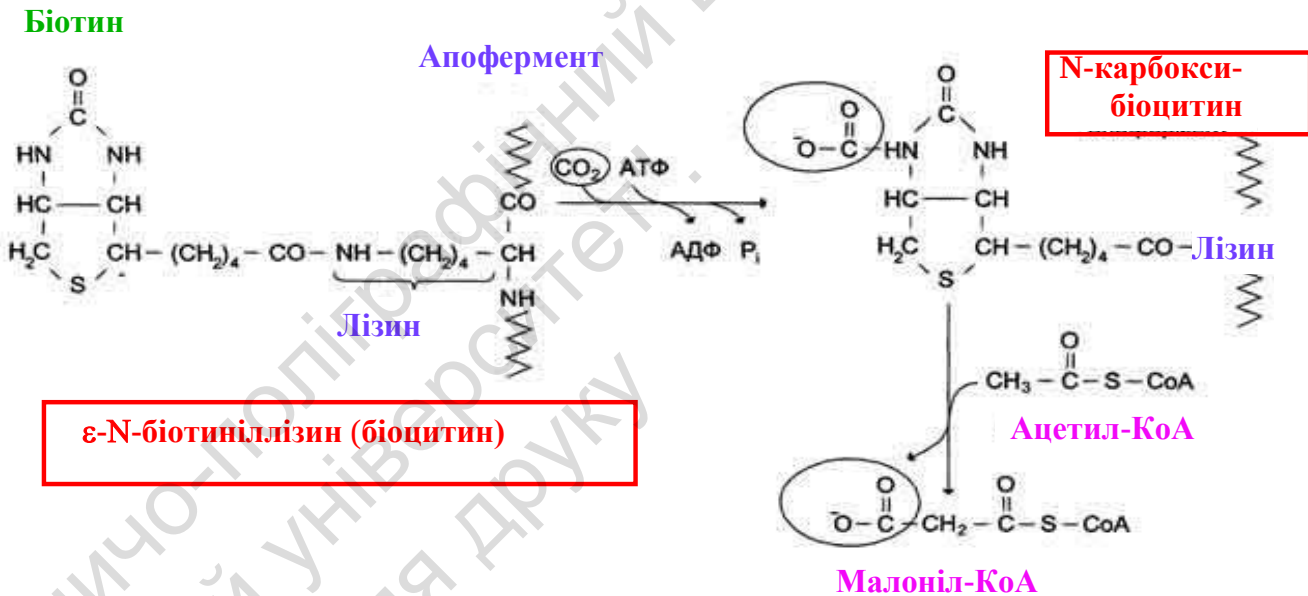


Рис. 8.34. Ацетил-КоА-карбоксилазна реакція

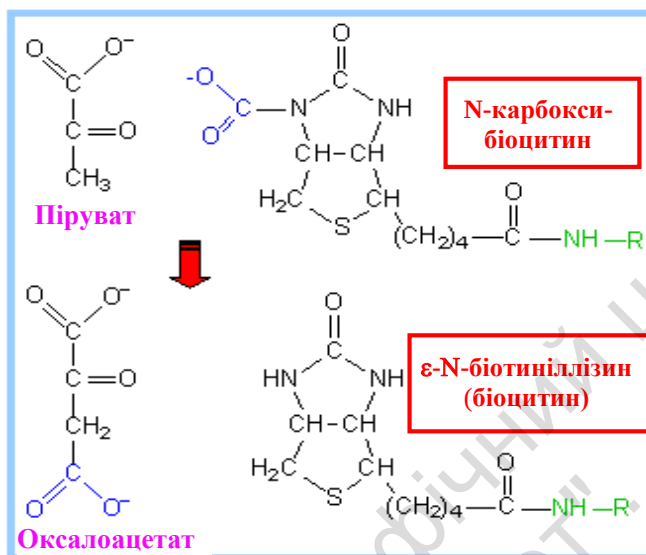


Рис. 8.35. Піруваткарбоксилазна реакція

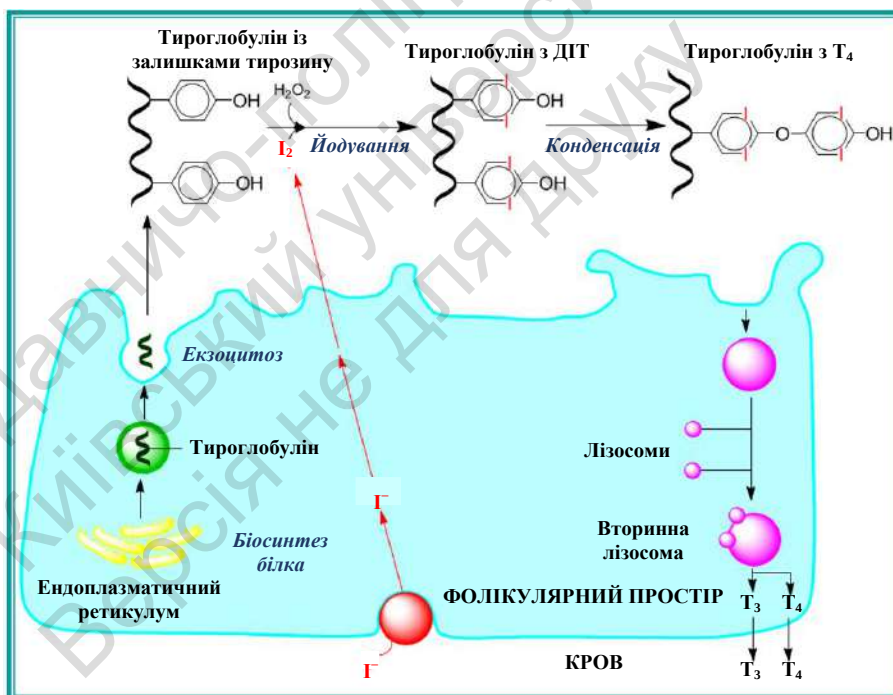


Рис. 9.18. Схема утворення тиреоїдних гормонів

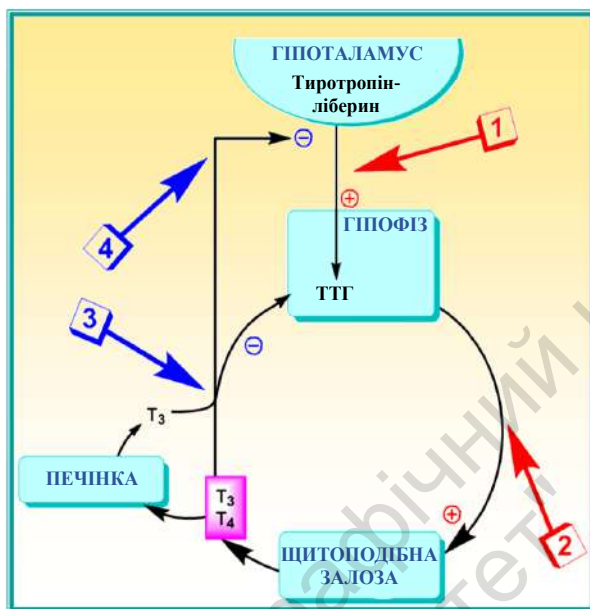
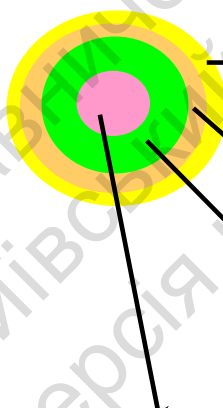


Рис. 9.20. Принцип регуляції синтезу і секреції тиреоїдних гормонів: тиреоїберин стимулює вивільнення тиреотропного гормону (ТТГ) (1), а ТТГ, у свою чергу, стимулює синтез і секрецію йодтиронінів (2). Утворені йодтироніни пригнічують синтез і секрецію ТТГ та тиреоїберину (3, 4)

Надниркові залози



Кора надниркових залоз:

Клубочкова зона

Мінералокортикоїди (альдостерон, дезоксикортикостерон) – регуляція гомеостазу Na^+ , K^+ і води
Проміжна група– кортикостерон

Пучкова зона

Глюкокортикоїди (кортизол) - гомеостаз глюкози, ін. орг. сполук

Сітчаста зона

Статеві стероїди (андрогени)

Мозкова частина надниркових залоз:

катехоламіни - адреналін, норадреналін, дофамін

Рис. 9.29. Локалізація місць секреції гормонів надниркових залоз

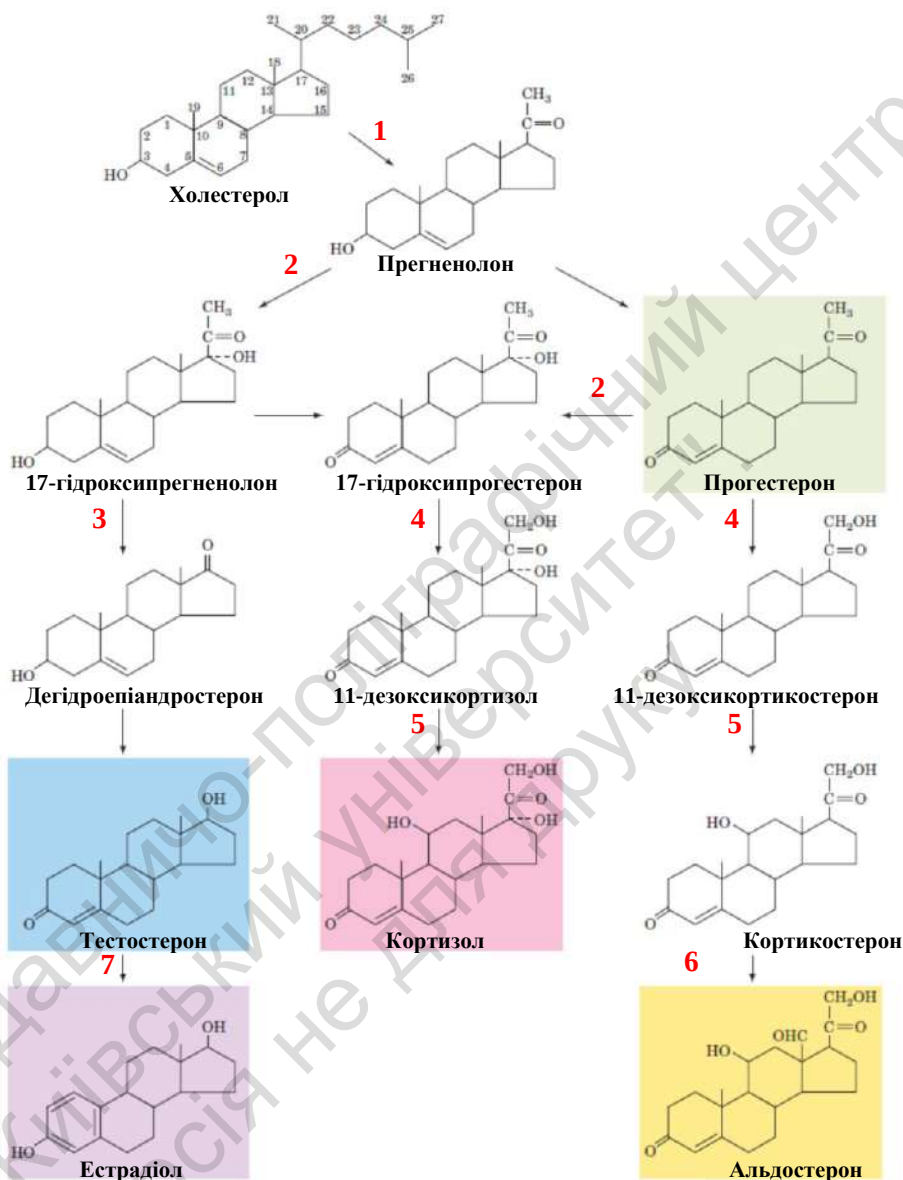


Рис. 9.31. Схема синтезу альдостерону і кортизолу: 1 – десмолаза, 2 – 17-гідроксилаза, 3 – 17, 20-ліаза, 4 – 21-гідроксилаза, 5 – 11-гідроксилаза, 6 – 18-гідроксилаза, 7 – ароматаза

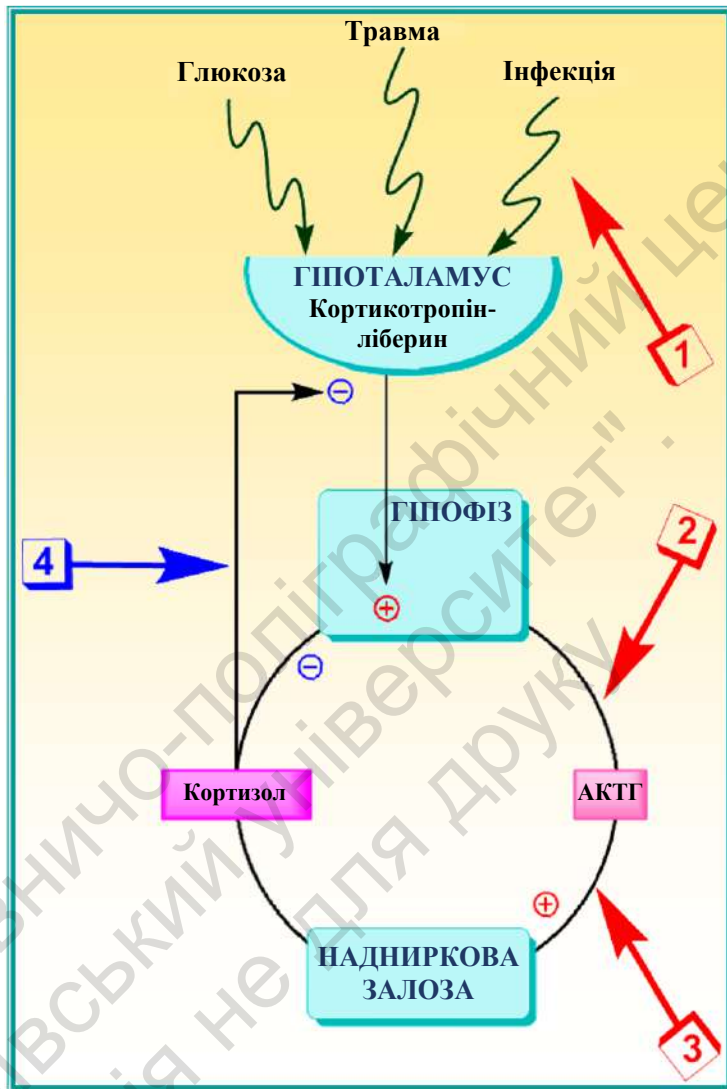


Рис. 9.32. Принцип регуляції синтезу та секреції кортикостероїдів: стимуляція синтезу кортикотропін-ліберину (1); кортикотропін-ліберин стимулює синтез і секрецію АКТГ (2); утворений АКТГ стимулює синтез і секрецію кортизолу (3); кортизол гальмує секрецію АКТГ і кортикотропін-ліберину (4)

Симптоми хвороби та синдрому Кушинга



Рис. 9.36. Характерні симптоми синдрому Кушинга

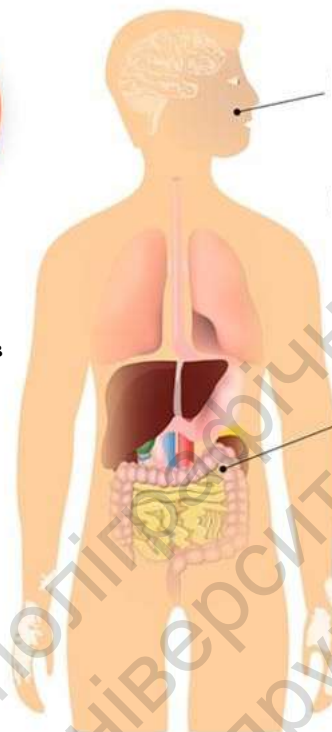
Хвороба Аддісона



Надниркова залоза
не синтезує
достатню кількість
стероїдних гормонів

Надниркова криза:

- лихоманка
- непритомність
- судоми
- гіпоглікемія
- гіпонатріємія
- сильна блювота і діарея



Шкіра
гіперпігментація

Низький
кров'яний тиск
Слабкість
Втрата ваги

Шлунково-
кишковий тракт
нудота
діарея
блювота
біль у животі
запор

Шкіра
Вітиліго

Рис. 9.37. Характерні симптоми хвороби Аддісона



Рис. 9.38. Бронзовий діабет як симптом хвороби Аддісона: акумуляція АКТГ стимулює функції меланоцитів (наслідок – бронзовий колір шкіри)

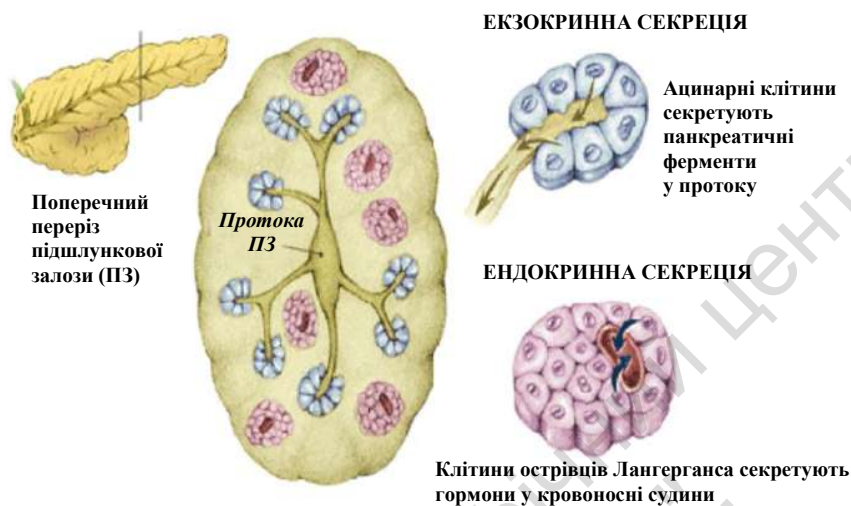


Рис. 9.42. Схематична будова підшлункової залози

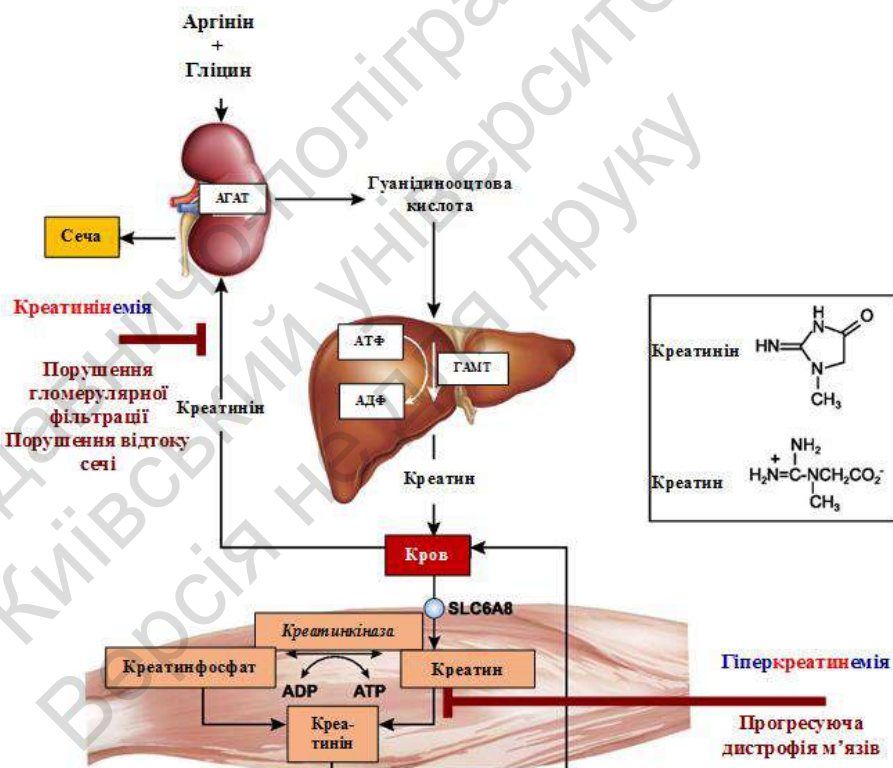


Рис. 10.1. Схема метаболізму креатину, креатинфосфату і креатиніну

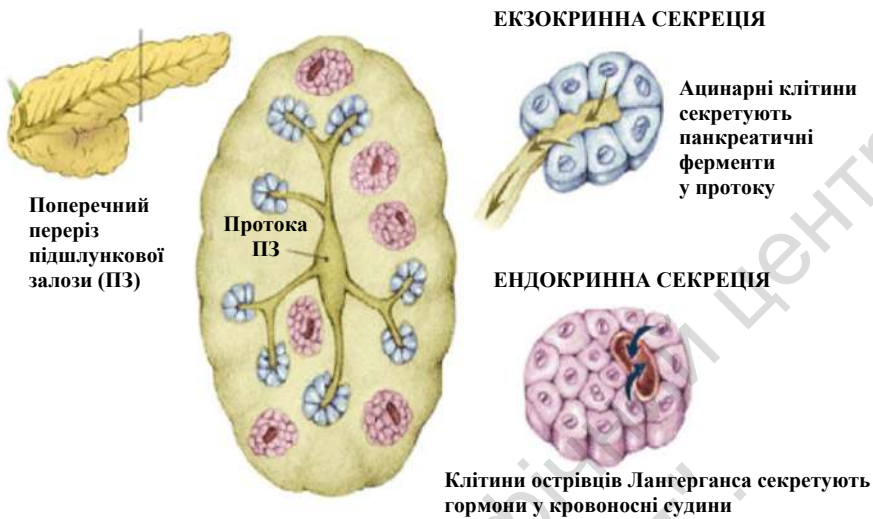


Рис. 10.4. Схематична структура підшлункової залози

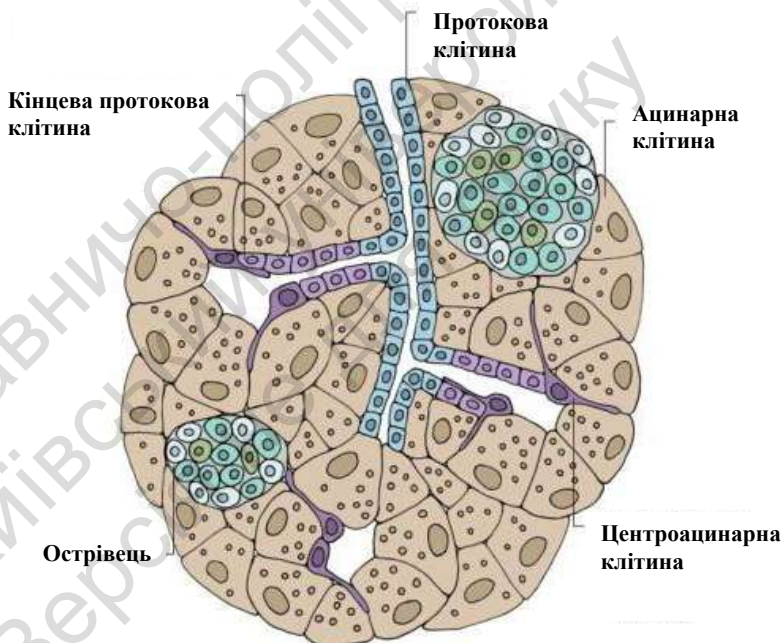


Рис. 10.6. Частина підшлункової залози дорослої людини, що містить ацинарні клітини (коричневі), центроацинарні клітини (темно-фіолетові), кінцеві протокові клітини (світло-фіолетові), протокові клітини (сині) та острівці

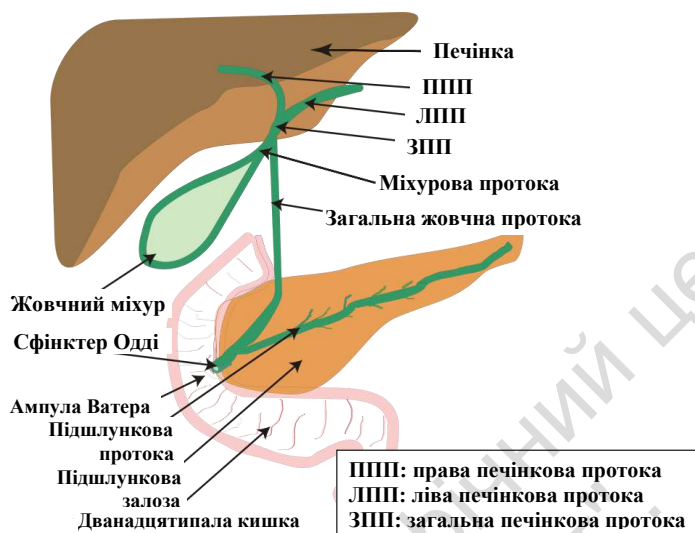


Рис. 10.7. Схема локалізації ампули Ватера – місця аспірації секрету підшлункової залози при використанні прямих зондових методів

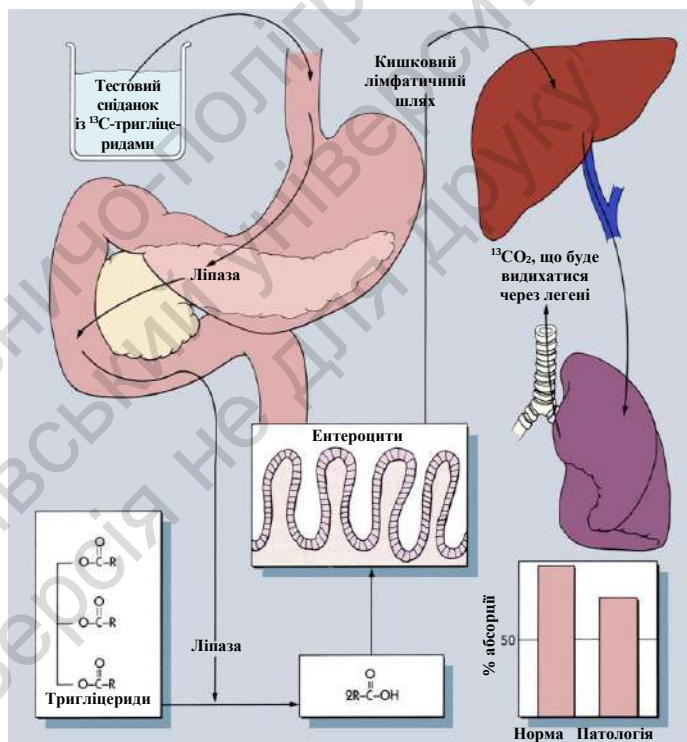


Рис. 10.8. Схема проведення ^{13}C -тригліцеридного тесту

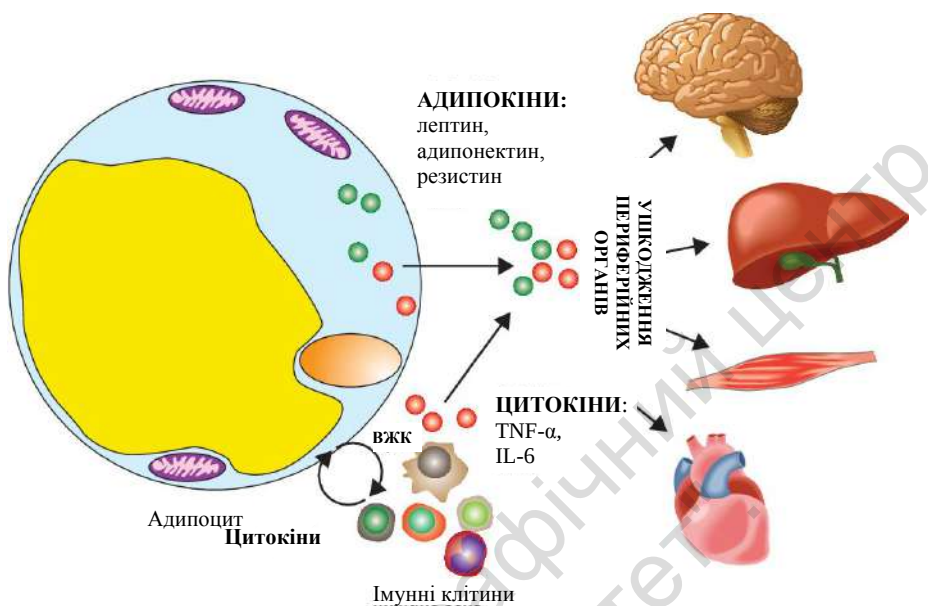


Рис. 10.10. Схема розвитку ушкоджувальних впливів ожиріння на організм

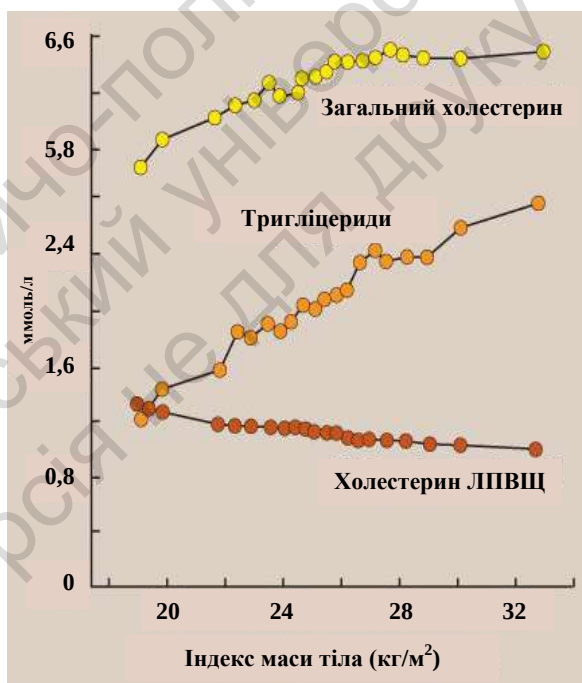


Рис. 10.18. Дисліпідемія як компонент метаболічного синдрому



Рис. 10.19. Механізми розвитку інсулінової резистентності в органах і тканинах



Рис. 10.20. Наслідки нестачі інсуліну у клітинах при інсуліновій резистентності

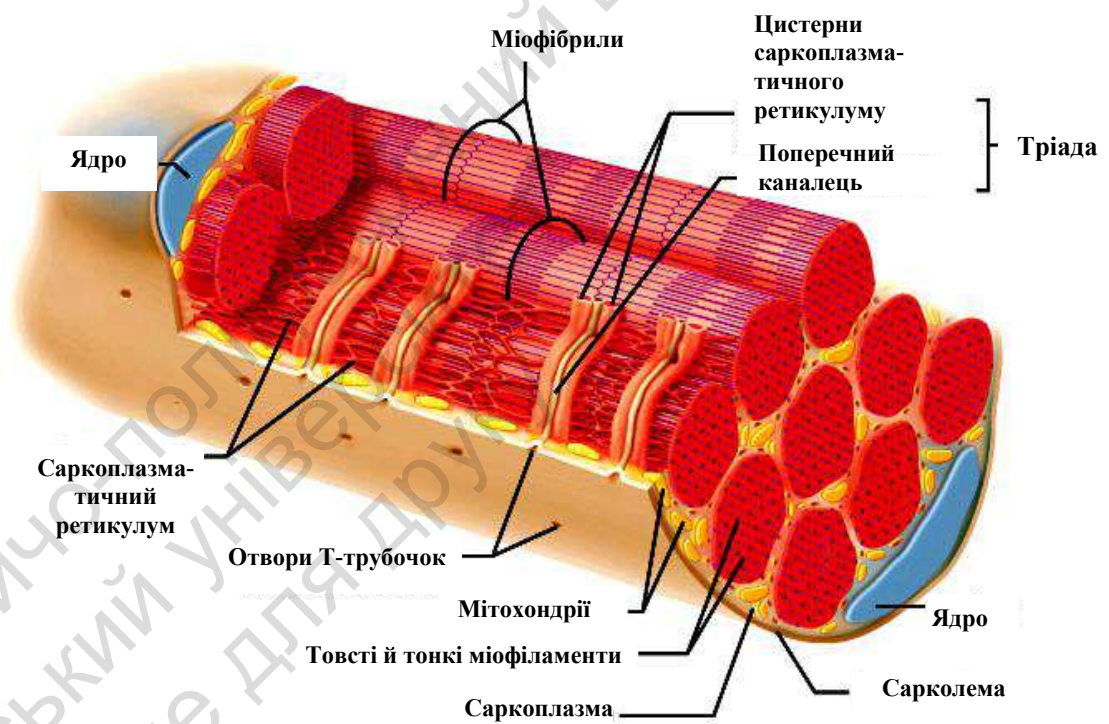


Рис. 10.21. Схематична будова м'язового волокна – клітини скелетних м'язів

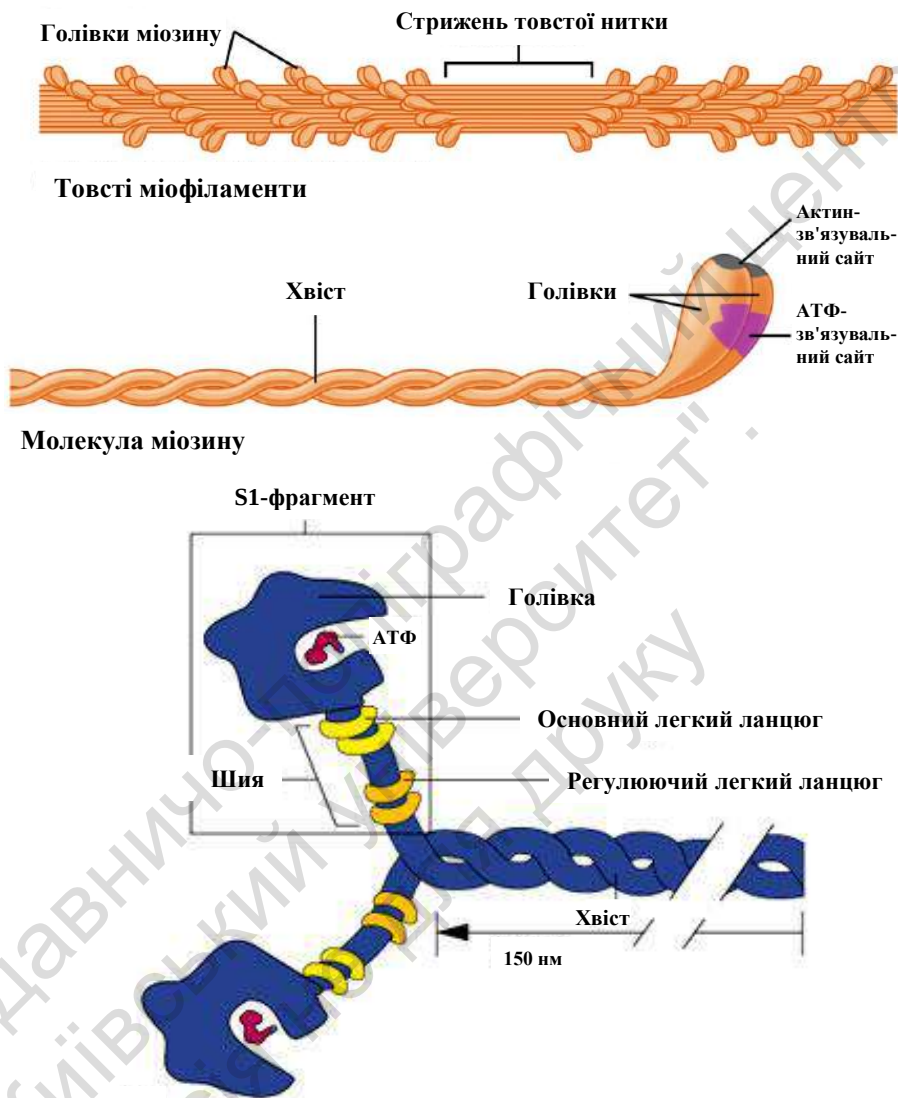


Рис. 10.22. Схематична будова міозину – головного білка товстих міофіламентів

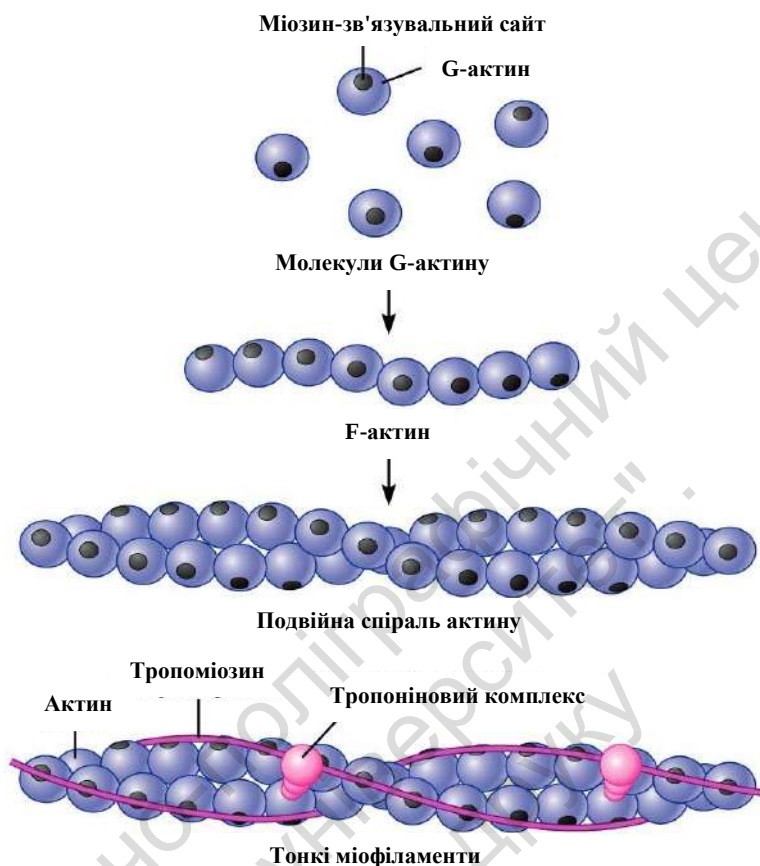


Рис. 10.23. Схематична будова G-актину і F-актину, а також розташування тропоміозину та тропоніну в тонких міофіламентах

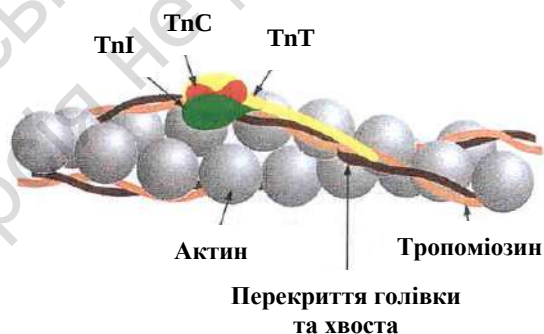


Рис. 10.24. Схематична будова білка тропоніну

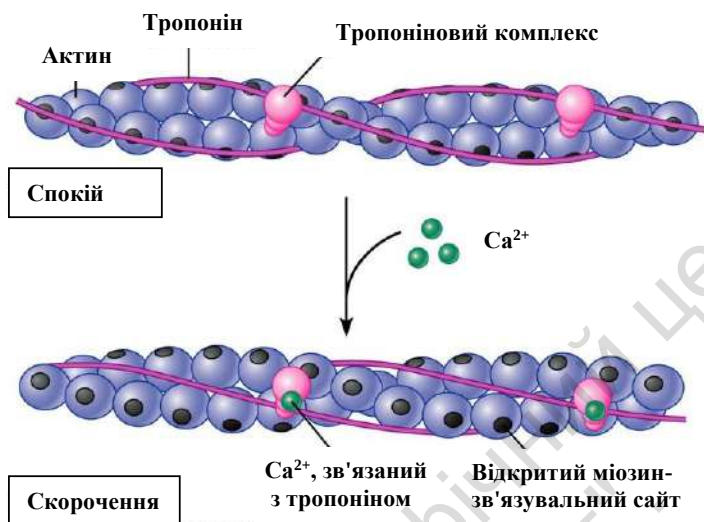


Рис. 10.25. Схема Ca^{2+} -залежного функціонування тропоніну та тропоміозину

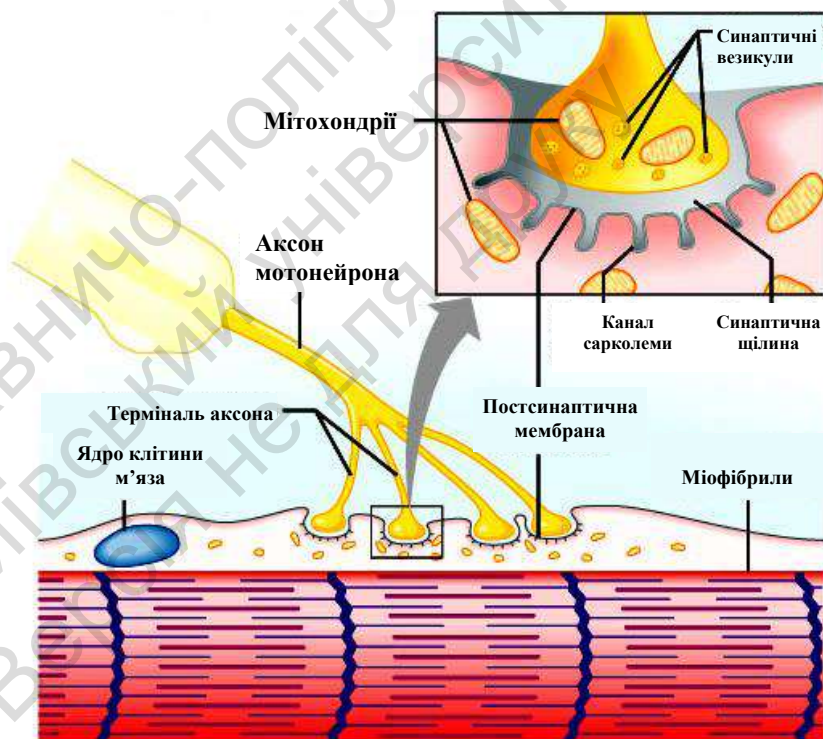


Рис. 10.26. Схема будови нейром'язового синапсу

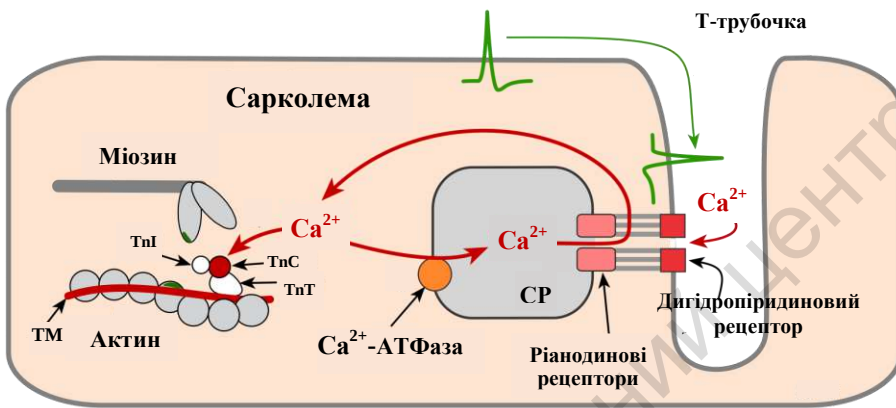


Рис. 10.27. Механізм зростання рівнів Ca^{2+} у саркоплазмі та роль кальцію у скороченні скелетного м'язу

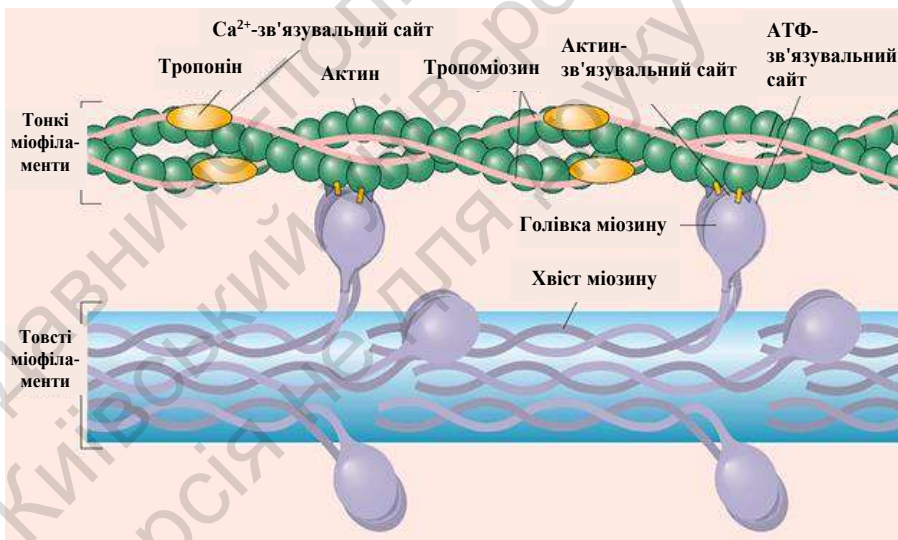


Рис. 10.28. Схема формування поперечних містків між актином і міозином під час скорочення м'язу

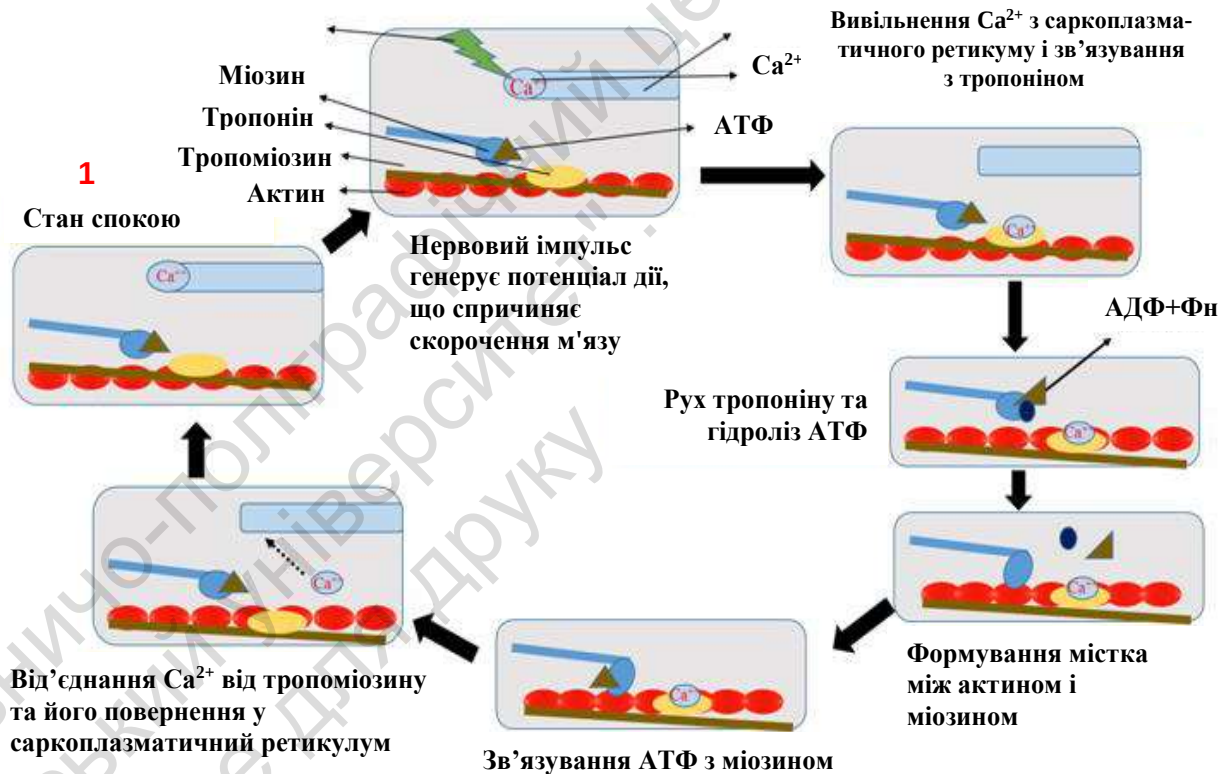


Рис. 10.29. Етапи скорочення скелетного м'язу

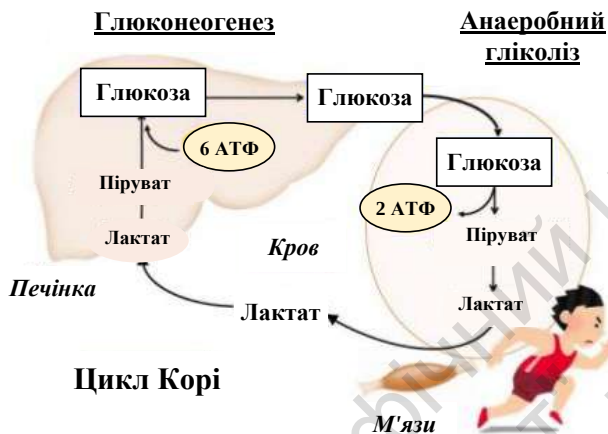


Рис. 10.32. Схема циклу Корі

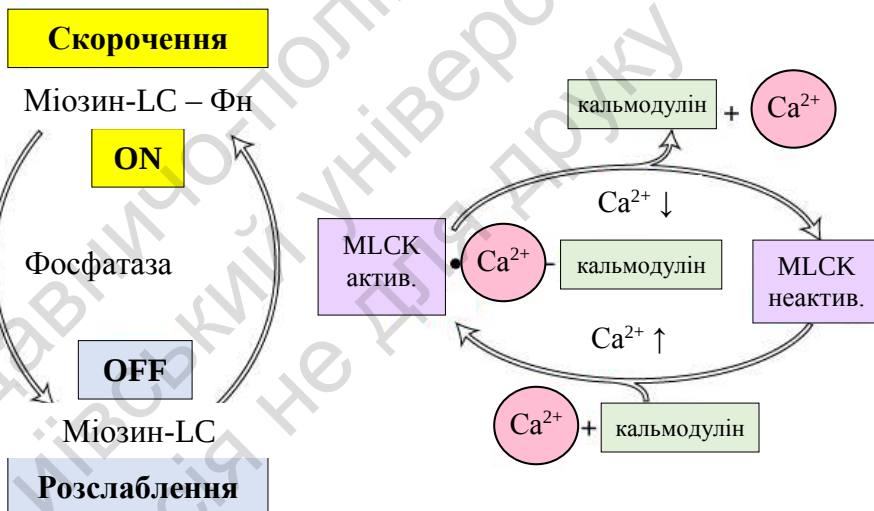


Рис. 10.33. Схема механізму регуляції скорочення і розслаблення гладеньких м'язів

Типи сполучної тканини

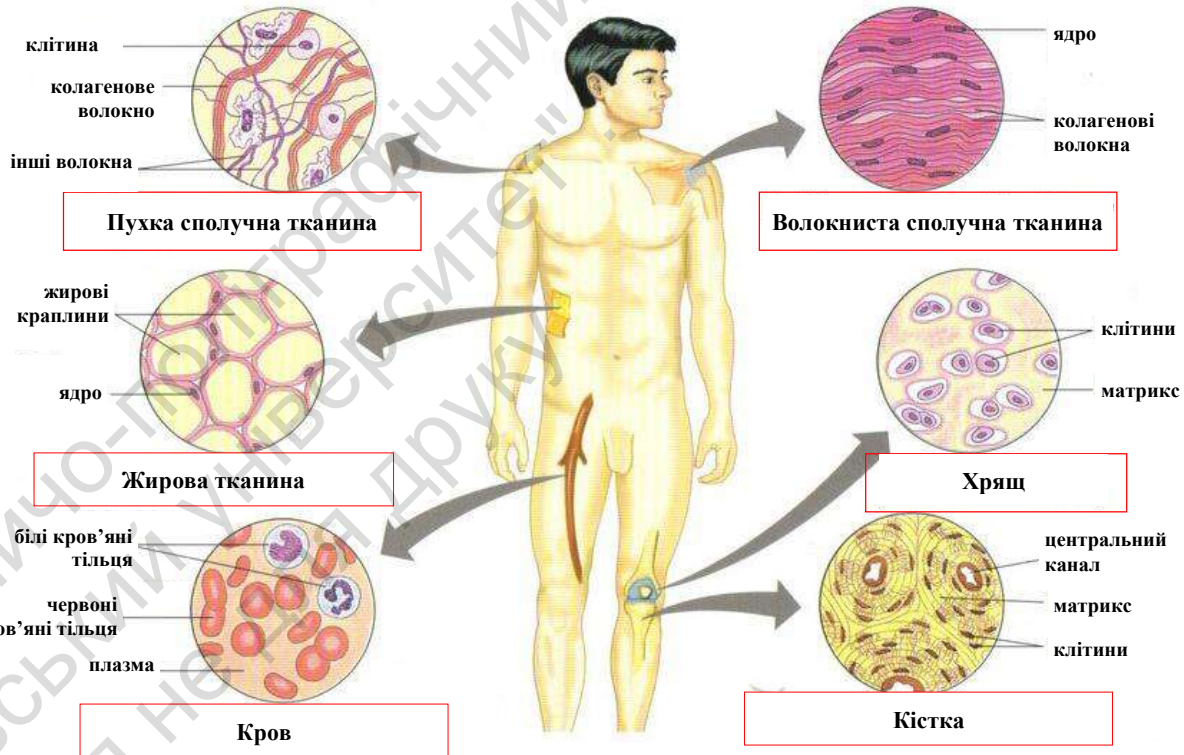


Рис. 10.34. Типи сполучної тканини

Рівні організації колагену:

- послідовність амінокислот
- альфа-ланцюг
- **потрійна спіраль (тропоколаген)**
- **колагенові фібрили**
- **колагенові волокна**

Амінокислоти

~ 1 нм

Тропоколаген

~ 300 нм

Фібрили

~ 1 μ м

Волокна

~ 10 μ м

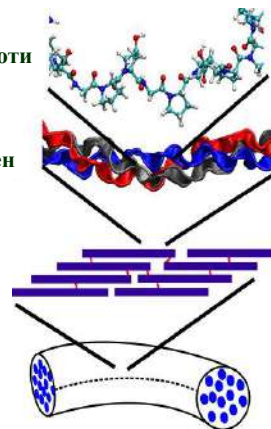


Рис. 10.36. Рівні організації колагену

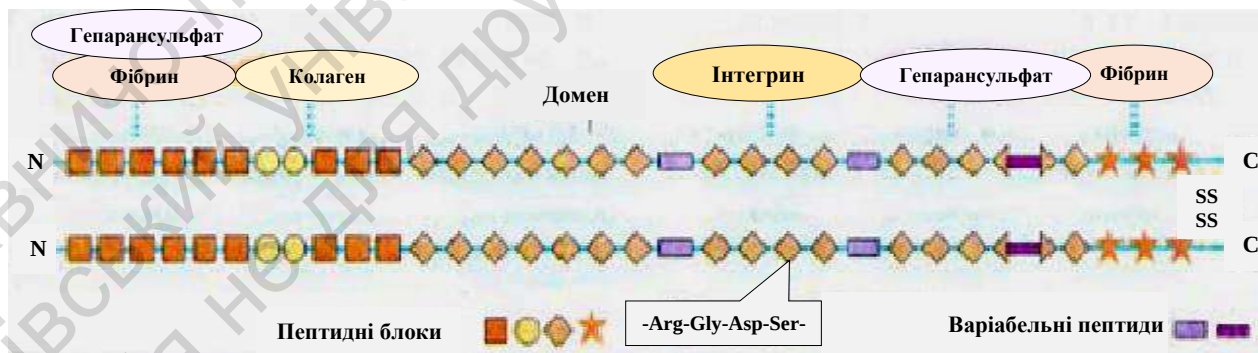


Рис. 10.40. Схематична структура фібронектину

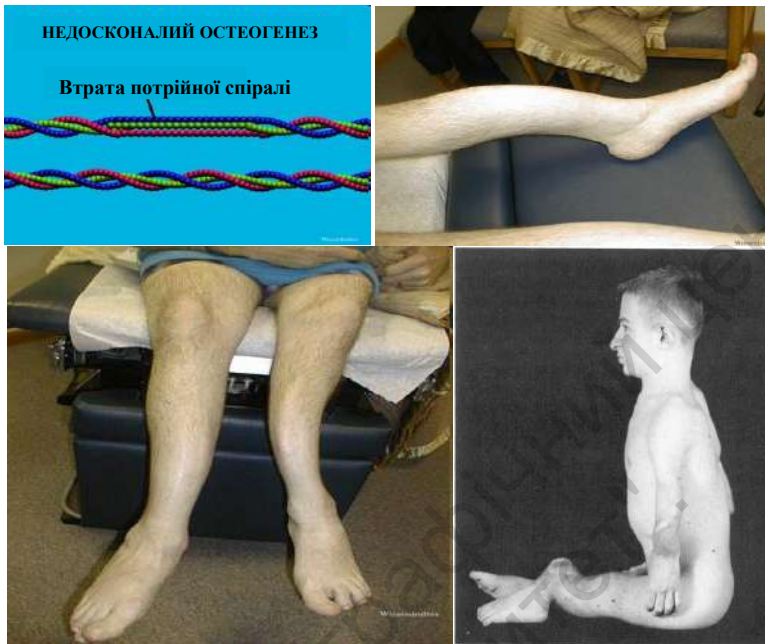


Рис. 10.43. Типові симптоми недосконалого остеогенезу



Рис. 10.44. Типові симптоми скорбуту

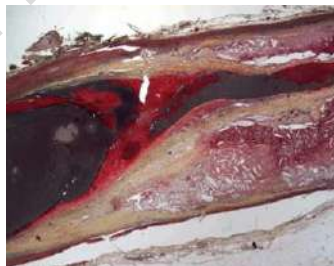


Рис. 10.45. Тромбоз артерії

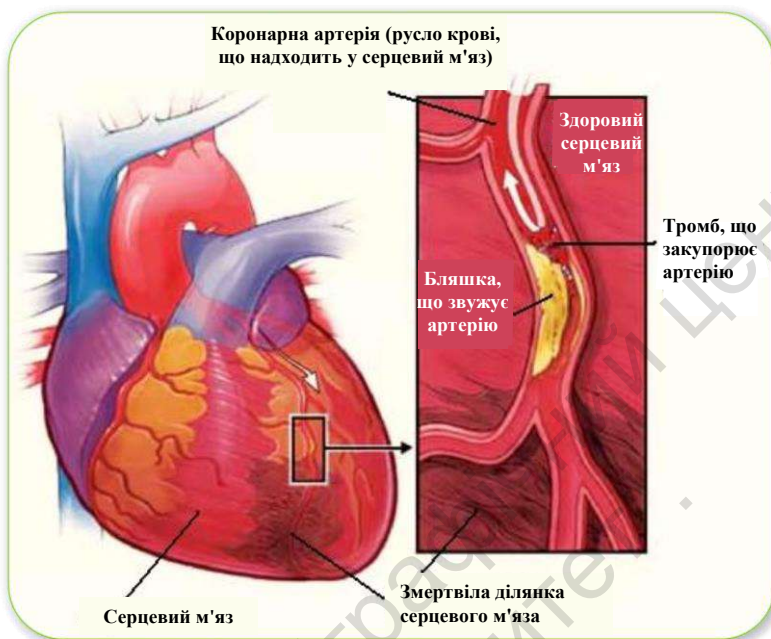
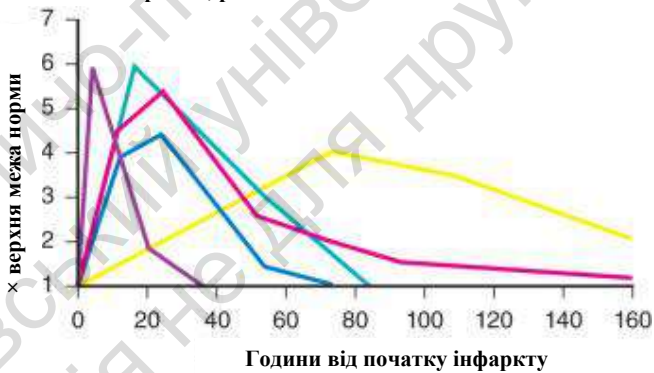


Рис. 10.46. Некроз серцевого м'язу як наслідок тромбозу артерії

Підвищення рівнів, рази



Години від початку інфаркту



Рис. 10.48. Часові криві підвищення рівнів сироваткових маркерів при гострому інфаркті міокарда

Теломера: функції і синтез

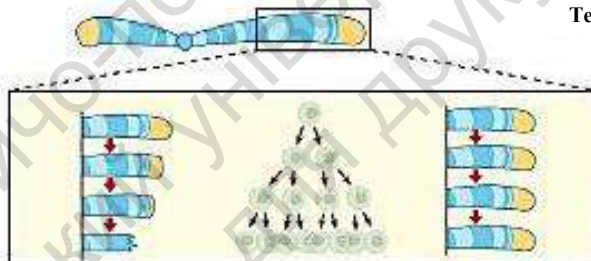
А. Таємниця теломери

Теломери захищають хромосоми від пошкоджень



Б. Синтез теломер

ДНК теломер створюється за допомогою ферменту теломерази



Якщо теломераза не добудовує теломер, хромосома буде вкорочуватись при кожному поділі доти, поки теломера не зруйнується і хромосома не деградуватиме

**Теломераза підтримує постійну довжину
теломер. Саме тому хромосома копіюється
цілком, не вкорочуючись**

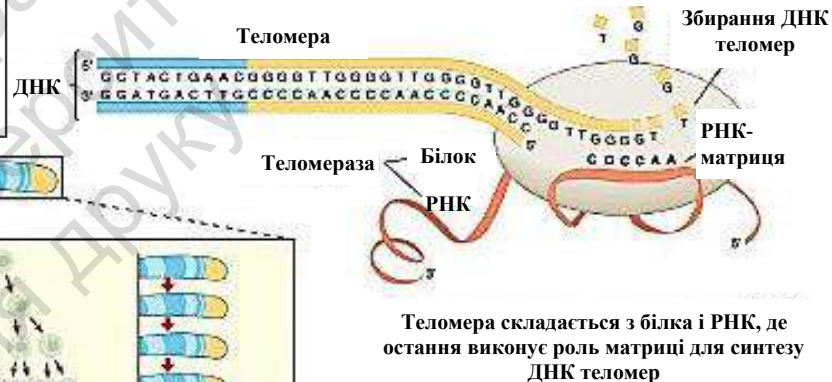
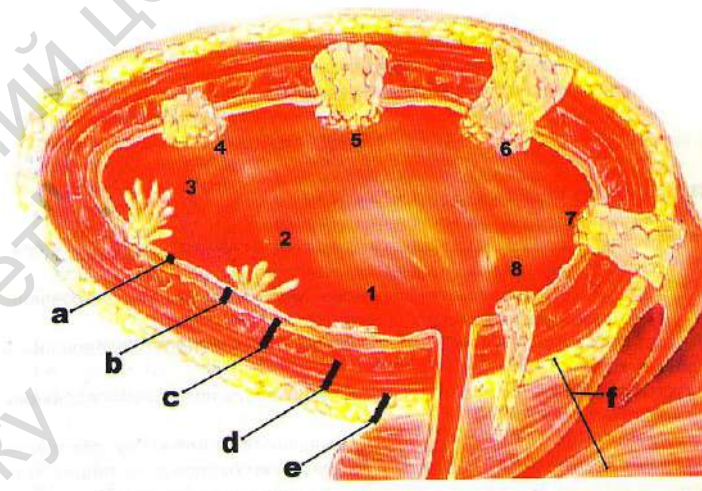
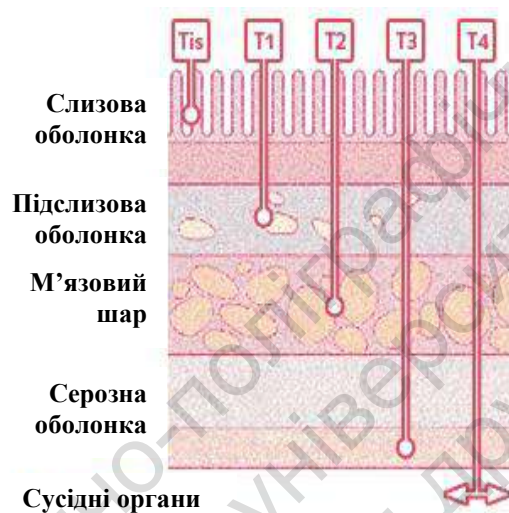


Рис. 10.49. Схематичне зображення теломер і принципу дії теломерази



1 – Tis; 2 – Ta; 3 – T1; 4 – T2a; 5 – T2b; 6 – T3; 7 – T4a; 8 – T4b;
 a – слизова оболонка; b – підслизова оболонка; c – поверхневий
 м'язовий шар; d – глибокий м'язовий шар; e – паравезикальна
 клітковина; f – екстравезикальні структури

Рис. 10.52. Стадії раку сечового міхура (символ Т)

Розділ 6

ОБМІН ЛІПІДІВ ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ

До ліпідів належать жироподібні сполуки біологічного походження різноманітної структури, які нерозчинні у воді і розчинні в неполярних органічних розчинниках. Деякі з них є структурними компонентами біологічних мембран, що залучаються до регуляції їхньої проникності та беруть участь у створенні міжклітинних контактів. Інші ж можуть використовуватися як резервний енергетичний матеріал або бути попередниками ряду біологічно активних речовин.

Класифікація ліпідів передбачає їхній поділ на прості та складні. До **простих ліпідів** належать **тригліцериди** (правильніше – *триацилгліцероли*, однак цей термін не настільки поширений у клінічній медицині), що складаються із гліцерину (гліцеролу), етерифікованого трьома залишками таких довголанцюгових (вищих) жирних кислот, як стеаринова (18 атомів вуглецю) або пальмітинова (16 атомів вуглецю), а також **воски** (похідні вищих жирних кислот і вищих спиртів) та **стероїди** – ліпіди, що містять циклопентанпергідрофенантренове ядро.

Тригліцериди, представлені твердими сполуками (жирами) або рідкими (оліями), наявні у харчових продуктах, а також можуть синтезуватися в печінці і жировій тканині, забезпечуючи організм запасною енергією, що може бути мобілізована в разі необхідності, наприклад, при голодуванні.

Холестерин також є важливим елементом мембранної структури, попередником стероїдних гормонів і жовчних кислот. Холестерин наявний у харчових продуктах і може утворюватися багатьма тканинами, включаючи печінку, причому механізм його синтезу перебуває під суворим метаболічним контролем. Холестерин виводиться із жовчю або в незміненому вигляді, або у вигляді продуктів його метаболізму – *жовчних кислот*.

Складні ліпіди містять додаткові компоненти, представлені в молекулах **фосфоліпідів** – залишком фосфорної кислоти, у молекулах **гліколіпідів** – гексозами, гексозамінами і сіаловими кислотами, а в молекулах **ліпопротеїнів** – білками апопротеїнами. Зокрема, гліцерофосфоліпіди є сполуками, подібними до тригліцеридів, з тією різницею, що один із залишків жирних кислот заміщений фосфорицьованою азотвмісною сполукою (фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин) чи фосфоінозитолом (фосфатидилінозитол). Плазмалогени та кардіоліпіни також належать до гліцерофосфоліпідів, але мають складнішу будову. Гліцерофосфоліпіди містять як насичені, так і ненасичені жирні кислоти. Хоча більша частина жирних

кислот організму людини насичені, деякі ненасичені жирні кислоти (зокрема, лінолева, ліноленова, арахідонова) відіграють важливу роль як попередники в утворенні *ейкозаноїдів* (простагландини, тромбосани, лейкотрієни) і при етерифікації холестерину.

Ще однією групою ліпідів організму людини є сфінголіпіди, молекула яких замість гліцеролу містить інший спирт – сфінгозин. Залежно від наявності в їхньому складі фосфату або вуглеводного компонента виділяють **сфінгофосфо-** та **сфінгогліколіпіди**. Головним представником першої групи ліпідів є *сфінгомієлін*, а до сфінголіпідів належать *цереброзиди, сульфатиди, глобозиди, гангліозиди*. Усі ці сполуки є похідними *цераміду* (структури, утвореної сфінгозином і залишком жирної кислоти), до якого, відповідно, приєднується моносахарид, олігосахарид або ж складний комплекс олігосахариду, сіалових цукрів та аміноцукрів. Сфінголіпіди наявні у плазматичних мембранах клітин, а також є важливими компонентами нервових волокон.

До **похідних ліпідів** належать **жирні кислоти, похідні холестерину** – *стероїдні гормони, жовчні кислоти, вітамін D3, похідні поліненасиченої арахідонової кислоти (ейкозаноїди)* – *простагландини, тромбосани та лейкотрієни*, а також **ізопреноїди** (у т. ч., *жиророзчинні вітаміни* – А, К, Е, а також *терпени*).

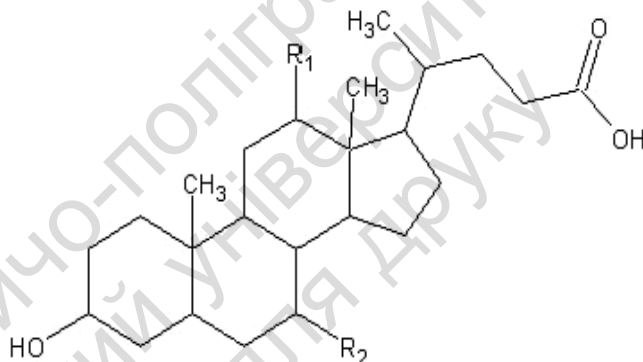
Збільшення концентрації в плазмі крові ліпідів, особливо холестерину, зазвичай пов'язують із розвитком атеросклерозу – процесу, відповідального за виникнення більшості серцево-судинних захворювань (ураження коронарних і мозкових судин, периферійного судинного русла). У багатьох розвинених країнах вони є головною причиною смерті: приблизно четверта частина всіх померлих (жінки більше, ніж чоловіки) гинуть від ішемічної хвороби серця (ІХС). Багато із цих людей молодше 60 років. Доведено, що ефективне лікування гіперхолестеринемії та усунення інших факторів ризику знижують смертність від серцево-судинних захворювань. Іншими поширеними патологічними станами, пов'язаними з порушенням ліпідного обміну, є ожиріння, жирова інфільтрація та жирова дистрофія печінки, а також жовчнокам'яна хвороба.

6.1. Травлення ліпідів у шлунково-кишковому тракті та його порушення

У ротовій порожнині ферменти, здатні впливати на ліпіди, відсутні. У шлунку ліпаза наявна, але оптимальний рН для її функціонування становить 5,5, і тому вона активна лише в немовлят. Таким чином, у дорослої людини травлення ліпідів розпочинається у дванадцятипалій кишці.

Важливим етапом, що передує безпосередньому гідролізу молекул триглицеридів є **емульгація жирів** – процес, що потребує жовчі, а саме, її компонентів – *жовчних кислот*. Первинні жовчні кислоти – холева і хенодезоксихолева – синтезуються гепатоцитами; вторинні – літохолева, дезоксихолева, урсодехоксихолева – синтезуються в кишечнику під впливом ферментів мікрофлори. Це стероїдні сполуки, похідні холестерину, що мають амфифільні властивості (стероїдне ядро і CH_3 -групи гідрофобні, тоді як OH і COOH -групи гідрофільні) (рис. 6.1). На поверхні розділу фаз жир:вода гідрофобна частина молекул жовчних кислот занурюється у жир, а гідрофільна – у водну фазу, що сприяє розпаданню жирових крапель на дрібніші міцели.

Панкреатичні ліпази – *триацилгліцеролліпаза*, *діацилгліцеролліпаза*, *моноацилгліцеролліпаза* – далі адсорбуються на поверхні міцел, де і відбувається гідроліз молекул жиру. У результаті їхньої дії утворюється суміш 2-моноацилгліцеролів, вільних жирних кислот та їхніх солей і гліцеролу, які можуть реабсорбуватися в кишечнику і надходити в його клітини – ентероцити.



Холева кислота	$\text{R}_1 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{OH}$
Хенодезоксихолева кислота	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OH}$
Дезоксихолева кислота	$\text{R}_1 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{H}$
Літохолева кислота	$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{H}$

Урсодезоксихолева кислота – епімер хенодезоксихолевої кислоти (відрізняється від положення OH -групи біля 7-го атома вуглецю)

Рис. 6.1. Структура молекул жовчних кислот

Гліцерол всмоктується у вільному стані. Жиророзчинні продукти розпаду нейтральних жирів реабсорбуються у вигляді *холеїнових комплексів* – міцел, до складу яких входять:

- жовчні кислоти;
- жирні кислоти;
- 2-моноацилгліцероли;
- невеликий вміст холестерину.

Холеїнові комплекси поглинаються ентероцитами шляхом піноцитозу, а в клітинах розпадаються. Вивільнені при цьому жовчні кислоти потрапляють у кров, а з нею – до печінки, де беруть участь в утворенні жовчі (**кишково-печінкова, або ентерогепатична циркуляція жовчних кислот**).

Гідроліз фосфоліпідів потребує наявності в кишечнику інших ферментів – фосфоліпаз. **Фосфоліпаза A2** активується трипсином, потребує наявності жовчних кислот та іонів Ca^{2+} і відщеплює залишок жирної кислоти в другому положенні з утворенням лізофосфоліпиду. **Фосфоліпаза A1** відщеплює ацильний радикал у першому положенні, **фосфоліпаза C** відщеплює фосфорильовану азотвмісну сполуку, тоді як **фосфоліпаза D** відщеплює залишок фосфорної кислоти від залишку азотвмісної сполуки (рис. 6.2). У результаті утворюються вільні жирні кислоти, азотвмісна сполука, фосфорна кислота і гліцерол, які вільно всмоктуються в кишечнику (окрім вищих жирних кислот, які надходять у складі холеїнових комплексів).

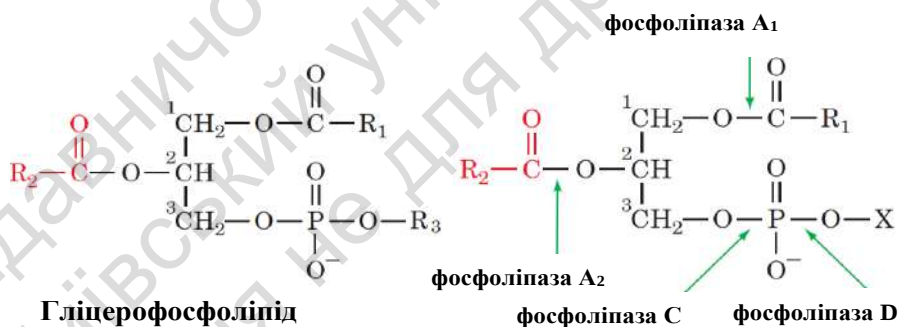


Рис. 6.2. Специфічність дії фосфоліпази

Вищі жирні кислоти і 2-моноацилгліцероли в ентероцитах використовуються для синтезу специфічних для організму людини жирів і гліцерофосфоліпідів. Процес **ресинтезу жирів у стінці кишечника** потребує ферментів **ацилтрансфераз**. Ресинтезовані в ентероцитах нейтральні жири і гліцерофосфоліпідів з'єднуються зі специфічним білком – **апопротеїном В** –

і утворюють **хіломікрони** (це клас ліпопротеїнів, які містять 2 % білка, 7 % фосфоліпідів, 6 % холестерину і його ефірів та 85 % триацилгліцеридів; про ліпопротеїни див. розд. 3).

Хіломікрони з ентероцитів потрапляють до лімфатичних судин кишкових ворсинок, а звідти – у кров і з нею надходять до жирової тканини, печінки, серця, легенів та в інші органи. На поверхні ендотелію капілярів цих тканин є фермент **ліпопротеїнліпаза**, що розщеплює триацилгліцериди хіломікронів, при цьому утворені жирні кислоти використовуються клітинами, а залишки хіломікронів поглинаються печінкою і там розпадаються (рис. 6.3).

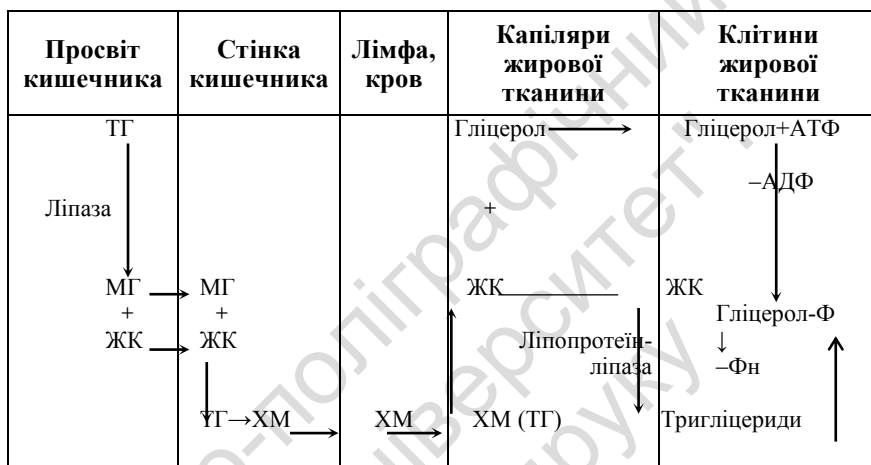


Рис. 6.3. Схема розпаду і ресинтезу жирів під час їхнього травлення

Порушення процесів травлення і всмоктування ліпідів може бути наслідком:

- **патологічних процесів у підшлунковій залозі** (хронічний панкреатит, спадкова гіпоплазія залози, муковісцидоз), що супроводжуються *дефіцитом* (спадковим або набутим) *панкреатичних ліпаз* – **панкреатогенна стеаторея**; ознака – високий вміст у калі тригліцеридів з одночасним зменшенням вмісту жирних кислот (отже, зростає вміст нерозщеплених жирів);
- **патологічних станів печінки**, для яких характерний *холестаз і дефіцит жовчі в кишечнику* (природжена атрезія жовчних шляхів, механічні жовтяниці, гепатити, цирози) – **гепатогенна стеаторея**; ознаки – ахолічний стул із високим вмістом мил, особливо кальцієвих;
- **зниження метаболічної активності слизової оболонки кишечника**, де локалізовані ферменти ресинтезу тригліцеридів (напр., при цeliacії, резекції великої ділянки кишечника) – **ентерогенна стеаторея**; ознака – зростання вмісту в калі жирних кислот, зсув рН калу в кислий бік.

Лабораторний контроль перетравлення і всмоктування ліпідів передбачає визначення загального вмісту ліпідів у калі (норма 5 г/добу), концентрації жирних кислот у калі (норма 20 ммоль/добу), кількості стеркобіліну в калі (показник, що відображає нормальне надходження жовчі, норма – 0,2–0,6 г/добу), а також вмісту в калі альбуміну.

6.2. Жирова тканина як депо нейтрального жиру

6.2.1. Загальна характеристика жирової тканини

Основне місце локалізації резервних тригліцеридів в організмі людини – **адипоцити** жирової тканини (*ліпоцити*), значна частина цитоплазми яких зайнята гігантською сферичною ліпідною краплею. У значно меншій кількості тригліцериди наявні в клітинах інших органів, зокрема у гепатоцитах печінки, де вони перебувають у вигляді жирових краплин у цитоплазмі.

Жирова тканина, до 65 % маси якої припадає на нейтральні жири, є високоспеціалізованою тканиною, що акумулює значні кількості метаболічного палива. Маса жирової тканини у дорослої людини середньої ваги дорівнює в середньому 10 кг. Жирова тканина також є важливим ендокринним органом, що продукує гормоноподібні сполуки, які регулюють метаболізм, – *адипокіни*, такі як адипонектин, лептин, резистин тощо. Першим відкритим адипокіном був лептин (1994 р). За функціями жирову тканину поділяють на білу й буру.

Біла жирова тканина є формою запасання енергії. У здорових людей (без ожиріння) її вміст становить близько 20 % маси тіла у чоловіків і 25 % у жінок. Клітини білої жирової тканини містять одну велику жирову краплину, мають рецептори до інсуліну, статевих гормонів, норадреналіну, глюкагону й глюкокортикоїдів.

Бура жирова тканина відіграє велику роль у терморегуляції і особливо виражена у новонароджених. У дорослих вона наявна також, але її роль незначна. Клітини бурої жирової тканини містять численні невеликі жирові клітини та набагато більшу кількість мітохондрій, які надають тканині бурого кольору. Також містить більше кровоносних капілярів, ніж біла жирова тканина, які доставляють клітинам кисень, поживні речовини та розподіляють генероване тепло по всьому тілу.

У людини жирова тканина може розміщуватися:

- під шкірою (**підшкірний жир**);
- серед внутрішніх органів (**вісцеральний, або абдомінантний, жир**);
- у кістковому мозку (**жовтий кістковий мозок**);
- у м'язах (**жир м'язової системи**);
- у молочній залозі.

Вісцеральний (абдомінантний) жир розташований у черевній порожнині між органами (шлунком, печінкою, кишечником, нирками тощо). Надлишок вісцерального жиру відомий як центральне ожиріння, "жир живота", за якого живіт надмірно збільшується. Для оцінювання об'єму вісцерального жиру використовують нові показники, зокрема *Body Volume Index* (BVI). Надлишок вісцерального жиру може супроводжуватися розвитком діабету другого типу, інсулінорезистентністю, запальними захворюваннями та деякими серцево-судинними захворюваннями. Захворювання, пов'язані з ожирінням, зазвичай об'єднують під назвою "метаболічний синдром" (див. розд. 10).

Підшкірний жир виявлений у гіподермі – ділянці, що розташована одразу під шкірою. Його кількість не корелює з розвитком хвороб, що асоціюються з ожирінням (серцевими хворобами, раком, інсультом); підшкірний жир, навпаки, може мати протективні функції. Маса вісцерального жиру корелює з розвитком інсулінорезистентності, тоді як кількість загального або підшкірного жиру – ні. Адипоцити вісцерального жиру більш ліполітично активні, ніж клітини підшкірного жиру, а отже, можуть бути причетними до підвищення плазмових рівнів вільних жирних кислот.

Оскільки підшкірна жирова тканина менш функціонально активна, ніж вісцеральна, то вона більш придатна для запасання енергії на короткі чи тривалі терміни. Тому це депо важливе для акумуляції тригліцеридів у період надлишкового поглинання енергії та постачання вільних жирних кислот для окиснення в період голодування чи фізичного напруження.

6.2.2. Ліполіз у жировій тканині

Ферментативний гідроліз (*ліполіз*) тригліцеридів у адипоцитах та інших клітинах, де накопичуються жири, є *резервним джерелом енергії*. Процес розщеплення тригліцеридів із вивільненням жирних кислот, які виходять у кров, отримав назву **мобілізації жирних кислот із жирової тканини**. Внутрішньоклітинний ліполіз тригліцеридів (ТГ) здійснюється в декілька стадій; їхніми продуктами є діацилгліцероли (ДГ), моноацилгліцероли (МГ), гліцерол та вільні жирні кислоти (рис. 6.4).

Вільні жирні кислоти надалі підлягають окисненню в клітинах печінки, міокарда, скелетної та гладенької мускулатури. У плазмі крові гідрофобні жирні кислоти транспортуються у зв'язаній з альбуміном формі. Ліполіз каталізується *триацилгліцерол-*, *діацилгліцерол-* та *моноацилгліцеролліпазою*. Активність двох останніх ферментів (Е2 та Е3 на рис. 6.4) у декілька десятків разів перевищує активність першого ферменту (Е1) – *триацилгліцеролліпази* (ТГ-ліпази), який є регуляторним ферментом, оскільки його активність регулюється адреналіном, глюкагоном, інсуліном, соматотропіном.

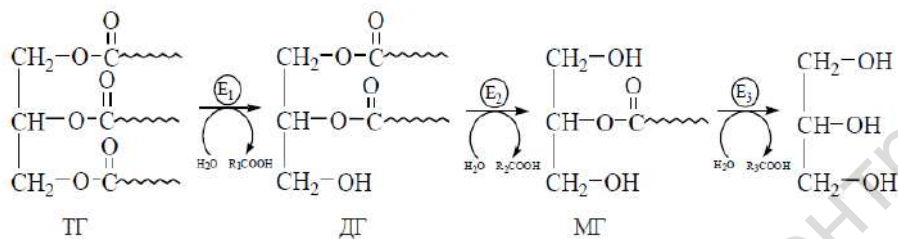


Рис. 6.4. Схема ліполізу в жировій тканині

Фосфорильована форма ТГ-ліпази є каталітично активною, дефосфорильована – неактивною. Фосфорильовання ТГ-ліпази здійснюється під дією *цАМФ-залежної протеїнкінази А*, яка активується внаслідок стимуляції *адреналіном* або *глюкагоном* *аденілатциклази*. Дефосфорильовання каталітично активної ТГ-ліпази *фосфатазою* призводить до утворення неактивної молекулярної форми ферменту.

6.2.3. Регуляція ліполізу в жировій тканині

Катехоламіни **адреналін** та **норадреналін** активують ТГ-ліпазу адипоцитів і ліполіз за рахунок стимуляції аденілатциклазного сигнального каскаду й утворення *цАМФ* за *фізіологічних* (фізичне напруження, дія холоду) і *психологічних* (страх, тривога) *стресів*, які супроводжуються вивільненням з мозкового шару надниркових залоз *адреналіну*, а також стимуляцією симпатичної нервової системи та вивільненням у синапсах нейронів *норадреналіну*. Адреналін і норадреналін взаємодіють із адренергічними рецепторами мембран адипоцитів.

Глюкагон стимулює ліполіз за механізмом, що подібний до дії катехоламінів. Дія глюкагону проявляється в умовах *зниження концентрації глюкози в крові* через зменшення її надходження з кишечника або посиленого використання в тканинах. У цілому метаболічні ефекти катехоламінів та глюкагону приводять до швидкої стимуляції глікогенолізу в печінці і м'язах та ліполізу в жировій тканині, що забезпечує підвищені енергетичні потреби організму за умов стресу або голодування.

Інсулін гальмує ліполіз і мобілізацію жирних кислот. Інгібуюча дія інсуліну пов'язана з активацією *фосфодіестерази* і, як наслідок – зі зменшенням *концентрації цАМФ*, а також з посиленням поглинання глюкози адипоцитами. У результаті відбувається активація в жировій тканині гліколізу і, відповідно, накопичення *гліколітичних метаболітів діоксіацетонфосфату та гліцеральдегід-3-фосфату*. Ці метаболіти є попередниками гліцерол-3-фосфату – похідної гліцеролу, що використовується при біосинтезі тригліцеридів. Тому стимульоване інсуліном

підвищене надходження в адипоцити глюкози перемикає метаболізм жирних кислот на використання їх у реакціях біосинтезу нейтральних жирів і зменшує їхню мобілізацію. При голодуванні та цукровому діабеті вміст інсуліну в крові знижений, що послаблює інсулінозалежне пригнічення ліполізу і сприяє мобілізації жирних кислот із адипоцитів.

Соматотропін стимулює ліполіз у жировій тканині за рахунок підвищення синтезу відповідних ферментних білків. Ліполіз у інших тканинах (м'язах, печінці) регулюється за подібними нейрогуморальними механізмами.

6.3. Внутрішньоклітинний обмін ліпідів та його порушення

6.3.1. Основні шляхи внутрішньоклітинного обміну жирних кислот, тригліцеридів і фосфоліпідів.

Ожиріння, жирова інфільтрація і жирова дистрофія печінки

Після того, як новоутворені хіломікрони з кров'ю надходять до тканин, капіляри яких містять ліпопротеїназу, вони підлягають модифікації, під час якої тригліцериди хіломікронів розщеплюються, і вивільнені при цьому жирні кислоти використовуються клітинами. Зокрема, у клітинах печінки вони можуть підлягати окисненню або включатися у структуру ендогенних тригліцеридів, фосфо- і гліколіпідів.

Окиснення довголанцюгових насичених жирних кислот із парною кількістю атомів вуглецю (напр., C16 – пальмітинова, C18 – стеаринова і т. д.) отримало назву β -окиснення. Цей процес відбувається в матриксі мітохондрій і полягає в тому, що від їхніх молекул поступово відщеплюються двовуглецеві фрагменти у вигляді ацетил-КоА.

На першому етапі β -окиснення жирна кислота, що міститься у цитоплазмі, має бути активована і перенесена із цитоплазми в мітохондрію, де будуть відбуватися всі інші стадії цього процесу. Внутрішня мітохондріальна мембрана непроникна для довголанцюгових жирних кислот, і тому для обходу цього бар'єра на внутрішній мітохондріальній мембрані існує спеціальна "човникова" транспортна система, що включає аміноспирт *карнітин*. У результаті таких чотирьох стадій, як:

- 1) дегідрування КоА-похідних жирних кислот (фермент ФАД-залежна ацил-КоА-дегідрогеназа);
- 2) гідратація ненасиченого КоА-ацилу (фермент еноіл-КоА-гідратаза);
- 3) дегідрування оксипохідного ацил-КоА НАД-залежним ферментом 3-оксиацил-КоА-дегідрогеназою;

4) тіолітичне розщеплення 3-кетואцил-КоА за участю ферменту β -кетואцил-КоА-тіолази;

утворюється молекула КоА-похідного жирної кислоти, укорочена на два атоми вуглецю.

Таким чином, у результаті одного циклу β -окиснення з молекули довголанцюгової жирної кислоти з парною кількістю атомів вуглецю вивільнюється одна молекула ацетил-КоА і, відповідно, вихідна молекула вкорочується на два атоми вуглецю. Тому для повного розщеплення до ацетил-КоА будь-якої молекули жирної кислоти з кількістю атомів карбону, що дорівнює n , необхідно $(n/2-1)$ циклів β -окиснення, при цьому утворюється $(n/2)$ молекул ацетил-КоА (рис. 6.5).

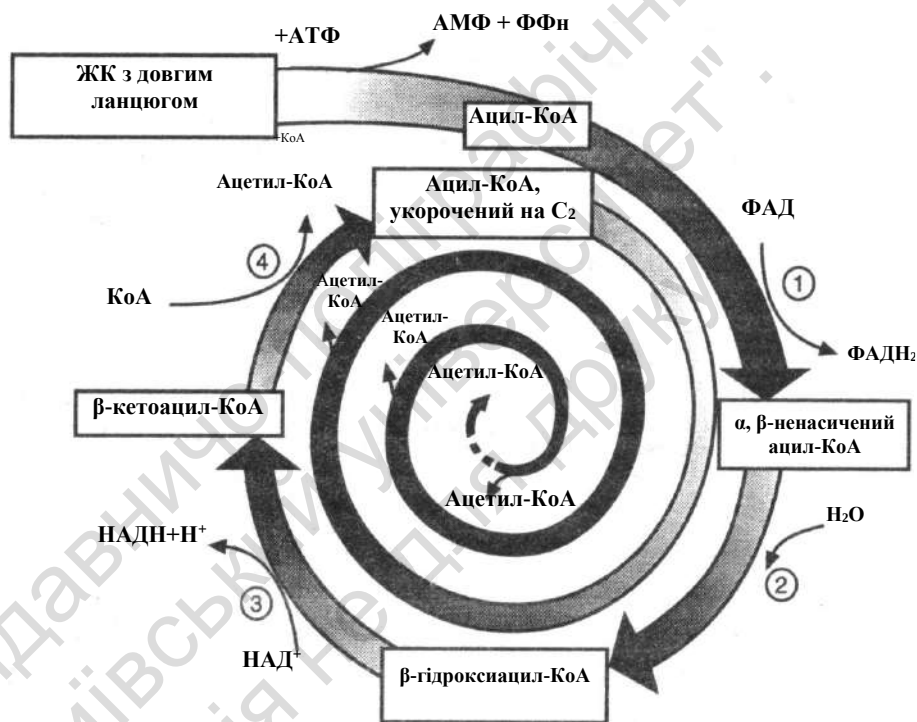


Рис. 6.5. Схема β -окиснення жирної кислоти (спіраль Лінена).

1 – ацил-КоА-дегідрогеназа; 2 – еноіл-КоА-гідратаза;
3 – β -гідроксиацил-КоА-дегідрогеназа; 4 – тіолаза

Окиснення ненасичених жирних кислот і жирних кислот із непарною кількістю атомів вуглецю відбувається за відмінними від цього механізмами.

Гліцерол, що вивільнюється при розщепленні тригліцеридів, також підлягає окисненню: спочатку він активується до гліцерол-3-фосфату (фермент гліцеролфосфокіназа), а останній далі окиснюється до гліцераальдегід-3-фосфату, який є проміжним продуктом гліколізу (фермент мітохондріальна α -гліцерофосфатдегідрогеназа).

Біосинтез вищих жирних кислот відбувається у цитоплазмі клітин; у мітохондріях і ЕПР здійснюється подовження вже синтезованих ланцюгів. Наприклад, пальмітинова кислота синтезується у цитоплазмі, а в мітохондріях з неї або із жирних кислот екзогенного походження (тих, що надійшли із кишечника) утворюються C18, C20 та C22-жирні кислоти. При цьому *реакції синтезу жирних кислот у мітохондріях* є по суті зворотними реакціями процесу β -окиснення жирних кислот. Водночас *цитоплазматичний (основний) синтез вищих жирних кислот* різко відрізняється від шляхів їхнього окиснення.

Основою для синтезу вищих жирних кислот у цитоплазмі клітини є ацетил-КоА, який надходить із мітохондрій. Основна жирна кислота, що утворюється при цьому, – пальмітинова. Основним джерелом ацетил-КоА є реакція окисного декарбокислювання пірувату в матриксі мітохондрій під дією піруватдегідрогеназного комплексу. Для перенесення ацетил-КоА із мітохондрій у цитозоль використовується специфічна човникова система.

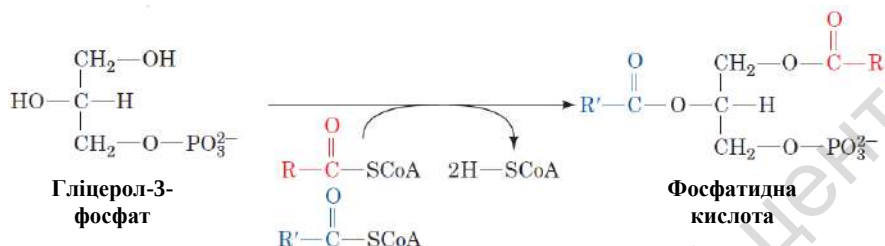
Головною структурою, що здійснює біосинтез вищих жирних кислот у цитозоль, є **синтетаза жирних кислот** – мультиферментний комплекс, що здійснює всі реакції синтезу ВЖК і містить 6 ферментів та **ацилпереносний білок (АПБ)**. АПБ, у свою чергу, у своїй структурі має *фосфопантотейновий залишок*, що є похідним пантотенової кислоти і, переносячи ацильні групи, виконує роль коферменту (аналогічно коферменту А).

У результаті одного циклу функціонування синтетази жирних кислот молекула попередника подовжується на два атоми карбону. Продуктом семи таких циклів стає радикал пальмітинової кислоти ($C = 16$), який відщеплюється від АПБ у результаті гідролітичної тіоестеразної (деацилазної) реакції.

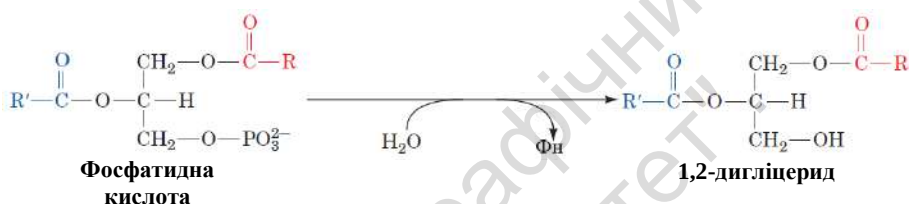
Синтез мононенасичених пальмітоолеїнової та олеїнової жирних кислот відбувається із пальмітинової та стеаринової кислот, відповідно, за участю ферментів десатураз. Подвійний зв'язок утворюється в ЕПР клітин печінки і жирової тканини за участю цитохрому b5, молекулярного кисню, НАДФН₂ і специфічної оксигенази. Поліненасичені жирні кислоти – лінолева та ліноленова – не синтезуються в організмі людини (есенціальні жирні кислоти), і тому мають надходити з їжею. Із лінолевої кислоти в організмі синтезується арахідонова кислота.

Для синтезу тригліцеридів, який може відбуватися в різних органах, необхідна наявність попередників – *активованих жирних кислот (ацил-КоА)* та *гліцерол-3-фосфату*, який утворюється шляхом відновлення продукту гліколізу діоксиацетонфосфату (у жировій тканині та м'язах) або з гліцеролу, який фосфорилується ферментом гліце-

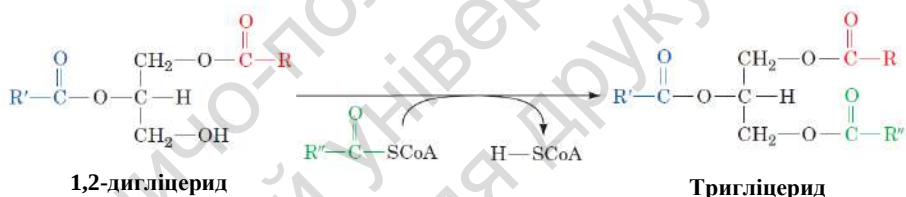
ролінгасою (у нирках та у стінці кишечника). Спочатку із гліцерол-3-фосфату утворюється фосфатидна кислота:



Гідроліз фосфатидної кислоти надалі утворює 1,2-дигліцерид:



Утворення тригліцериду відбувається шляхом ацилювання 1,2-дигліцериду третьою молекулою ацил-КоА (фермент *діацилгліцеролацилтрансфераза*):



Описаний процес синтезу фосфатидної кислоти з гліцеролу також є першим етапом біосинтезу гліцерофосфоліпідів. Другий етап – утворення 1,2-дигліцериду, також аналогічний останньому, а далі приєднується гідрофільна голівка, що містить аміноспирт (холін або етаноламін). При цьому в реакцію вступають активні форми аміноспиртів – комплекси холіну (або етаноламіну) із нуклеозидифосфатом ЦДФ. Альтернативним шляхом утворення фосфатидилхоліну є метилювання етаноламіну у складі фосфатидилетаноламіну за участю донора CH_3 групи S-аденозилметіоніну. Фосфатидилсерин генерується в реакції обміну гідрофільними радикалами при взємодії фосфатидилетаноламіну та серину, або ж із ЦДФ-дигліцериду – активної форми фосфатидної кислоти, при його взаємодії із серином.

Найпоширенішими порушеннями обміну нейтральних жирів і гліцерофосфоліпідів є ожиріння, жирова інфільтра-

ція та жирова дистрофія печінки. **Ожиріння** – патологія, пов'язана з підвищеним відкладанням нейтрального жиру в організмі (маса тіла перевищує оптимальну на 20 %). При цьому у жирових депо потужно накопичуються резервні тригліцериди. **Первинне ожиріння** зумовлене аліментарно-конститутивними чинниками, тоді як **вторинне ожиріння** є наслідком патологій. Ожиріння може бути *гіперцелюлярним* чи *гіпертрофічним*. У першому випадку в організмі у 2-3 рази зростає кількість адипоцитів, тоді як в окремій жировій клітині вміст жиру перебуває у межах норми. Цей тип ожиріння зазвичай має спадковий характер (успадкоковується збільшення популяції цих клітин, а отже, і вища загальна резервна місткість жирових депо). При гіпертрофічному ожирінні кількість адипоцитів у клітині не змінюється, але зростає вміст тригліцеридів у кожному окремому адипоциті.

В адипоцитах людей, хворих на ожиріння, відбуваються певні метаболічні зміни: збільшується спроможність жирових клітин утилізувати внутрішньоклітинну глюкозу, інтенсифікуються процеси синтезу вищих жирних кислот і тригліцеридів, на плазматичній мембрані знижується кількість рецепторів до інсуліну, унаслідок чого знижується чутливість адипоцитів до цього гормону, тобто розвивається інсулінорезистентність. Водночас зберігається чутливість адипоцитів до жиромобілізуючої дії катехоламінів. Деякі із цих метаболічних змін діагностично важливі (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Діагностично важливі зміни при ожирінні

- **Гіперліпемія** (точніше – гіперліпопротеїнемія); у крові зростає вміст ЛПДНЩ, ЛПНЩ, що сприяє ранньому розвитку атеросклерозу
- **Гіперінсулінемія** (компенсаторне явище через зниження чутливості адипоцитів до інсуліну), може спричинити **розвиток цукрового діабету**
- **Порушення толерантності до глюкози**
- **Зниження секреції катехоламінів**, що гальмує ліполіз в адипоцитах і сприяє подальшому накопиченню жиру в жирових депо
- **Розлади водно-сольового обміну** з порушенням функцій нирок

Серед різних методів, що застосовуються для лікування ожиріння, останнім часом перевагу надають *орлістату* (інші назви – Xenical, Roche, тетрагідроліпстатин) (рис. 6.6).

Орлістат лікує ожиріння шляхом інгібування абсорбції жирів (на 30 %), що знижує поглинання калорій, а також завдяки здатності інгібувати панкреатичну ліпазу. Водночас серед його побічних ефектів варто зазначити можливість розвитку діареї та погіршення реабсорбції жиророзчинних вітамінів.

Жирова інфільтрація печінки (жировий гепатоз, стеатоз) – це перенаповнення цитоплазми гепатоцитів тригліцеридами, які не підлягли розщепленню, окисненню і виведенню (їхня маса може становити понад 50 % об'єму клітини). В основі жирової інфільтрації печінки лежить порушення балансу між надходженням, синтезом і розпадом жирів, а також їх виведенням із клітин. Цей процес до певних меж оборотний. Спочатку жир у вигляді крапель нагромаджується в клітинах печінки, при подальшому переповненні жиром клітини руйнуються й утворюються жирові кісти. Тривала жирова інфільтрація сприяє розростанню сполучної фіброзної тканини навколо кіст – розвивається *жирова дистрофія печінки*.

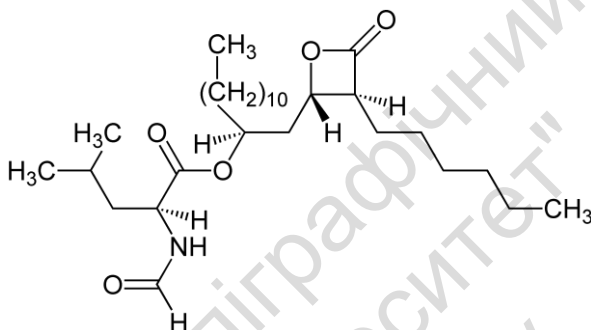


Рис. 6.6. Хімічна формула препарату Орлістат

Однією із поширених причин розвитку жирової інфільтрації печінки є недостатність в їжі білків та **ліпотропних сполук** (*холін, метіонін*). Це пояснюється тим, що для синтезу тригліцеридів, як і фосфоліпідів, у тому числі, фосфатидилхоліну, необхідні жирні кислоти і гліцерол. Водночас синтез фосфатидилхоліну додатково потребує наявності ще одного субстрату – фосфатидилхоліну. Тому за нестачі в організмі його попередника – холіну – наявні в достатній кількості жирні кислоти та гліцерол будуть використовуватися не для синтезу фосфоліпідів, а на утворення тригліцеридів і, як наслідок, їхній вміст у печінці буде зростати. Для лікування таких станів, як допоміжний компонент, використовується дієтотерапія, яка передбачає вживання великої кількості домашнього сиру, адже він багатий на білок казеїн, що, у свою чергу, містить велику кількість залишків метіоніну, який є попередником в ендогенному утворенні холіну. І навпаки, вживання антиліпотропних лікарських препаратів, при біотрансформації яких використовуються CH_3 -групи метіоніну (вітамін PP, препарати гуанідинового ряду), може призвести до виникнення такої патології.

Іншими причинами розвитку жирової інфільтрації печінки є надмірне надходження жирів з їжею або ж із жирових депо (останнє, зокрема, спостерігається при стресах, захворюваннях, які виснажують вміст гліко-

гену в печінці – хронічних інфекціях, цукровому діабеті, голодуванні, злоякісних новоутвореннях). Обидва стани викликають підвищення вмісту вільних жирних кислот (ВЖК) у плазмі крові, що призводить до підвищення поглинання та етерифікації ВЖК печінкою і, особливо за відсутності холіну (метіоніну), може стати причиною надмірного утворення тригліцеридів та їх нагромадження в клітинах печінки. **Зниження швидкості β -окиснення ВЖК у гепатоцитах** при нестачі карнітину, що переносить жирні кислоти через мітохондріальну мембрану, також може спровокувати акумуляцію нейтрального жиру в гепатоцитах.

До жирової інфільтрації печінки також може привести порушення утворення в печінці ліпопротеїнів (а саме, ЛПДНЩ), які в нормі видаляють тригліцериди. Причиною таких станів може стати зниження синтезу апобілков (при голодуванні, алкоголізмі, нестачі незамінних амінокислот) або зниження вмісту фосфоліпідів, а також безпосереднє порушення процесів формування ЛПДНЩ або їхньої екскреції.

Дія деяких гепатотоксичних речовин (алкоголь, галогенопохідні вуглеводів, іони важких металів тощо) також може спричинити розвиток цієї патології. Зокрема, CCl_4 і хлороформ прискорюють мобілізацію резервних жирів та знижують здатність гепатоцитів розщеплювати жирні кислоти, а іони Pb і As порушують синтез ліпопротеїнів, впливаючи на утворення фосфоліпідів та апобілков. Одним із різновидів цього стану є **неалкогольна жирова інфільтрація печінки** (*Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD*), факторами ризику якого можуть бути:

- цукровий діабет;
- нестача білків у раціоні;
- гіпертензія;
- ожиріння;
- аноксія;
- клітинні токсини.

Першою стадією NAFLD є **простий стеатоз**, для якого характерна наявність жиру в печінці за відсутності чи слідових явищ запалення та фіброзу. Наступною фазою захворювання є **неалкогольний стеатогепатит** (*Non-alcoholic steatohepatitis, NASH*), при якому в печінці наявний жир разом із запаленням та по-різному вираженим фіброзом. Це прогресуюча форма NAFLD: поширення фіброзу може призвести до цирозу печінки, і надалі – до раку (*гепатоцелюлярної карциноми*). Пацієнти з NAFLD/NASH мають тенденцію до проявів **метаболічного синдрому** – стану, який характеризується трьома чи більше явищами: ожиріння, діабет, низькі рівні ЛПВЩ, високі рівні ТГ, підвищений тиск крові (про метаболічний синдром див. розд. 10).

На сьогодні поширена гіпотеза щодо "**теорії двох ударів**" ("*two hits model*") як патофізіологічної моделі розвитку NAFLD. Згідно з нею "першим ударом" є акумуляція тригліцеридів та вільних жирних кислот

у гепатоцитах унаслідок змін у їхньому надходженні, синтезі, окисненні та транспорті. "Другий удар" запускається першим ударом і включає окисний дисбаланс, зниження продукції АТФ у печінці, інсулінову резистентність та індукцію синтезу прозапальних цитокінів унаслідок мітохондріальної дисфункції, *перекисного окиснення ліпідів* (ПОЛ) та активації запалення (рис. 6.7, див. кольорову вкладку).

6.3.2. Метаболізм сфінголіпідів. Сфінголіпидози

Як було вже зазначено, сфінголіпіді мають у своїй структурі залишок спирту сфінгозину і залежно від наявності в їхньому складі залишку фосфорної кислоти або вуглеводного компонента поділяються на сфінгофосфоліпіді та сфінгогліколіпіді, відповідно (рис. 6.8). Залишок сфінгозину, етерифікований жирною кислотою, формує структуру, відому під назвою *церамід*. Отже, сфінголіпіді можна розглядати і як похідні багатоманного ненасиченого спирту сфінгозину, і як похідні *церамиду*.

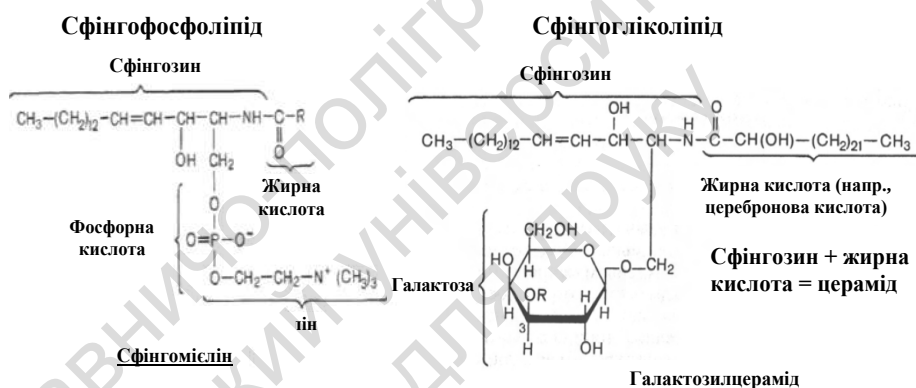


Рис. 6.8. Структура сфінгофосфо- й сфінгогліколіпідів
(на прикладі сфінгомієліну і галактоцереброзида)

Для утворення сфінгозину *de novo* використовуються активована пальмітинова кислота (пальмітоїл-КоА) і залишок амінокислоти серину. У результаті реакції конденсації між цими сполуками формується дигідросфінгозин, що надалі окиснюється до сфінгозину за участю специфічного флавопротеїну. Наступне N-ацилювання аміногрупи сфінгозину активованою жирною кислотою призводить до формування *церамиду*, який стає вихідною сполукою для синтезу сфінгофосфо- й сфінгогліколіпідів.

Катаболізм сфінголіпідів передбачає послідовне розщеплення їхніх молекул за участю лізосомальних гідролаз. Сфінгофосфоліпіди (сфінгомієліни) під дією *сфінгомієлінази* перетворюються на керамід і фосфохолін. Керамід також формується при поступовому відщепленні моносахаридних залишків від олігосахаридного кінця молекули сфінгогліколіпідів за участю ферментів, деякі з яких наведено в табл. 6.2. Утворений у цих реакціях керамід розщеплюється *церамідазою* з утворенням сфінгозину і жирної кислоти.

Таблиця 6.2

**Ферменти, залучені до катаболізму
вуглеводної частини сфінгогліколіпідів**

Фермент	Функція
β-галактозидаза	відщеплює залишки галактози
Гексозамінідаза	відщеплює залишки N-ацетилгалактозаміну і N-ацетилглюкозаміну
Нейрамінідаза	відщеплює залишки N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти
Глюкоцереб्रोзидаза	відщеплює від <i>глюкоцеребросиду</i> залишок глюкози
Галактоцереб्रोзидаза	відщеплює від <i>галактоцеребросиду</i> залишок галактози
Цереброзидсульфатаза	відщеплює сульфатні групи від цереброзидсульфатів (сульфатидів)

Наслідком порушення катаболізму фосфосфінголіпідів та глікофінголіпідів є розвиток тканинних ліпідозів – широкої групи захворювань зі спадковими порушеннями катаболізму фосфоровмісного компонента сфінгофосфоліпідів (сфінгомієлінів), вуглеводного компонента сфінгогліколіпідів та ліпідного компонента сфінголіпідів обох підкласів (табл. 6.3, рис. 6.9).

Таблиця 6.3

Тканинні ліпідози та їхні причини

Розлад	Причина	Прояв
Генералізований GM1-гангліозидоз (хвороба Нормана–Ландінга)	Відсутність β-галактозидази (A, B та C ізоформ)	Накопичення гангліозиду GM1
GM2-гангліозидоз I типу (хвороба Тейя–Сакса)	Відсутність гексоамінідази A	Накопичення в мозку гангліозиду GM2
GM2-гангліозидоз II типу (хвороба Сандгоффа)	Відсутність гексоамінідаз A і B	

Закінчення табл. 6.3

Розлад	Причина	Прояв
Сіалідоз	Недостатність нейрамінідази	Накопичення сіалованого лактоцереброзиду
Хвороба Гоше	Недостатність глюкоцереброзидази	Накопичення глюкоцереброзиду
Галактоцереброзидоз	Недостатність галактоцереброзидази	Накопичення галактоцереброзидів
Родинна метакроматична лейкодистрофія Грінфілда–Шольця	Недостатність цереброзидсульфатази	Накопичуються цереброзидсульфатиди
Хвороба Німана–Піка	Недостатність сфінгом'єлінази	Накопичення сфінгом'єліну
Хвороба Фарбера	Недостатність церамідази	Накопичення цераміду

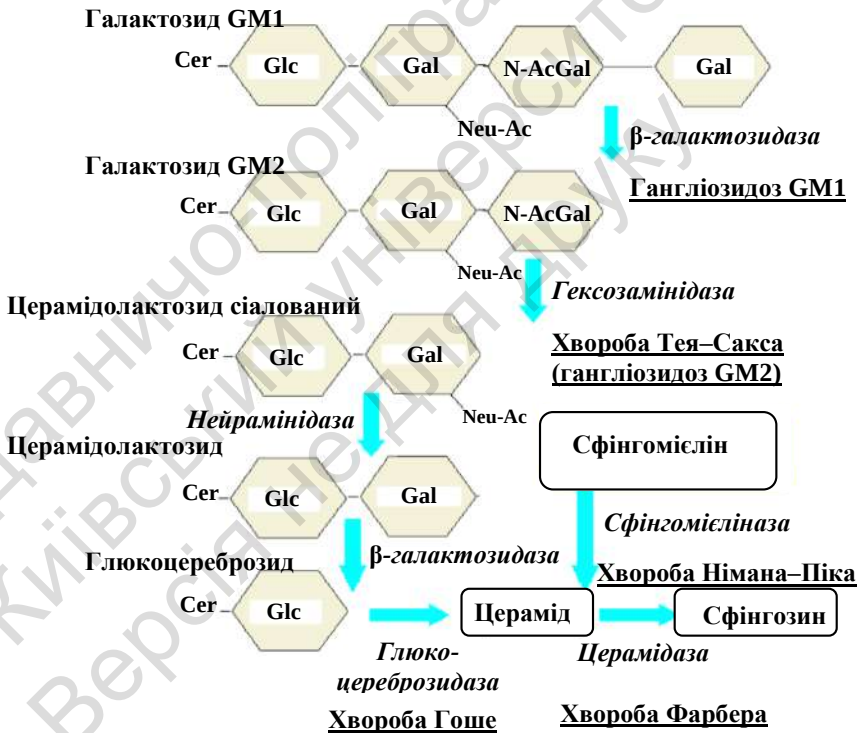


Рис. 6.9. Схематичне зображення порушень катаболізму сфінголіпідів за найпоширенішими варіантами тканинних ліпідозів

6.3.3. Синтез і розпад кетонових тіл. Кетоз

До кетонових тіл належать три сполуки: ацетооцтова і бета-оксимасляна кислоти та ацетон, які синтезуються винятково в печінці із ацетил-КоА й окиснюються в периферійних органах, таких як нирки, серце тощо, але тільки не в печінці (рис. 6.10). У результаті окиснення кетонових тіл утворюється ацетил-КоА, який надходить до циклу Кребса.



Рис. 6.10. Структурні формули кетонових тіл

Отже, біологічна роль утворення кетонових тіл полягає у підтриманні енергетичного балансу організму та в постачанні "палива" для м'язів, мозку і нирок та інших тканин в умовах голодування чи діабету.

Коли розщеплення жирів і вуглеводів збалансоване, ацетил-КоА, що утворюється при окисненні жирних кислот, включається в цикл Кребса. Включення ацетил-КоА у цикл Кребса *залежить від доступності другого субстрату – оксалоацетату* – для утворення цитрату. При голодуванні чи цукровому діабеті концентрація оксалоацетату знижується, він використовується на утворення глюкози (глюконеогенез), тому шлях метаболізму ацетил-КоА відхиляється в бік утворення кетонових тіл. Окрім того, за цих умов у жировій тканині посилюється ліполіз і β -окиснення жирних кислот, унаслідок чого зростає утворення ацетил-КоА.

Введення в організм глюкози (при голодуванні) або глюкози з інсуліном (цукровий діабет) підвищує внутрішньоклітинний рівень моносахариду, унаслідок чого активується утилізація ацетил-КоА у ЦТК і зменшується утворення кетонових тіл. Норма кетонових тіл у сироватці крові становить 0,03–0,2 ммоль/л. При патологічних станах (важка форма цукрового діабету, при голодуванні) значення цього показника можуть сягати 16–20 ммоль/л.

Коли утворюється надлишок кетонових тіл, позапечінкові тканини не справляються з їхнім окисненням, виникає **кетонемія** (зростання їх вмісту в крові). Наслідком кетонемії є **кетоацидоз** та **кетонурія**. Такий стан має загальну назву **кетоз** і характерний для важких форм цукрового діабету, повного голодування, вживання надлишку алкоголю або жирної їжі.

6.3.4. Обмін холестерину. Атеросклероз та ішемічна хвороба серця. Жовчні камені

Подібно до синтезу кетонових тіл, попередником в утворенні холестерину є ацетил-КоА, що утворюється при окисненні глюкози за рахунок окисного декарбоксилювання пірувату або при бета-окисненні жирних кислот (рис. 6.11).

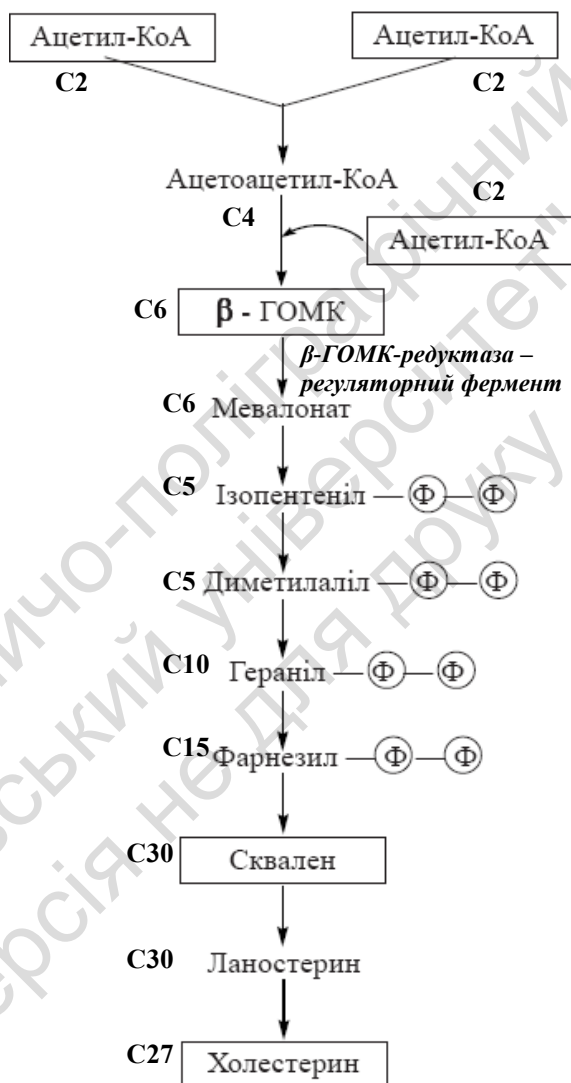


Рис. 6.11. Схема біосинтезу холестерину

Процес біосинтезу холестерину відбувається у цитозолі клітин і проходить через стадії утворення: β -гідрокси- β -метилглутарил-КоА; мевалонової кислоти; пірофосфомевалонату; геранілпірофосфату; фарнезилпірофосфату; сквалену; ланостеролу. Після утворення молекули холестерину можуть підлягати реакції етерифікації (при цьому утворюються ефіри холестерину) або ж ставати попередниками в утворенні жовчних кислот, стероїдних гормонів та вітаміну D3 (холекальциферолу). Етерифікація холестерину потребує ферменту *лецитин (фосфатидилхолін):холестерин-ацилтрансферази* (ЛХАТ), який каталізує перенесення ацильного залишку (переважно лінолевої та олеїнової кислот) з 2-го (β)-положення фосфатидилхоліну на ОН-групу холестерину. Існує спадкова недостатність ЛХАТ (див. підрозд. 6.4).

Причиною **порушення обміну холестерину** є дисбаланс між надходженням холестерину з їжею і синтезом його в організмі (1) та виведенням холестерину (2). Як наслідок, виникає зміна вмісту холестерину в цілому організмі та в окремих його органах і тканинах. Вміст холестерину в крові понад 6,3 ммоль/л називають *гіперхолестеринемія*, а нижче 3,9 ммоль/л – *гіпохолестеринемія*.

Аліментарна гіперхолестеринемія зумовлена надлишковим вмістом холестерину в харчовому раціоні. Спадкова (родинна) гіперхолестеринемія супроводжується високим вмістом холестерину і ЛПНЩ у плазмі крові. Причиною такого розладу є *повна відсутність або недостатність рецепторів до ЛПНЩ* (точніше, до білка апо В-100, який є компонентом ЛПНЩ і відповідає за рецептор-опосередковане поглинання ліпопротеїнів клітинами печінки) на поверхні клітин, унаслідок чого ЛПНЩ накопичуються у крові. Наслідками цієї патології є ранній атеросклероз із клінічними проявами (ішемічна хвороба серця, інсульт тощо). *Вторинна гіперхолестеринемія* може розвинутиися при гіпотиреозі, цукровому діабеті, нефротичному синдромі, подагрі і часто супроводжується атеросклерозом.

Атеросклероз розвивається як наслідок гіперліпопротеїнемії та вражає артерії середнього і великого діаметра. Атеросклероз супроводжується відкладенням холестерину у стінках судин з подальшим їхнім звуженням. Таке ушкодження виникає внаслідок впливу на клітини кровоносних судин, у першу чергу, – гладком'язові та ендотеліальні – різноманітних агентів (**атерогенні чинники**), зокрема:

- окисненого ліпопротеїну низької щільності (окЛПНЩ);
- окиснених форм холестерину;
- високі концентрації активних форм кисню та азоту.

Ліпідна бляшка (атерома) – це своєрідне чужорідне тіло, навколо якого розвивається сполучна тканина (*склероз*) (рис. 6.12, див. кольорову вкладку).

У нормі кровоносна судина має внутрішній шар ендотеліальних клітин (інтима), що контактує з просвітом судини, у якій циркулює кров, середній шар гладком'язових клітин та еластичних фібрил екстрацелюлярного матриксу (*the tunica media*) і зовнішній шар сполучної тканини – адвентицій, що контактує з тканинами. В атеромі збагачене холестерином ліпідне ядро, що містить основні ліпідні складові, не здатні до виведення і метаболізму, формується в межах шару інтими. Ядро атерому інфільтрується різними клітинами (рис. 6.13, А; див. кольорову вкладку):

- макрофагами;
- піністими клітинами (утворюються із макрофагів через посилене поглинання ними атерогенних ліпопротеїнів);
- гладком'язовими клітинами;
- CD4+T-клітинами.

Наявність пінистих клітин у стінках артерій є характерною ознакою атеросклерозу. У стінку судини надходять всі ліпопротеїни, окрім дуже великих хіломікронів. β - і пре- β -ліпопротеїни, що містять багато холестерину, відіграють основну роль у розвитку атеросклерозу; найменші за розміром α -ліпопротеїни також не атерогенні, оскільки можуть легко видалятися із судин.

Спочатку утворення в судині атерому не звужує просвіту артерії через існування компенсаторного механізму – розширення (ремоделювання) судини. Це забезпечує стабільність атерому, уберігає її від розриву. Паралельно настає кальцифікація ураженої ділянки судини. Судини стають нееластичними і щільними. Згодом бляшка таки звужує просвіт судини та ускладнює рух крові, що сприяє розвитку ішемічних уражень сусідніх тканин; довготривала ішемія спричиняє некроз тканини із розвитком гангрени кінцівок, інфарктів, катаракти, поліневритів, порушенням розумової здатності.

Водночас атерому з великою ліпідною і тонкою сполучнотканинною частинами навіть за умов ремоделювання судини дуже нестійкі. Їхня оболонка легко руйнується, і вміст бляшок звільнюється у просвіт судини та спричиняє адгезію кров'яних пластинок, що ініціює утворення судинного тромбу (рис. 6.13, Б; див. кольорову вкладку). Це викликає зупинку руху крові в цій ділянці кровоносної системи, відповідна тканина (напр., серцевий м'яз або мозок) лишається без кисню і гине.

Основи діагностики атеросклерозу. Зниження вмісту α -ліпопротеїнів (ЛПВЩ) є незалежним фактором ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, а його зростання – антиризик-фактором. Вміст холестерину ЛПВЩ, який менше від 0,9 ммоль/л, свідчить про високий ризик розвитку серцево-судинних патологій.

Для діагностики ймовірності розвитку атеросклеротичних ушкоджень також використовують **холестериновий коефіцієнт атерогенності (К)**, який обчислюють за формулою

$$K = \frac{(\text{загальний холестерин} - \text{холестерин ЛПВЩ})}{\text{холестерин ЛПВЩ}}$$

Чим вищий коефіцієнт атерогенності, тим більша небезпека розвитку ішемічної хвороби серця. У здорових людей він не перевищує 3 (у новонароджених не вище 1). За низького вмісту холестерину ЛПВЩ значення цього коефіцієнта можуть сягати 5-6 і більше.

У тваринних жирах, окрім холестерину, спричиняти виникнення атеросклерозу можуть насичені жирні кислоти (рослинні жири, навпаки, багаті на поліненасичені ЖК). Їхнє надмірне споживання зумовлює зменшення вмісту в крові ЛПВЩ з одночасним зростанням ЛПНЩ.

Іншими методами, що використовуються у діагностиці атеросклерозу, є *дослідження стану плазматичних мембран формених елементів крові* (еритроцитів, лімфоцитів, тромбоцитів). У них виявляють накопичення холестерину і сфінгомеліну, збільшення вмісту насичених жирних кислот, а також *ряд біофізичних методів* (флуоресцентні, спінові зонди), що встановлюють зміни фізико-хімічних властивостей мембран (зменшення плинності мембранних ліпідів із порушенням функціональної активності клітин – зниженням активності АТФаз еритроцитів, підвищеною агрегаційною здатністю тромбоцитів, порушенням здатності лімфоцитів адекватно відповідати на сигнали індукторів клітинної активації тощо). Основні діагностичні показники плазми крові за атеросклерозу наведено в табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Основні діагностичні показники плазми крові за атеросклерозу

- Холестериновий коефіцієнт атерогенності (>3)
- Загальні ліпіди (> 7 г/л)
- Вільний холестерин (> 2,3 ммоль/л)
- Ефіри холестерину (> 3,38 ммоль/л)
- Загальний холестерин (> 6,5 ммоль/л)
- Триацилгліцерини (> 2 ммоль/л)
- Співвідношення фосфоліпіди/холестерин (зменшення <1,5)

Основними напрямками лікування атеросклерозу є *сорбційні методи* масового виведення холестерину та атерогенних ЛП із крові хворих на специфічних полімерах, а також *дієтотерапія* – обмеження вживання холестерину, тваринних жирів із насиченими жирними кислотами, енергетичної цінності раціону, підвищене споживання рослинних жирів із поліненасиченими жирними кислотами, рослинної клітковини, пектинів. Також при лікуванні

такої патології використовують лікарські засоби з різними напрямками дії: інгібітори біосинтезу холестерину (стати́ни), стимулятори синтезу жовчних кислот, препарати-стимулятори синтезу ЛПВЩ, активатори ліпопротеїніпази. Зокрема, статини є інгібіторами 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (HMG-редуктази) – ферменту, що каталізує реакцію перетворення HMG-КоА на мевалонову кислоту під час біосинтезу холестерину (рис. 6.11), швидкість якої регулює хід усього процесу. Ці сполуки знижують вміст ліпідів у сироватці крові (за рахунок фракції холестерину) і використовуються в терапії серцево-судинних захворювань.

Жовчні камені. У нормі холестерин, що нерозчинний у воді, тримається у жовчі в розчиненому стані через наявність у ній жовчних кислот та фосфатидилхоліну, які утворюють мішані міцели. Тому при нестачі жовчних кислот та фосфатидилхоліну (або при надлишковому вмісті холестерину) холестерин випадає в осад і сприяє утворенню жовчних каменів.

Отже, показником літогенності жовчі є коефіцієнт, що дорівнює відношенню вмісту холестерину до вмісту жовчних кислот

$$K = [\text{холестерин}]/[\text{жовчні кислоти}].$$

Будь-які чинники, що збільшують вміст у жовчі холестерину або знижують рівні в ній жовчних кислот, будуть сприяти зростанню значень цього показника, а отже, вказувати на підвищення літогенності жовчі. 80 % жовчних каменів за хімічним складом належать до холестеринових і мішаних, які містять понад 50 % моногідрату холестерину, додатки Са-солей, жовчних пігментів, білків, жирних кислот; 20 % є пігментними, що складаються переважно із білірубінату кальцію і містять менше 20 % холестерину (рис. 6.14, див. кольорову вкладку).

Гіпохолестеринемія. *Аліментарна гіпохолестеринемія* є результатом низького надходження холестерину з їжею і зниження його ендogenous утворення при недостатньому надходженні білків, жирів та вуглеводів. *Первинна гіпохолестеринемія* є ознакою спадкового захворювання α - β -ліпопротеїнемії, що проявляється відсутністю ЛПНЩ у гомозигот, а в гетерозигот – їхньою нестачею. Вміст холестерину в крові при цьому не перевищує 2 ммоль/л. Причиною первинної гіпохолестеринемії є порушення синтезу апопротеїнів В-48 та В-100 – головних апобілків ЛПНЩ. *Вторинна гіпохолестеринемія* може виникати при деяких інтоксикаціях та інфекціях (хвороба Боткіна), гіперфункції щитоподібної залози тощо.

6.4. Метаболізм ліпопротеїнів. Гіпер-, гіпо- та аліпопротеїнемії

6.4.1. Особливості метаболізму ліпопротеїнів

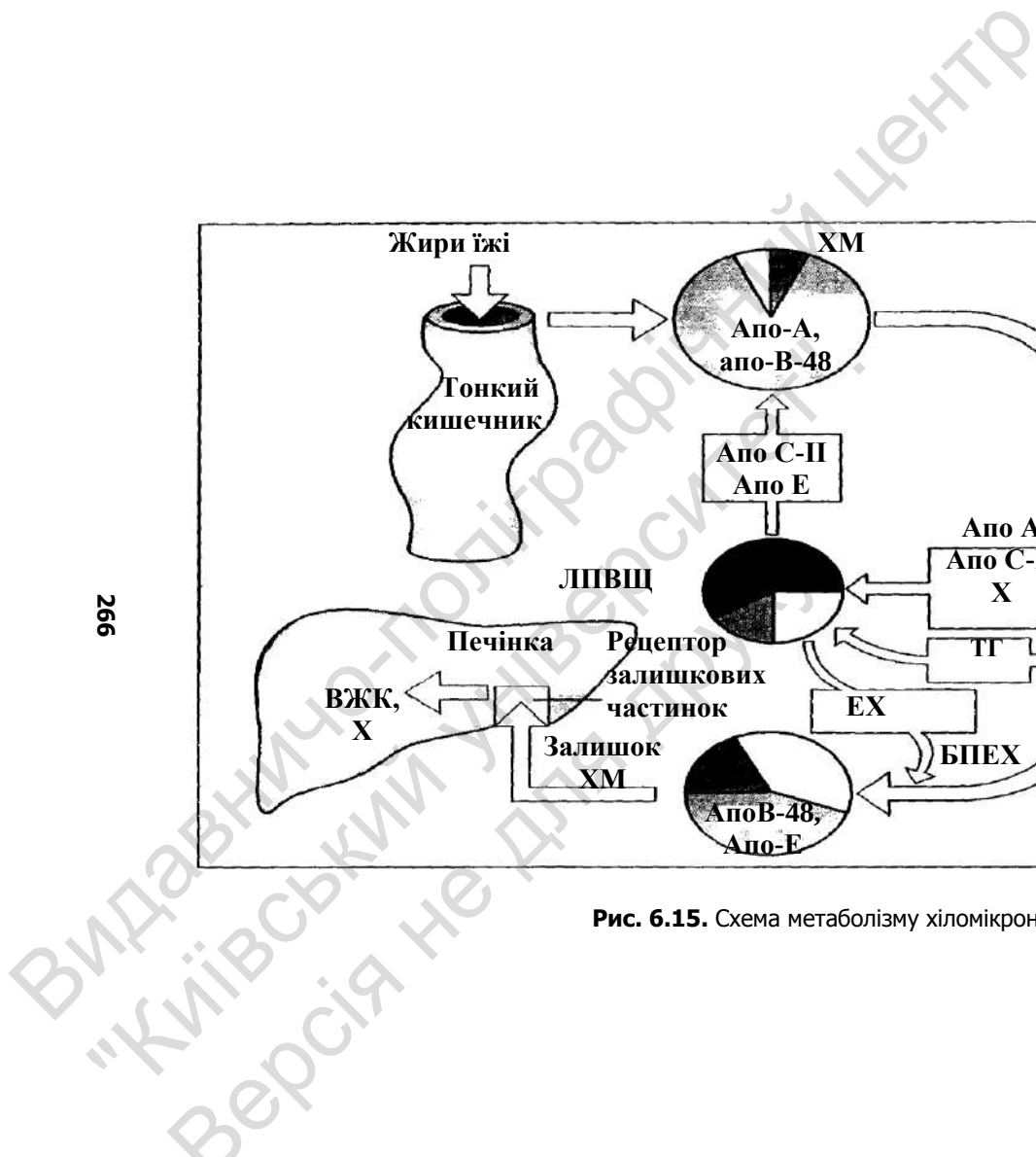
Хіломікрони (ХМ) (рис. 6.15) утворюються із компонентів екзогенних (харчових) жирів (в основному тригліцеридів, але також і з холестерину) в ентероцитах, потрапляють у лімфатичну систему і через грудну протоку надходять до системної циркуляції. Білки ліпопротеїнів цього типу – аполіпопротеїни апо А й апо В-48 – синтезуються в ентероцитах і наявні на поверхні новоутворених хіломікронів; апо С-II і апо Е переносяться на хіломікрони від ЛПВЩ.

ХМ є основною транспортною формою екзогенних жирів (приблизно 90 % ліпідів їхнього складу представлені тригліцеридами) і переносять харчові тригліцериди у тканини, де вони вивільнюються під дією ліпопротеїніпази (ЛППЛ), розташованої на внутрішній поверхні ендотелію капілярів жирової тканини, скелетних і серцевого м'язів та лактуючої молочної залози, результатом чого стає надходження до цих тканин вільних жирних кислот, які використовуються як енергетичні субстрати або, після їхньої повторної естерифікації до тригліцеридів, депонуються як енергетичні запаси. Ліпопротеїніпаза активується апо С-II.

У міру видалення тригліцеридів із хіломікронів, вони стають меншими. Від їхньої поверхні відщеплюються апо А, апо С, холестерин і фосфоліпіди, які переносяться на ЛПВЩ, де холестерин естерифікується. Утворені ефіри холестерину (ЕХ) переносяться зворотно у залишки хіломікронів в обмін на тригліцериди за допомогою білка-переносника ефірів холестерину (БПЕХ).

Ядро залишків хіломікронів, збіднених тригліцеридами і збагачених ефірами холестерину, видаляється із циркуляції гепатоцитами. Поглинання залишків ХМ печінкою – ендцитоз – потребує розпізнавання апо Е білка, що міститься на поверхні залишків ХМ, специфічними рецепторами гепатоцитів. Хоча основна функція ХМ полягає у транспорті харчових тригліцеридів, вони також доставляють у печінку харчовий холестерин і жиророзчинні вітаміни. Зазвичай хіломікрони не виявляються у плазмі при голодуванні (понад 12 год після прийому їжі).

Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (рис. 6.16) утворюються в гепатоцитах із тригліцеридів, синтезованих у печінці *de novo*, або шляхом повторної естерифікації вільних жирних кислот, і переносять ендogenous тригліцериди із печінки в інші тканини. Отже, *ЛПДНЩ є основною транспортною формою ендogenous синтезованих у печінці тригліцеридів*. ЛПДНЩ містять також деяку кількість холестерину, апо А, апо С та апо Е; апо Е і апо С надходять до них від циркулюючих ЛПВЩ.



266

Жири їжі

Тонкий кишечник

ХМ

Апо-А, апо-В-48

Апо С-II

Апо Е

ЛПВЩ

Печінка

ВЖК, X

Рецептор залишкових частинок

Залишок ХМ

Апо А

Апо С-Х

ТГ

ЕХ

БПЕХ

АпоВ-48, Апо-Е

Рис. 6.15. Схема метаболізму хіломікрон

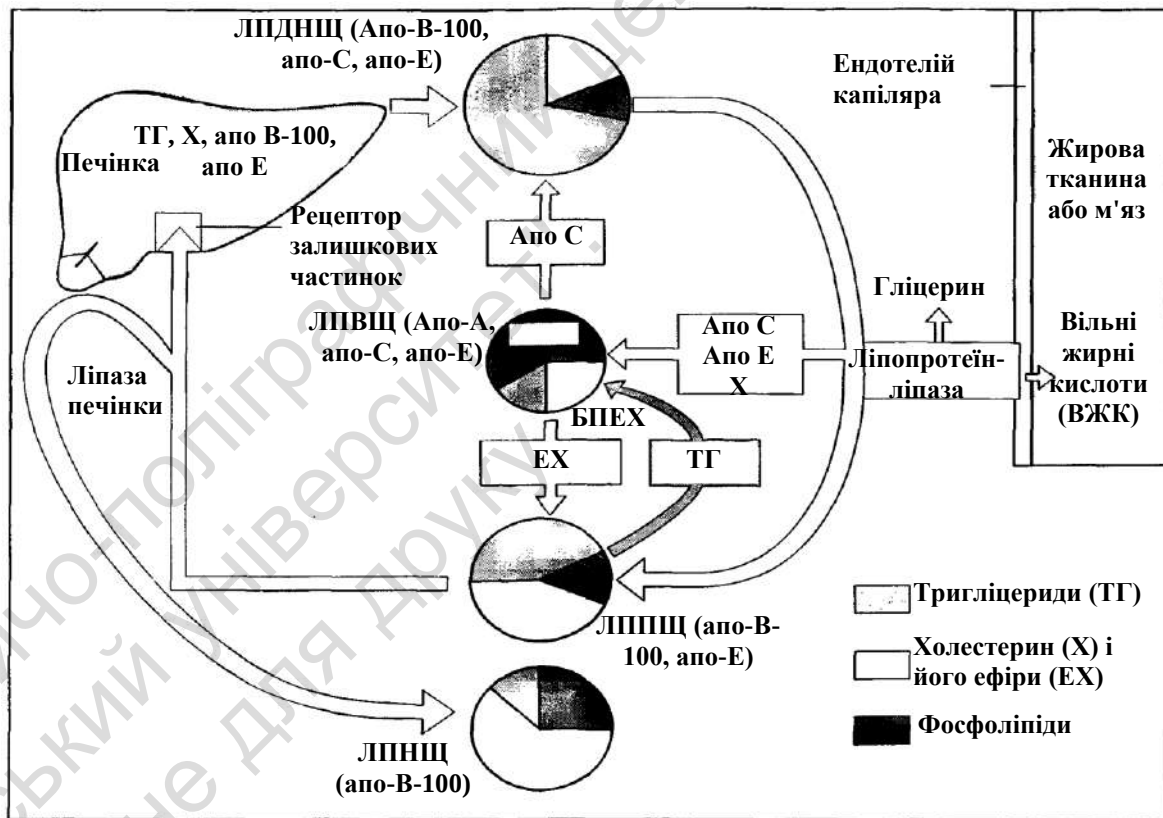


Рис. 6.16. Схема метаболізму ліпопротеїнів дуже низької щільності

На початковому етапі ЛПДНЩ поділяють долю хіломікронів: тригліцериди відщеплюються від них під дією ліпопротеїніпази. У міру того, як ЛПДНЩ зменшуються в розмірах, від їхньої поверхні відщеплюються фосфоліпіди, вільний холестерин та аполіпопротеїни апо С та апо В, які поглинаються ЛПВЩ. При цьому ЛПДНЩ перетворюються на більш щільні частинки – ЛППЩ. Холестерин, перенесений до ЛПВЩ, етерифікується, і ефіри холестерину транспортуються зворотно в ЛППЩ в обмін на тригліцериди за допомогою БПЕХ.

Деяка кількість ЛППЩ захоплюється клітинами печінки шляхом рецептор-опосередкованого ендцитозу за участю рецепторів, здатних зв'язувати апо В і апо Е. У нормі в загальній циркуляції міститься дуже мало ЛППЩ, оскільки вони швидко видаляються або перетворюються на ЛПНЩ. Від більшої частини ЛППЩ відбувається подальше відщеплення тригліцеридів тригліцеридліпазою, розташованою на ендотеліальних клітинах печінки. При цьому ЛППЩ перетворюються на ЛПНЩ, що складаються переважно з ефірів холестерину, фосфоліпідів і апо В-100.

Таким чином, збагачені тригліцеридами ЛПДНЩ є попередниками в утворенні ЛПНЩ, до складу яких входять переважно ефіри холестерину та апо В-100.

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) є головними переносниками холестерину у вигляді його ефірів. Вони утворюються із ЛПДНЩ через стадію ЛППЩ (рис. 6.17) і видаляються печінкою й іншими тканинами за рецептор-залежним механізмом, що включає розпізнавання апо В-100 рецепторами плазматичної мембрани цих клітин. Частинки ЛПНЩ гідролізуються лізосомальними ферментами, що вивільнюють вільний холестерин, який пригнічує гідроксиметилглутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), що лімітує швидкість *de novo* синтезу холестерину (1); пригнічує синтез рецепторів до ЛПНЩ (2); стимулює етерифікацію холестерину, збільшуючи активність ферменту ацил-КоА:холестерин-ацилтрансфери (АХАТ) (3).

ЛПНЩ можуть поглинатися тканинними макрофагами, що походять від моноцитів крові, за допомогою рецепторів-пасток. Цей процес помірний за нормальної концентрації ЛПНЩ, але посилюється при збільшенні концентрації ЛПНЩ або при їхній модифікації, наприклад, окисненні. Поглинання ЛПНЩ макрофагами у стінці артерій є важливою ланкою патогенезу атеросклерозу. Коли макрофаги перенавантажені ефірами холестерину, вони перетворюються на "піністі клітини" – класичний компонент атероматозних бляшок. У новонароджених концентрація ЛПНЩ у плазмі істотно нижча, ніж у дорослих, тому поглинання холестерину клітинами, імовірно, повністю відбувається за механізмом, що опосередковується рецепторами, і перебуває під суворим контролем. Концентрація

ЛПНЩ збільшується в дитячому віці і сягає рівня, відповідного до такого у дорослих, після статевого дозрівання.

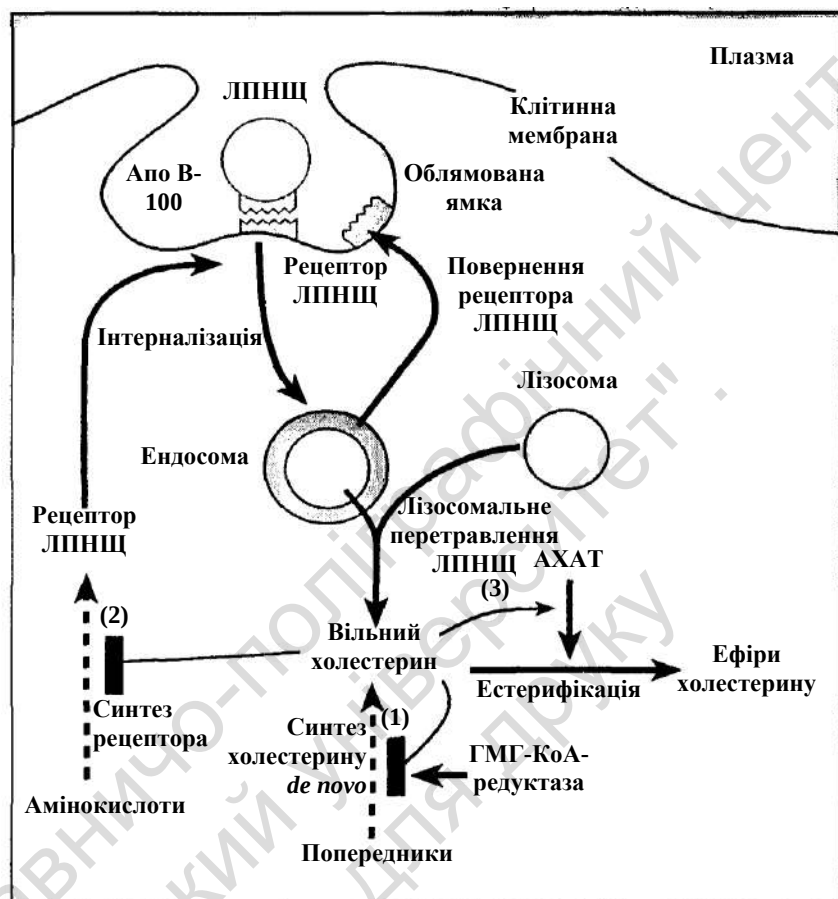


Рис. 6.17. Схема метаболізму ліпопротеїнів низької щільності

Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) (рис. 6.18) синтезуються у печінці і меншою мірою в клітинах тонкого кишечника у формі попередника – "початкового ЛПВЩ", що включає фосфоліпід, холестерин і білки апо Е та апо А. Початкові ЛПВЩ мають форму диска і захоплюють вільний холестерин із клітин інших тканин (не з печінки), із ХМ і ЛПДНЩ, перетворюючись при цьому на ЛПВЩ₃. Потрапляючи до циркуляції, вони забирають апо С та апо А від інших ліпопротеїнів і тканин, окрім печінки, і набувають при цьому сферичної форми. Вільний холестерин етерифікується ферментом лецитин:холестерин-ацил-транс-

феразою (ЛХАТ), яка наявна в початковому ЛПВЩ та активується своїм кофактором – апо А-I. Це збільшує щільність частинок ЛПВЩ, перетворюючи їх із форми ЛПВЩ3 на ЛПВЩ2. Ефіри холестерину переносяться з ЛПВЩ2 у залишки хіломікронів і ЛППЩ в обмін на тригліцериди, причому цей процес опосередковується БПЕХ, і видаляється печінкою із циркуляції, звідки холестерин виводиться із жовчю як у вільному вигляді, так і у вигляді жовчних кислот. Велика частина холестерину використовується повторно, хоча деяка кількість, імовірно, поглинається печінкою та катаболізується.

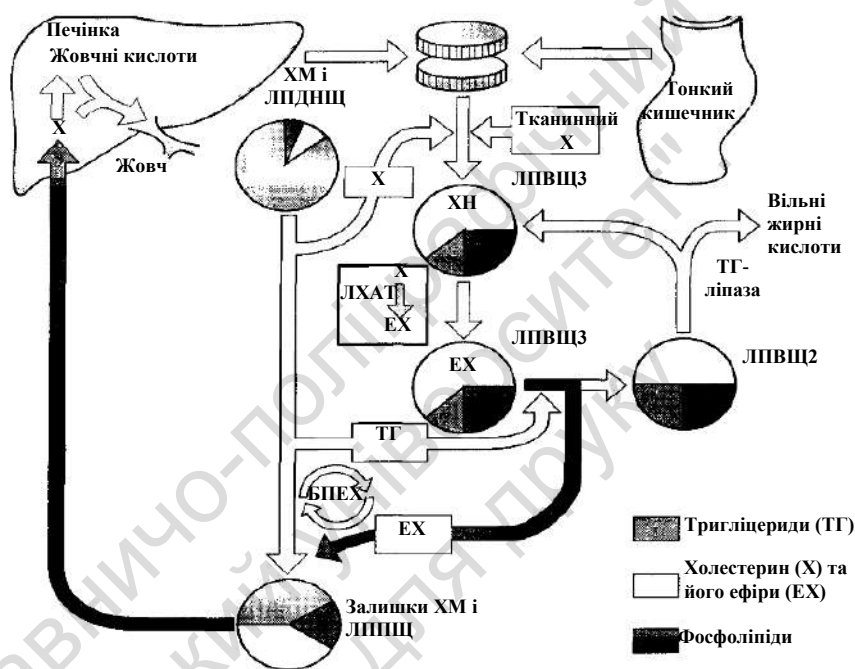


Рис. 6.18. Схема метаболізму ЛПВЩ і зворотного транспорту холестерину

Збагачені тригліцеридами ЛПВЩ2 знову перетворюються на ЛПВЩ3 шляхом відщеплення тригліцеридів ферментом печінки тригліцеридліпазою, розташованим на ендотелії капілярів печінки. Частина ЛПВЩ2, імовірно, видаляється із циркуляції печінкою за участю рецепторів, які розпізнають апо А-I.

Таким чином, ЛПВЩ виконують дві важливі функції: вони є джерелом апотропеїнів для ХМ і ЛПДНЩ та опосередковують зворотний транспорт холестерину, захоплюючи холестерин зі старіючих клітин та

інших ліпопротеїнів, переносячи їх у залишкові частинки, які поглинаються печінкою. Холестерин виводиться печінкою у складі жовчі як у вигляді вільного холестерину, так і після його метаболізму до жовчних кислот.

Отже, основні особливості метаболізму ліпопротеїнів такі:

- тригліцериди, що надходять з їжею, переносяться у складі хіломікронів у тканини, де вони можуть слугувати джерелом енергії або запасатися;
- ендогенні тригліцериди, синтезовані у печінці, транспортуються в тканини у вигляді ЛПДНЩ, а також використовуються як джерело енергії або депонуються;
- холестерин, синтезований у печінці, переноситься у тканини у складі ЛПНЩ, які походять із ЛПДНЩ; холестерин їжі надходить у печінку в складі залишків ХМ;
- ЛПВЩ отримують холестерин із периферійних клітин та інших ліпопротеїнів. Холестерин потім етерифікується за допомогою ферменту ЛХАТ; ефір холестерину переноситься в залишкові частинки, які поглинаються печінкою, звідки холестерин виводиться.

6.4.2. Гіперліпідемії. Гіпер-, гіпо й аліпопротеїнемії

Гіперліпідемії є одними з найпоширеніших розладів. Оскільки майже всі ліпіди плазми є компонентами ліпопротеїнів, то гіперліпідемії можуть бути зведені до однієї із форм гіперліпопротеїнемій, кожна з яких характеризується порушенням співвідношення різних класів ліпопротеїнів плазми, тобто гіперліпідемії ототожнюються з гіперліпопротеїнеміями. Гіперліпопротеїнемії класифікуються на первинні, що утворюють групу генетично обумовлених порушень, або вторинні, що виникли в результаті набутих захворювань (станів).

Гіперліпопротеїнемії прийнято класифікувати за системою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), заснованою на роботах Д. Фредриксона (1970). Це фенотипова класифікація, побудована на виявленні паттерну (від англ. *pattern* – шаблон), порушень ліпопротеїну. За цією класифікацією всі спадкові та набуті гіперліпопротеїнемії можна вважати одним із п'яти типів (I – V) залежно від співвідношення певних ліпопротеїнів у плазмі крові.

Гіперліпопротеїнемія I типу – *гіперхіломікронемія* (підвищений вміст тригліцеридів крові), викликана низькою активністю *ліпопротеїнліпази* або через порушення утворення самого ферменту, або через порушення синтезу апо С-II, що є активатором ліпопротеїнліпази, унаслідок чого сповільнюється метаболізм хіломікронів. Характерними змінами ліпопротеїнограми є високий вміст хіломікронів, нормальне або незначне підвищення ЛПДНЩ, різко збільшений рівень тригліцеридів у

плазмі крові, кількість холестерину (загального, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ПДНЩ) у межах норми; коефіцієнт атерогенності (п. 6.3.4) у нормі. Для перебігу такої патології характерний *ксантоматоз* (відкладання у шкірі та деяких тканинах холестерину і тригліцеридів з утворенням *ксантом* – опуклих утворів на шкірі різного розміру жовто-оранжевого кольору) і *молочний колір плазми крові* завдяки надзвичайно високому вмісту хіломікронів.

Гіперліпопротеїнемія II типу має підтипи:

Па – *гіпер-β-ліпопротеїнемія*;

Пб – *гіпер-β- та пре-β-ліпопротеїнемія*,

відповідно, збільшений вміст холестерину крові та одночасно холестерину з тригліцеридами через дефект рецепторів до ЛПНЩ. Обидва типи мають підвищений коефіцієнт атерогенності та клінічно проявляються атеросклерозом та ішемічною хворобою серця.

Гіперліпопротеїнемія III типу – *дис-β-ліпопротеїнемія* з утворенням аномальних β-ліпопротеїнів, що утворюються внаслідок дефекту апо Е білка при порушенні перетворення ЛПДНЩ на ЛПНЩ і мають у 2–5 разів вищі, ніж у нормі, концентрації загального холестерину та тригліцеридів, збільшений коефіцієнт атерогенності та високу електрофоретичну рухливість. Клінічно такий тип гіперліпопротеїнемії проявляється атеросклеротичним ураженням судин, розвитком коронарної недостатності, ішемічною хворобою серця, ураженням судин ніг. Також характерне часте поєднання цього типу із цукровим діабетом.

Гіперліпопротеїнемія IV типу – *гіпер-пре-β-ліпопротеїнемія*, що характеризується зростанням вмісту ЛПДНЩ і збільшенням у 2–5 разів тригліцеридів через їхній посилений ендогенний синтез при нормальному або дещо підвищеному рівні холестерину. При цьому вміст ЛПНЩ у нормі, а хіломікрони відсутні. Коефіцієнт атерогенності в нормі чи незначно підвищений. Клінічно цей тип у 60–80 % випадках поєднується з цукровим діабетом та ожирінням, зрідка має ознаки атеросклерозу та ішемічної хвороби.

Гіперліпопротеїнемія V типу – *пре-β-ліпопротеїнемія та хіломікронемія*, спричинена зниженою активністю ліпопротеїніпази (менш виражено, ніж у I типі); у плазмі крові підвищений вміст ЛПДНЩ і хіломікронів; загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ і ЛПВЩ у нормі. Коефіцієнт атерогенності в нормі чи незначно підвищений. Клінічно проявляється *ксантоматозом*, гепатоспленомегалією, абдомінантною колікою, панкреатитом, іноді поєднується з прихованим діабетом.

Для встановлення типу дисліпопротеїнемії досліджують сироватку крові пацієнта. При цьому широко використовуються візуальні дослідження, які спрямовані на виявлення каламутності відразу після забору крові і через 24 год після відстоювання сироватки в холодильнику (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Принципи використання візуальних досліджень
для встановлення типу дисліпопротеїнемії**

Тип гіперліпопротеїнемії	Візуальні явища
I	Сироватка одразу після забору має молокоподібний характер; через добу шар хіломікронів міститься на поверхні, під ним прозора сироватка
IIa	Сироватка завжди прозора
IIb	Після забору сироватка ледь каламутна або опалесцююча; після відстоювання її характер не змінюється
III	Після забору сироватка може мати незначне помутніння; після відстоювання її характер не змінюється
IV	Після забору сироватка дуже каламутна; після 24-годинного відстоювання характер помутніння не змінюється
V	Одразу після забору сироватка має молокоподібний характер; через добу шар хіломікронів міститься на поверхні, під ним каламутна сироватка

Хоча класифікацію ВООЗ широко використовують протягом багатьох років, її суперечливість стає все більш очевидною. Наприклад, при деяких спадкових гіперліпідеміях один і той самий генотип може експресуватися більш ніж одним фенотипом у різних людей, як і фенотипи, пов'язані з певними вторинними гіперліпідеміями, можуть відрізнятися. І при спадкових, і при вторинних гіперліпідеміях лікарська терапія здатна змінити фенотип. Нарешті, класифікація ВООЗ не враховує рівень холестерину ЛПВЩ.

Наслідком гіперліпопротеїнемії зазвичай є розвиток **тканинних ліпідозів**, таких як: ожиріння, жирова інфільтрація печінки (див. п. 6.3.1), атеросклероз і жовчокам'яна хвороба (див. п. 6.3.4). Водночас за інших варіантів ліпідозів первинний дефект лежить на рівні ферментів, що працюють усередині клітин, до цієї групи патологічних станів насамперед належать такі сфінголіпідози, як: хвороба Фарбера, хвороба Гоше, хвороба Німана–Піка тощо (див. п. 6.3.2). Вторинні (набуті) гіперліпопротеїнемії, як вже зазначалося, за фенотипом також можуть належати до одного із вказаних у табл. 6.5 класів (табл. 6.6).

**Вторинні (набуті) гіперліпопротеїнемії:
причини та фенотипова приналежність до певного класу**

- алкоголізм (I, IV, V)
- вагітність, введення естрогенів (IV)
- гіпотиреоз (IIa, IIб, IV)
- цукровий діабет (IIб, IV, V)
- дис-гамма-глобулінемія (IIб, IV, V)
- нефротичний синдром (IIб, IV, V)
- гостра проміжна порфірія (IIa, IIб)
- панкреатит (IV, V)
- стероїдна терапія (IV, V)

6.4.2.1. Первинні гіперліпідемії

Сімейна гіперхолестеринемія – це стан, що характеризується дуже високими концентраціями холестерину в плазмі, які спостерігаються з раннього дитинства і не залежать від факторів навколишнього середовища ("полігенна гіперхолестеринемія"). Він успадковується як аутосомно-домінантна ознака з частотою в популяції приблизно 1:500. Різні мутації зачіпають синтез ЛПНЩ, транспорт, зв'язування лігандів і процес кластеризації в облямованих ямках, але всі вони викликають подібний фенотип. Описано також мутативний апо В-100, який у нормі не зв'язується з ЛПНЩ-рецептором і призводить до фенотипу, схожого з сімейною гіперхолестеринемією. У всіх випадках виявляється порушення поглинання і катаболізму ЛПНЩ, концентрація яких у плазмі зростає. У гетерозигот концентрація загального холестерину зазвичай перебуває в межах 7,8–12,0 ммоль/л.

У дуже рідкісних гомозигот (1:1 000 000) взагалі відсутні рецептори до ЛПНЩ, і концентрація холестерину в плазмі може підвищуватися до 20 ммоль/л. У таких людей розвиваються атеросклероз та ішемічна хвороба серця ще в дитинстві, і без належного лікування вони рідко доживають до дорослого віку. У гетерозигот є тенденція до розвитку цих станів приблизно на 20 років раніше, ніж у населення в цілому; більше половини з них за відсутності лікування помирають до 60 років.

"Загальна" (полігенна) гіперхолестеринемія.

При сімейній гіперхолестеринемії розподіл концентрацій холестерину в плазмі у родичів пробанда бімодальний із чіткою різницею між гетерозиготами і нормальними індивідами. Зазвичай при обстеженні сім'ї пацієнта з гіперхолестеринемією виявляється безперервний розподіл, що відповідає припущенню про вплив на холестерин плазми декількох генів. Ця нозологічна форма отримала назву "загальної", або полігенної, гіперхолестеринемії. При цьому порушення концентрації холестерину у плазмі

не таке високе, як при сімейній гіперхолестеринемії, і на нього більшою мірою впливають такі фактори навколишнього середовища, як дієта. Ця патологія має значення знову ж таки через ризик розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, і принципи її лікування схожі з такими для сімейної гіперхолестеринемії. Однак при полігенній гіперхолестеринемії лікування лише за допомогою дієти, що знижує концентрацію холестерину до прийняттого рівня, часто призводить до успіху.

Сімейна дисбеталіпопротеїнемія (хвороба "широкої β-смуги"). Цей стан клінічно характеризується відкладеннями жиру у складках долонь і горбистими ксантомами; останні частіше з'являються над опуклостями кісток і, на відміну від сухожильних ксантом, мають червонуватий колір. Однак наявність цих шкірних симптомів спостерігається не завжди. У деяких пацієнтів виявляються ксантоми у вигляді висипу. На біохімічному рівні стан характеризується наявністю на електрофореграмі сироватки широкої β-смуги, що виникає через надлишок ЛППЩ і залишків хіломікронів. Самі хіломікрони також іноді присутні. Ця патологія має альтернативну назву – *залишкова гіперліпопротеїнемія*. Концентрації загального холестерину і тригліцеридів підвищені, а молярне співвідношення холестерину ЛПДНЩ таке: загальні тригліцериди перевищують 0,68 (хоча його не можна визначити у звичайних лабораторіях, оскільки для відокремлення ЛПДНЩ потрібна ультрацентрифуга). У пацієнтів із залишковою гіперліпопротеїнемією підвищений ризик виникнення не тільки атеросклерозу та коронарної хвороби серця, але й захворювань периферійних і мозкових судин.

Апо Е проявляє поліморфізм. Найпоширеніший фенотип названо Е3/3. Сімейна дисбеталіпопротеїнемія пов'язана із фенотипом Е2/2, який може призводити до погіршення поглинання печінкою ЛППЩ. Однак той факт, що цей фенотип зустрічається в нормальній популяції із частотою 1:100, у той час як дисбеталіпопротеїнемія є досить рідкісним захворюванням (частота випадків приблизно 1:10 000), наводить на припущення про участь в її розвитку якихось інших чинників. У зв'язку із цим слід зазначити, що хоча патологічний варіант апопротеїну є від народження, клінічні прояви виникають лише в дорослому стані. Факторами, що сприяють прояву захворювання, є ожиріння, зловживання алкоголем, гіпотиреоз і діабет. Хоча діагноз можна припускати, виходячи з клінічних та біохімічних даних, для підтвердження потрібно фенотипування апо Е.

Значення поліморфізму апо Е не обмежується метаболізмом ліпідів. Підвищена частота алеля Е4 була виявлена при сімейній хворобі Альцгеймера.

Сімейна хіломікронемія. Хіломікронемія голодування (фенотипово І тип первинних гіперліпопротеїнемії за класифікацією ВООЗ) є ознакою двох рідкісних форм гіперліпідемій, успадкованих за аутосомно-

рецесивною ознакою; при одній із них спостерігається дефіцит ферменту ліпопротеїнази, а при іншій – недостатність апо С-II, який необхідний для активації цього ферменту. Результатом у кожному випадку є порушення видалення хіломікронів із крові. Зазвичай патологія проявляється в дитинстві висипанням ксантом, повторюваними болями в животі внаслідок панкреатиту й іноді гепатоспленомегалією.

Хіломікронемія може також спостерігатися у пацієнтів з генетичною схильністю до гіпертригліцеридемії, коли вона посилюється ожирінням, цукровим діабетом, гіперурикемією або вживанням алкоголю. Подібний ефект можуть давати і деякі лікарські препарати, наприклад, тіазиди.

Лікування передбачає перехід на дієту з низьким вмістом жирів, із заміною жирів синтетичними тригліцеридами на основі коротколанцюгових жирних кислот (C8 – C10): такі жири всмоктуються у кров прямо з кишечника, і тому не утворюють хіломікрони. Основним ускладненням синдрому хіломікронемії є рецидивний панкреатит. Оскільки при концентрації тригліцеридів нижче 10 ммоль/л він виникає рідко, то зазвичай не обов'язково домагатися нормалізації вмісту тригліцеридів у плазмі.

Сімейна гіпер-пре-бета-ліпопротеїнемія (гіпертригліцеридемія). Такий стан, частота якого становить приблизно 1:600, фенотипово відповідає IV типу й асоціюється з надлишком ЛПДНЩ у плазмі. Молекулярна основа цього стану залишається незрозумілою; спостерігається посилення синтезу в печінці ліпопротеїнів дуже низької щільності. Успадковування аутосомно-домінантне. У важких випадках, ускладнених ожирінням або вживанням алкоголю, додатково присутня хіломікронемія (тип V за класифікацією ВООЗ), і тільки тоді з'являються фізикальні ознаки, наприклад, висипаючі ксантоми і ретинальна ліпемія.

Не ясно, чи зростає ризик ішемічної хвороби серця при сімейній гіпертригліцеридемії, хоча концентрація ЛПВЩ зазвичай знижена. У важких випадках виникає ризик розвитку панкреатиту.

Сімейна комбінована гіперліпідемія. Цей стан є наслідком перевиробництва апо В у печінці, що приводить до посилення секреції ЛПДНЩ і збільшення утворення ЛПНЩ з ЛПДНЩ. Можуть підвищуватися концентрації холестерину і (або) тригліцеридів у плазмі. Зазвичай серед схильних до цієї патології родичів у однієї третини підвищені ЛПНЩ, в однієї третини – ЛПДНЩ, і ще одна третина має надлишок обох типів ліпопротеїнів; фенотипово вони можуть належати до типів Па, Пб або IV. Можуть бути наявними шкірні прояви гіперліпідемії, і у всіх випадках підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Частота захворювання становить близько 1:300; успадковування аутосомно-домінантне. Оскільки при цьому стані відсутні особливі клінічні риси, то діагноз часто ґрунтується на виявленні фенотипу Пб за відсутності ксантом сухожиль або вторинної причини гіперліпідемії.

Сімейна гіперальфаліпопротеїнемія. Це доброякісний стан, пов'язаний зі збільшенням у крові тільки фракції ЛПВЩ, за якого середня тривалість життя збільшується на 5–7 років, а ризик розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця знижується в кілька разів, а отже, ніякого лікування не потрібно. При цьому стані виявляється слабка гіперхолестеринемія, яка зумовлена збільшенням тільки фракції ЛПВЩ і може спостерігатись і в інших членів сім'ї. Існування такої форми підкреслює необхідність вимірювання концентрації холестерину ЛПВЩ у пацієнтів із гіперхолестеринемією. Загалом, якщо концентрація загального холестерину перевищує 7 ммоль/л, завжди буде підвищена і концентрація ЛПНЩ, але навіть у цих випадках вимірювання вмісту ЛПВЩ допоможе в оцінці ступеня ризику виникнення ішемічної хвороби серця. Подібний стан може бути і набутим – вторинна гіперальфаліпопротеїнемія може виявлятися при схудненні та гарній фізичній натренованості.

6.4.2.2. Вторинні гіперліпідемії

Вторинні гіперліпідемії є поширеним станом (табл. 6.6) і, оскільки вони усуваються в результаті успішної терапії основного захворювання, то лікування має бути спрямоване на причину, що їх викликала. При обстеженні пацієнтів з гіперліпідеміями завжди важливо виключити вторинні причини, хоча наявність первинного захворювання може передбачатися на підставі сімейного анамнезу. Іноді вторинна причина може співіснувати з первинною гіперліпідемією і посилювати її прояви. За проявами вторинні гіперліпідемії зазвичай належать до однієї з груп первинних гіперліпідемій (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Поширені причини вторинної гіперліпідемії

Відхилення концентрацій ліпідів	Холестерин	Тригліцериди	ЛПВЩ
Ожиріння	↓	↑	N
Надмірне вживання алкоголю	↑	N	↑
Цукровий діабет	N / дещо ↓	N	↑↑
Гіпотиреоз	N	↑↑	N або ↑
Нефротичний синдром	↓	↑↑	↑↑
Хронічна ниркова недостатність	↓	N / ↑	↑
Холестаз	N	↑	N

Примітка. При холестазі гіперхолестеринемія виникає в результаті накопичення ліпопротеїнів – агрегату вільного холестерину, лецитину, альбуміну і апо С. Зміни при діабеті вказані для випадків захворювання, що не лікувалось; N – норма.

Викликати або посилювати гіперліпідемію можуть і деякі лікарські речовини, зокрема, тіазиди, β -блокатори, що не володіють активністю, і кортикостероїди. В ідеалі для лікування гіпертензії у хворих з гіперліпідемією слід використовувати антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β -блокатори з активністю або α -блокатори. Естроген, особливо у жінок постменопаузального віку, часто знижує концентрацію холестерину у плазмі, але може викликати або посилити гіпертригліцеридемію. Деякі прогестагени, що використовуються як оральні контрацептиви, також мають побічну дію на ліпіди плазми.

6.4.2.3. Лікування гіперліпідемії

Основне показання до терапії гіперліпідемії – це необхідність зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з тяжкою гіперліпідемією лікування сприяє зменшенню ймовірності виникнення панкреатиту. Не можна не зауважити, що гіперліпідемія вважається тільки одним із багатьох факторів ризику розвитку патології серця і судин, а всього їх ідентифіковано понад 200. Рішення про початок лікування має базуватися насамперед на правильній оцінці ступеня (величини) ризику. За винятком пацієнтів, у яких концентрація ліпідів у крові дуже висока, терапія зі зниження концентрації ліпідів не повинна починатися на підставі результатів вимірювання тільки ліпідів. Деякі найбільш вагомі чинники ризику наведено в табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань

Ті, що підлягають корекції	Ті, що не підлягають корекції
Гіперхолестеринемія*	Серцево-судинні захворювання в анамнезі*
Артеріальна гіпертензія*	Родинний анамнез раннього виникнення серцево-судинної патології*
Паління*	Чоловіча стать*
Цукровий діабет*	Вік*
Гіперфібриногенемія	
Гіпергомоцистемія	
Низький холестерин ЛПВЩ	
Надлишкова вага та ін.	

Примітка: * основні фактори ризику.

Куріння, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет – це головні чинники ризику, за наявності яких показано лікування гіперліпідемії; до того ж існує тенденція взаємопосилення факторів ризику. Якщо в сімейному анамнезі виявлено раннє виникнення серцево-судинної патології, а пацієнт є людиною похилого віку або чоловіком, то може знадобитися проведення більш агресивного втручання, ніж за відсутності перерахованих вище факторів. Необхідно визнати, що єдиний найважливіший фактор наявності патології серця – це раніше перенесені інфаркт міокарда або операція з відновлення прохідності судин серця. Саме вони є головними аргументами на користь лікування.

На сьогодні великий інтерес представляють фактори ризику, виявлені відносно недавно. До них належать гіперфібриногенемія, високий вміст ЛП (а) і висока концентрація у плазмі крові гомоцистеїну. Останній здавна відомий як фактор, що зустрічається при спадковому метаболічному захворюванні – гомоцистинурії (виникає при дефіциті ферменту цистатіонін-β-синтази). При цій патології спостерігається тенденція до загибелі пацієнтів від серцево-судинних захворювань, що розвинулися в ранньому віці. Однак численними дослідженнями встановлено, що чинником ризику розвитку серцево-судинного захворювання гомоцистеїн можна вважати за набагато меншої його концентрації в крові, ніж тої, яка спостерігається при гомоцистинурії. Можливий механізм несприятливого впливу пов'язаний із посиленням окиснення ЛПНЩ і прямими токсичними ефектами цієї сполуки на ендотелій судин. Вітаміни В₆, В₁₂ і фолат є кофакторами в метаболізмі гомоцистеїну. Виявлено зв'язок між його високою концентрацією в крові і низькою – фолату, що дозволяє припустити можливість запобігання розвитку серцево-судинної патології за допомогою додаткового введення фолату.

Усіх пацієнтів, які страждають на ІХС, необхідно переконати у важливості зміни їхнього способу життя і характеру харчування. Раціон має забезпечувати досягнення і підтримання "ідеальної" маси тіла, причому на жири має припадати не більше 30 % енергетичної потреби організму, за умови, що тільки третина з них будуть насиченими. Водночас ефективність дієтотерапії набагато вища в клінічних дослідженнях, ніж у реальному житті.

Бажані концентрації холестерину, яких необхідно досягти внаслідок лікування, залежать від визначення ступеня ризику в цілому. Позитивні результати застосування лікарських препаратів, що знижують рівень холестерину, при вторинній профілактиці визнаються всіма. Таке лікування однозначно знижує смертність, воно має визнані результати і хороше співвідношення "ціна–ефективність". Природно, що одночасно мають проводитися й інші заходи: корекція способу життя (поліпшення харчування, підвищення рівня фізичних навантажень, припинення паління тощо), прийом лікарських препаратів (напр., аспірину, β-блокаторів, інгібіторів АПФ

пацієнтам, яким вони показані). Але щодо проведення первинної профілактики, то ситуація не настільки очевидна. У цьому випадку ризики виникнення ІХС нижчі, переваги від проведення профілактики (напр., співвідношення кількості людей, що отримували лікування, і кількості живих) менші, а показник "ціна–ефективність" низький. У рекомендаціях за призначенням протиліпідемічних засобів для проведення первинної профілактики беруться до уваги перераховані вище фактори, і зазвичай ці рекомендації враховують певний ступінь ризику. Наприклад, лікування бажано проводити, якщо сумарний ризик виникнення інфаркту міокарда протягом 10 років дорівнює або більше 30 %. Однак слід пам'ятати, що це всього лише рекомендації, вони не обов'язкові і не замінюють проведення клінічного обстеження конкретного пацієнта.

Загалом вважається прийнятною концентрація холестерину в плазмі нижче 4,5 ммоль/л (ЛПНЩ менше 2,5 ммоль/л) (за такої величини можна не проводити заходи вторинної профілактики). Пацієнтам, у яких концентрація холестерину постійно перевищує 7,8 ммоль/л (на тлі дотримання запропонованої дієти і виключення вторинних причин гіперліпідемії, табл. 6.4), зазвичай потрібне лікування, що знижує вміст ліпідів. Його проводять навіть у тих випадках, коли інші фактори ризику відсутні. Передбачуваний поріг концентрації холестерину в плазмі, при якому починають терапію, наведено в табл. 6.9.

У табл. 6.9 наведено орієнтовні концентрації холестерину в плазмі крові у людей, які дотримуються вказаної дієти і ведуть здоровий спосіб життя. Величини концентрацій холестерину виведено на підставі рекомендацій, викладених у різних публікаціях, а в нашому випадку вони наведені тільки для того, щоб показати важливість визначення ступеня ризику при лікуванні гіперліпідемії. Їх не можна розглядати як основу для проведення лікування конкретного пацієнта. За будь-якої концентрації холестерину медикаментозне втручання стає все більше показаним, якщо є гіпертригліцеридемія або концентрація холестерину ЛПВЩ низька.

Таблиця 6.9

Порогові рівні гіперхолестеринемії, за яких показано лікування

Концентрація холестерину в плазмі (ммоль/л)	Високий ризик	Проміжний ризик	Низький ризик
Загальний	>5,0	>6,5	>7,8
ЛПНЩ	>3,2	>4,5	>5,5

Примітка: Високий ризик – додатково є серцево-судинне захворювання або кілька факторів ризику; проміжний ризик – додатково є 1–2 фактори ризику; низький ризик – відсутні інші фактори ризику, окрім гіперліпідемії.

Препаратами вибору для лікування гіперхолестеринемії є *стати́ни*, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що лімітує швидкість синтезу холестерину. При призначенні їх зменшується внутрішньоклітинна концентрація холестерину, у результаті цього зростає експресія рецепторів ЛПНЩ і знижується концентрація холестерину в плазмі крові. Статини неістотно зменшують концентрацію тригліцеридів і підвищують концентрацію ЛПВЩ. Ефективними препаратами є секвестранти жовчних кислот, хоча вони гірше переносяться пацієнтами. Секвестранти зв'язують жовчні кислоти і запобігають всмоктуванню їх у кишечнику, як наслідок, порушується ентерогапатична циркуляція жовчних кислот. Це зменшує пул кислот у печінці і стимулює процес їхнього утворення із холестерину. Секвестранти жовчних кислот здатні незначно підвищувати концентрацію тригліцеридів у крові. На метаболізм ліпідів впливають і фібрати, в основному за рахунок активації ліпопротеїнази. Вони слабше, ніж статини, зменшують вміст у крові холестерину, але більш ефективно знижують концентрацію тригліцеридів; окрім того, вони підвищують концентрацію ЛПВЩ.

Пацієнти з гомозиготною гіперхолестеринемією гірше реагують на лікарську терапію, тому для їхнього лікування використовують процедуру ЛПНЩ-аферезу – фізичне видалення з кровотоку ЛПНЩ. Шунтування клубової кишки, що застосовувалося раніше, – це ефективний захід, але, на жаль, після операції виникають віддалені несприятливі наслідки. Позитивні результати отримані і при проведенні трансплантації печінки.

Гіпертригліцеридемія добре лікується нормалізацією маси тіла та усуненням будь-яких підсилюючих її чинників, таких як надмірне споживання алкоголю. Основні класи препаратів, що використовуються для лікування гіпертригліцеридемії, – це фібрати, похідні нікотинової кислоти і риб'ячий жир. Похідні нікотинової кислоти пригнічують синтез ЛПДНЩ і можуть також зменшити вміст ЛПНЩ та збільшити ЛПВЩ. Риб'ячий жир, збагачений ω 3-поліненасиченими жирними кислотами, також знижує синтез ЛПДНЩ.

6.4.2.5. Недостатність ліпопротеїнів

Розлади, пов'язані зі спадковою недостатністю ліпопротеїнів, рідкісні й виражені кількома станами.

Абеталіпопротеїнемія. Причиною цього розладу є спадковий дефект синтезу білків *apo B-100* у печінці та *apo B-48* у кишечнику. Оскільки ці білки необхідні для формування ХМ, ЛПДНЩ і ЛПНЩ, то у плазмі крові ліпопротеїни цих класів відсутні. Клінічно захворювання проявляється мальабсорбцією харчових жирів, акантоцитозом, пігментним ретинітом і атаксичною невропатією та супроводжується стеатореєю, порушенням всмоктування жиророзчинних вітамінів і холестерину.

Гіпобеталіпопротеїнемія – це стан, пов'язаний із дефектом синтезу апо-B-100 білка, зустрічається зрідка і характеризується низьким вмістом β -ліпопротеїнів у крові. Якщо α - β -ліпопротеїнемія – це патологія, то гіпо- β -ліпопротеїнемія є доброякісним станом, що сприяє довголіттю. Хворі рідко хворіють на атеросклероз та ішемічну хворобу серця, адже не мають порушень всмоктування жирів у кишечнику та інших проявів α - β -ліпопротеїнемії.

Ан- α -ліпопротеїнемія (танжерська хвороба), яка була вперше виявлена у мешканців Танжера, пов'язана з прискореним катаболізмом апо A-I, характеризується відсутністю в крові нормальних ЛПВЩ і появою аномальних ліпопротеїнів, які отримали назву ліпопротеїнів високої щільності Т. При цьому знижується вміст загального холестерину в крові при підвищеному вмісті етерифікованого. Клінічно цей стан характеризується гіперпластичними, помаранчевими мигдалинами та акумуляцією ефірів холестерину в інших ретикулоендотеліальних тканинах. У хворих на танжерську хворобу, незважаючи на невеликий вміст холестерину в крові, спостерігають ранній розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби серця через відсутність у крові α -ліпопротеїнів.

Гіпо- α -ліпопротеїнемія часто спостерігається при одночасному підвищенні вмісту β - та пре- β -ліпопротеїнів у крові. Така спряженість значною мірою підвищує ймовірність розвитку атеросклерозу.

Ще однією формою гіполіпопротеїнемії є **спадкова ЛХАТ-недостатність** через вроджене пригнічення синтезу ферменту *лецитин: холестерин-ацилтрансферази* (ЛХАТ), який каталізує етерифікацію холестерину у плазмі крові. Унаслідок цього змінюється хімічний склад і морфологія ліпопротеїнів усіх класів. Найхарактерніші зміни спостерігаються в групі ЛПВЩ – це поява фракції дископодібних частинок (бішарових мембран, що містять неетерифікований холестерин, фосфоліпіди та апопротеїни). У групі ЛПНЩ виявляються так звані ліпопротеїни-Х, які складаються із неетерифікованого холестерину, фосфоліпідів, апопротеїнів класу С та альбуміну. Характерним для цього розладу є відкладання вільного холестерину в нирках, селезінці, рогівці ока, мембрані еритроцитів.

6.5. Перекисне окиснення ліпідів та його роль у розвитку найпоширеніших патологій.

Антиоксидантна система

6.5.1. Шляхи генерації активних форм кисню в клітинах

Активні форми кисню (АФК) – це збірний термін, який містить не лише радикали, але й нерадикальні молекули з високою реакційною здатністю. До найважливіших вільних радикалів належать: гідроксильний радикал ($\text{HO}^\bullet$);

супероксид-аніон ($O_2^{\bullet-}$); азотвмісні радикали $NO_2^{\bullet}$ (діоксид азоту) і $NO^{\bullet}$ (монооксид азоту), які через наявність атома азоту також належать до групи активних форм азоту; пероксильний радикал ($ROO^{\bullet}$).

Інші сполуки, а саме: пероксинітрит ($ONOO^-$), гіпохлорна кислота ($HOCl$), пероксид водню (H_2O_2), синглетний кисень ($^1O_2$), озон (O_3), нітритна кислота (HNO_2) та триоксид динітрогену (N_2O_3) не є вільними радикалами, але легко спричиняють вільнорадикальні реакції в живому організмі. Дисбаланс між генерацією ROS та активністю антиоксидантної системи отримав назву **окисного стресу**.

Первинним окисником у реакціях метаболізму є молекулярний кисень. Першим радикалом, що утворюється в організмі, є **супероксидний аніон** (супероксид-аніон, супероксид) $O_2^{\bullet-}$. Генерація супероксидного аніона здійснюється ферментативними і неферментативними шляхами за участю спеціалізованої та неспеціалізованих систем (рис. 6.19).

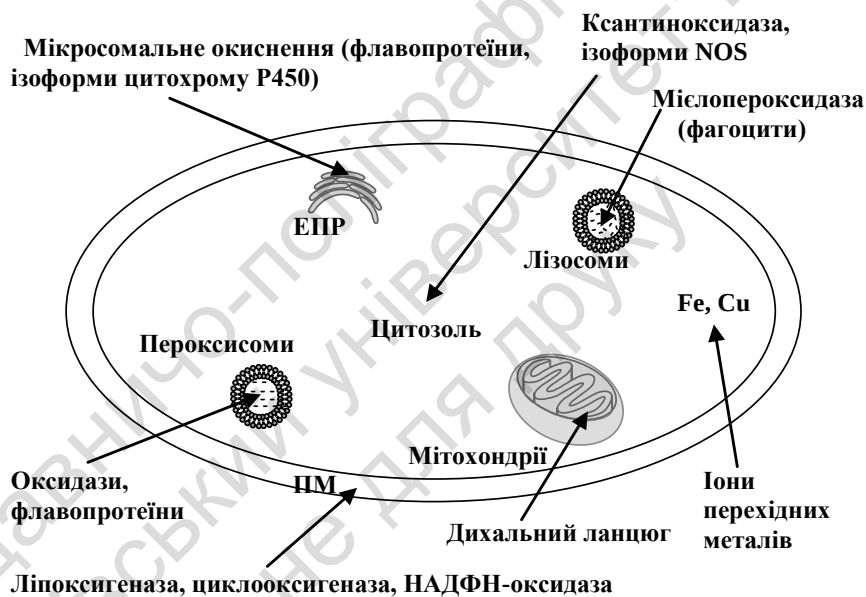
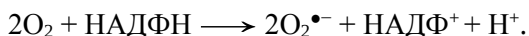


Рис. 6.19. Шляхи генерування активних форм кисню та локалізація їх у клітині

Єдиною в організмі спеціалізованою ферментативною системою є **НАДФН-оксидаза**, основною функцією якої є продукція АФК, а саме, $O_2^{\bullet-}$:



Усі інші системи – ферментативні й неферментативні – неспеціалізовані, АФК є їхнім побічним продуктом.

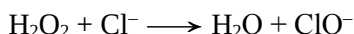
Внутрішньоклітинні ферментативні шляхи генерування активних форм кисню використовують:

- *ферменти обміну арахідонової кислоти* – 5'-ліпоксигеназу і циклооксигеназу (за участю циклооксигенази утворюються простагландини та тромбосани, за участю 5'-ліпоксигенази – лейкотрієни);
- *ксантиноксидазу* (Mo- і [Fe₂S₂]-вмісний флавопротеїн, що каталізує реакцію перетворення гіпоксантину на ксантин, а ксантину – на сечову кислоту);
- *альдегіддегідрогеназу*;
- *флавопротеїндегідрогеназу*;
- *NO-синтазу*;
- *мієлопероксидазу*;
- *електронотранспортні ланцюги мембран* (у т. ч., мітохондріальний дихальний ланцюг та цитохром P450-вмісний ланцюг гладенького ЕПР, причетний до детоксикації ендо- та екзогенних токсинів).

Прикладами **неферментативних джерел АФК** є процеси аутоокиснення глюкози, глікозилювання (взаємодії глюкози з протеїнами, ліпідами та нуклеїновими кислотами) і поліоловий, або сорбітолальдозоредуктазний шлях, за яким глюкоза із залученням двох ферментів (альдозоредуктази і сорбітолдегідрогенази) через стадію утворення сорбітолу перетворюється на фруктозу, і який причетний до розвитку таких ускладнень цукрового діабету, як мікроангіопатії та супутні їм ушкодження сітківки, нирок і нервової тканини.

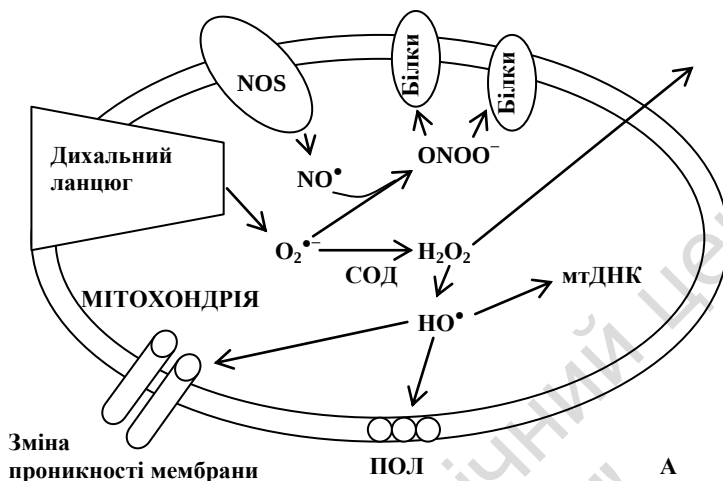
Більшість новоутвореного O₂^{•-} швидко перетворюється на H₂O₂ (спонтанно або за участю супероксиддисмутази (СОД)) або сполучається з іншими реактивними молекулами, наприклад, із NO з утворенням пероксинітриду (рис. 6.20, А, Б).

Сам по собі супероксидний аніон не володіє високою реакційною здатністю. Шкідливість супероксидного аніона зумовлена насамперед його перетворенням на високореактивний **гідроксильний радикал HO•** в реакції Фентона (за наявності катіонів перехідних металів (Fe³⁺, Cu²⁺)) (рис. 6.20, Б) і в реакції Хабера–Вейса (взаємодія з пероксидом водню). Також HO• формується у фагоцитах із гіпохлорит-аніона (ClO⁻), який, у свою чергу, утворюється в цих клітинах із H₂O₂ за участю лізосомального ферменту *мієлопероксидази* і залучається до знищення бактерій, руйнуючи компоненти їхньої клітинної стінки:



При взаємодії з іонами Fe(II) ClO⁻ спричиняє формування HO•, причому навіть з більшим виходом, ніж у реакції Фентона:





Відновлення молекулярного кисню до супероксидного радикала:



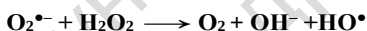
Дисмутація супероксидного радикала:



Реакція Фентона (за наявності перехідних металів):



Реакція Хабера–Вейса:



Me – перехідний метал, напр., $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$

$\text{O}_2^{\bullet -}$ – супероксидний радикал (=супероксид-аніон)

$\text{HO}^{\bullet}$ – гідроксильний радикал

OH^- – гідроксильний аніон

H_2O_2 – пероксид водню

Б

Рис. 6.20. Схеми генерування найважливіших АФК

$\text{HO}^{\bullet}$ з періодом піврозпаду порядку 10^{-9} с дуже реактивний і руйнує майже будь-яку молекулу, що зустрічається у нього на шляху (*радикал-руйнівник, радикал-убивця*). У *молекулах білків* він впливає на SH-групи, гістидинові та інші амінокислотні залишки, спричиняючи денатурацію білків. Ініційоване гідроксильним радикалом утворення між- та внутрішньомолекулярних зшивок може викликати агрегацію білків і (або) зміну їхньої третинної структури. Усе це призводить до інактивації ферментів, порушення регуляторної, синтетичної, транспортної, структурної та інших функцій білків.

У *молекулах нуклеїнових кислот* $\text{HO}^\bullet$ руйнує вуглеводневі місточки між нуклеотидами і, таким чином, розриває ланцюги ДНК і РНК, що сприяє виникненню мутацій і загибелі клітин або їхньому злоякісному переродженню; спричиняє окиснення та модифікацію азотистих основ. Мутації ДНК статевих клітин, викликані впливом ROS, можуть стати причиною спадкових захворювань. Компенсаторним явищем є активація активними формами кисню шляхів апоптозу. Унаслідок загибелі ряду клітин запобігається загибель усього організму.

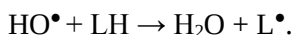
У *молекулах ліпідів* $\text{HO}^\bullet$ здійснює запуск реакцій ПОЛ з накопиченням ліпідних радикалів ($\text{L}^\bullet$), пероксидів ($\text{LOO}^\bullet$), гідропероксидів (LOOH), алкоксидів ($\text{LO}^\bullet$), що зумовлюють ушкодження мембран, порушення їхніх функцій і загибель клітин.

На відміну від супероксидного аніона, який може бути знешкоджений дією супероксиддисмутази, $\text{HO}^\bullet$ не елімінується жодною ферментативною системою, і його уловлювання, необхідне для захисту клітинних структур, здійснюється ендогенними неферментативними антиоксидантами, зокрема, мелатоніном, глутатіоном, вітаміном E.

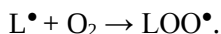
6.5.2. Стадії перекисного окиснення ліпідів

В основі процесу *перекисного окиснення ліпідів* (ПОЛ) лежить спричинене дією вільних радикалів окиснення поліненасичених жирних кислот у складі ліпідів (зокрема, фосфоліпідів біологічних мембран). Сам процес характеризується генерацією цілої групи різних вільнорадикальних ліпідних форм, частина з яких сама спроможна поширювати ушкодження на сусідні ліпідні молекули, і може бути розбитий на чотири основні стадії: ініціацію, продовження, розгалуження та обрив ланцюга.

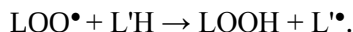
Ініціатором ПОЛ виступає $\text{HO}^\bullet$, оскільки він є незарядженою малою частинкою, то вільно проникає у товщу гідрофобного ліпідного шару і вступає у хімічну взаємодію з поліненасиченими жирними кислотами у складі ліпідів (LH). Безпосередніми мішенями гідроксильного радикала при цьому є метиленові містки ($-\text{CH}_2-$), що містять особливо реактивні атоми водню і розділяють у молекулах поліненасичених жирних кислот окремі подвійні зв'язки. При цьому в ліпідному бішарі утворюються *ліпідні радикали* ($\text{L}^\bullet$):



$\text{L}^\bullet$ вступає в реакцію з розчиненим у водному середовищі молекулярним киснем, при цьому утворюється новий вільний радикал – *радикал ліноперекису* ($\text{LOO}^\bullet$):

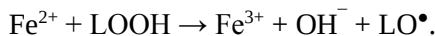


Продовження ланцюгової реакції полягає в тому, що радикал $\text{LOO}^\bullet$ атакує одну із сусідніх молекул фосфоліпіду (L'H) з утворенням *гідроперекису ліпіду* (LOOH) і нового радикала $\text{L}'^\bullet$:

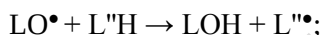


Чергування двох останніх реакцій і є ланцюговою реакцією ПОЛ.

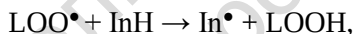
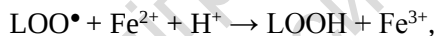
Розгалуження ланцюга потребує наявності невеликої кількості Fe^{2+} , тоді відбувається дихотомія ланцюгів через взаємодію Fe^{2+} із гідроперекисами ліпідів (*реакція Фентона*):



Утворені *алкоксильні радикали* $\text{LO}^\bullet$ ініціюють нові ланцюги окиснення ліпідів:



У біологічних мембранах ланцюги можуть мати понад 10 ланок, але, врешті-решт, *ланцюг обривається* через взаємодію вільних радикалів з антиоксидантами (InH), іонами металів змінної валентності (напр., тими ж Fe^{2+}) або один з одним:



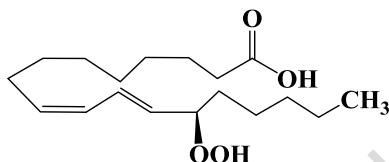
Остання реакція цікава тим, що вона супроводжується світінням (хемілюмінісценцією).

6.5.3. Продукти ПОЛ та їхні біологічні ефекти

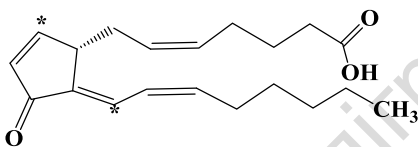
Основні реактивні продукти, утворені в процесі ПОЛ, можна вважати одним із трьох класів: *пероксиди ліпідів* (напр., 13-гідроксиоктадекадієнова кислота – похідний продукт ферментативної дії 15-LO на лінолеву кислоту); *реактивні ліпіди з електрофільними властивостями* (напр., 4-гідроксиноненаль, що поряд з малоновим діальдегідом є маркером ПОЛ); *рецепторні агоністи* (зокрема, нітроліноленова кислота і лізофосфатидилхолін) (рис. 6.21).

Первинні продукти ПОЛ – *пероксиди ліпідів* – не є клітинними шлаками, а є нормальними метаболітами клітини. За нормальної інтенсивності ПОЛ продукти ліпопероксидації слугують інгібіторами метаболізму, клітинного поділу і росту (зокрема, окиснені форми жирів і жирних кислот перешкоджають необмеженому росту тканин). Також первинні продукти ПОЛ регулюють ліпідний склад біомембран і активність мембранних ферментів, транспорт електронів у дихальному ланцюзі, залучаються до

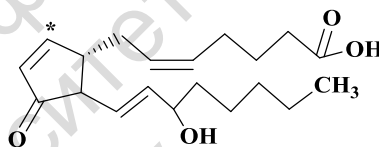
регуляції проникності і транспорту речовин через мембрану, а також до синтезу простагландинів і лейкотрієнів, метаболізму катехоламінів і стероїдних гормонів, деструкції ксенобіотиків у ЕПР. Отже, не власне процес ПОЛ, а накопичення проміжних і кінцевих продуктів ліпопероксидації (що спостерігається при надмірній інтенсивності процесів ПОЛ і характерне для багатьох патологічних станів) виявляє токсичну дію на організм.



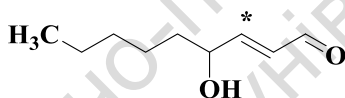
1 – 13-гідропероксиоктадекадієнова кислота
(похідний продукт ферментативної дії
15-ліпоксигенази на лінолеву кислоту)



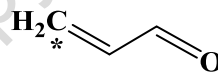
2 – 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂



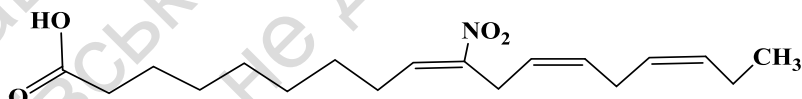
3 – ізопростан J₂



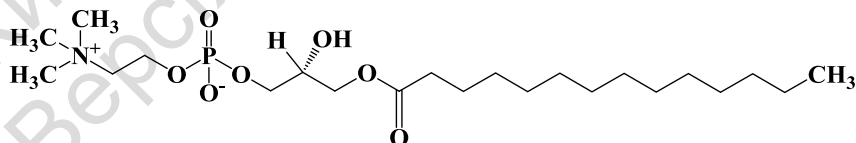
4 – 4-гідроксиноненаль (поряд із
гідропероксидами та малоновим
діальдегідом слугує маркером ПОЛ)



5 – акролейн



6 – нітроліноленова кислота



7 – лізофосфатидилхолін

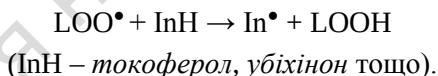
Рис. 6.21. Основні продукти перекисного окиснення ліпідів

До проміжних продуктів ПОЛ належать *діснові кон'югати, малоновий діальдегід (МДА) та 4-гідроксинафталаль (4-HNE)*. Реактивні альдегіди діють і як сигнальні молекули в клітині (за фізіологічної інтенсивності ПОЛ), і як цитотоксичні продукти. Деякі з них мають пряму токсичність (напр., 4-гідроксинафталаль), можуть спричиняти ковалентну модифікацію білків, порушення асоційованих із мембранами сигнальних шляхів, ушкоджувати ДНК і сприяти мутагенезу. 4-HNE є одним із найтоксичніших продуктів, що генеруються за ПОЛ. Токсичність цієї сполуки можна пояснити її швидкою взаємодією з тіолами та аміногрупами, а також її здатністю регулювати кілька транскрипційних факторів, чутливих до стресу, що контролюють клітинну проліферацію і/або диференціювання, виживання клітин, аутофагію, апоптоз і некроз.

Кінцеві продукти ПОЛ – *шифрові основи*, що утворюються при взаємодії вторинних (проміжних) продуктів, наприклад, МДА, з аміногрупами фосфоліпідів. При накопиченні кінцеві продукти ПОЛ змінюють мікрооточення мембранних ферментів, рецепторів, іонних каналів, спричиняють набухання мітохондрій і порушення функціонування дихального ланцюга та окисного фосфорилування, окиснюють SH-групи білків, ушкоджують ДНК, дестабілізують лізосомальні мембрани та порушують структуру амінокислот.

6.5.4. Антиоксидантні системи як регулятори рівнів АФК та процесів ПОЛ

Загальну класифікацію компонентів антиоксидантного захисту організму наведено на рис. 6.22. Деякі речовини, що належать до групи неферментативних антиоксидантів, мають рухливий атом водню, і тому реагують з вільними радикалами та каталізаторами вільнорадикального окиснення (напр., іонами перехідних металів). Рухливість атома Н зумовлена нестійким зв'язком між атомами С–Н і S–H. У результаті виникають малоактивні радикали самого антиоксиданта, що не здатні до продовження ланцюгової реакції, малоактивні і виводяться з організму:



Водночас накопичення радикалів антиоксидантів у клітині небажане. У деяких випадків антиоксиданти не обривають, а уповільнюють ланцюгову реакцію. Такий антиоксидантний захист спрямований проти всіх видів радикалів, що утворюються в клітині.

Інші неферментативні антиоксиданти, наприклад, *аскорбінова та ліпоєва кислоти*, можуть існувати в різних редокс-формах, при взаємодії з окисником вони переходять з відновленого стану в окиснений. Для

регенерації вихідної форми цих сполук необхідна активність відповідних ферментів (рис. 6.23).



Рис. 6.22. Класифікація компонентів антиоксидантного захисту

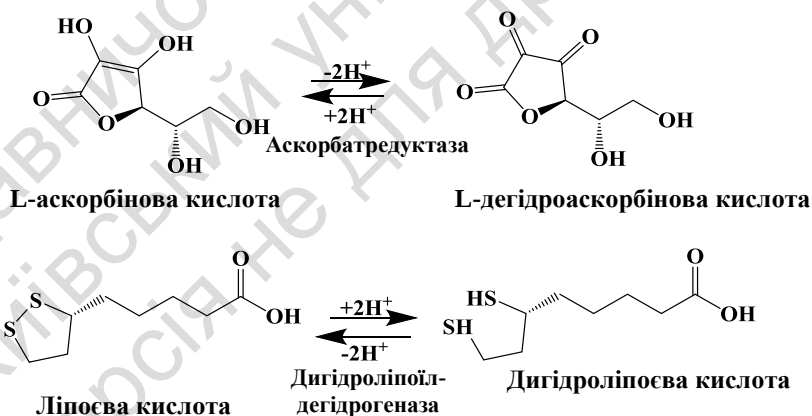


Рис. 6.23. Схема редокс-властивостей аскорбінової та ліпоєвої кислот

Найважливішою ланкою неферментативної антиоксидантної системи організму є і хелатні сполуки: феритин, гемосидерин, трансферин, сечова

кислота та інші, що здатні зв'язувати іони металів перехідної валентності і, таким чином, нейтралізувати основні каталізатори вільнорадикального окиснення в організмі.

Жиророзчинні неферментативні антиоксиданти (напр., вітамін Е, вітамін А та каротиноїди, убіхінон, естрогени) діють на рівні біологічних мембран, а водорозчинні (вітамін С, глутатіон, ліпоєва кислота, біофлавоноїди, трансферин, лактоферин, феритин, сечовина), у цитоплазмі клітин, у міжклітинній рідині, у плазмі крові та лімфі.

Ферментативні антиоксиданти класифікують у чотири рівні захисту клітини від дії активних форм кисню (рис. 6.24).

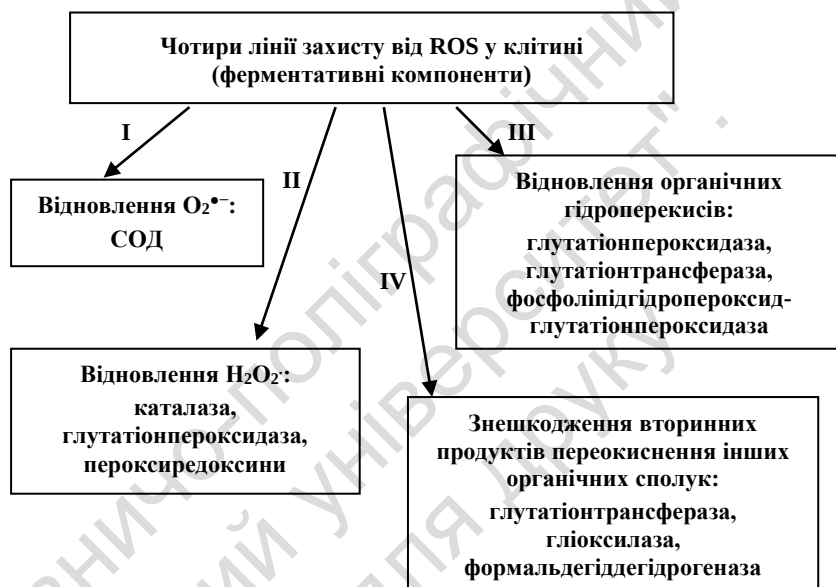
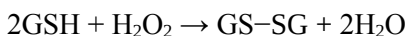
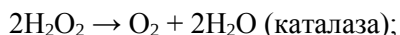


Рис. 6.24. Ферментативні антиоксиданти: чотири лінії захисту

Першу лінію захисту клітин від дії ROS (на рівні відновлення $O_2^{\bullet -}$) здійснює металофермент *супероксиддисмутаза*, що каталізує дисмутацію $O_2^{\bullet -}$ до H_2O_2 і O_2 .

Друга лінія захисту передбачає відновлення H_2O_2 і залучає кілька ферментів – *каталазу*, *глутатіонпероксидазу* і *пероксиредоксини*:



(глутатіонпероксидаза; GSH; – відновлений глутатіон,

GS-SG – окиснений глутатіон).

Допоміжним ферментом цієї, а також наступної, третьої лінії, є *глутатіонредуктаза*, що регенерує GSH із GS-SG шляхом НАДФН-залежного відновлення:



Джерелом НАДФН для цієї реакції є пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів.

На **третій лінії ферментативного антиоксидантного захисту** здійснюється відновлення органічних гідроперексидів:



Цю реакцію можуть каталізувати два ферменти – *глутатіонпероксидаза* і *глутатіонтрансфераза*. Остання, на відміну від глутатіонпероксидази, не здатна впливати на пероксид водню, і відновлює лише ROOH, один із її ізоферментів міститься безпосередньо у хроматині й відновлює ROOH ДНК у ядрі. Ще один фермент – *фосфоліпідгідропероксидглутатіонпероксидаза* – відновлює ROOH жирних кислот у складі фосфоліпідів (для цього не потрібний попередній гідроліз останніх).

Отже, таким чином три перші лінії захисту зменшують або навіть запобігають прогресуванню ПОЛ та окисній модифікації нуклеїнових кислот і білків, у той час як **четверта лінія захисту** необхідна для знешкодження вторинних метаболітів окисної модифікації:

- *глутатіонтрансфераза* кон'югує з відновленим глутатіоном ряд окиснених сполук, у тому числі, основні продукти ПОЛ – 4-гідроксикаленали й шкідливі епоксиди;
- *формальдегіддегідрогеназа* та *гліоксалаза*, що використовують GSH як кофермент, окиснюють свої субстрати до органічних кислот;
- *альдегіддегідрогеназа* окиснює малоновий діальдегід;
- *хінонредуктаза* (ДТ-діафораза) забезпечує двоелектронне відновлення хінонів у дигідрохінони, що запобігає утворенню шкідливих продуктів одноелектронного відновлення – семіхінонів;
- *епоксидгідролаза* гідратує епоксиди з утворенням діолів.

В антиоксидантній системі особливо важлива роль *глутатіону*, який є головним відновлювачем клітини, концентрація якого (1–10 мМ) вища, ніж вміст більшості органічних сполук. Як і інші низькомолекулярні антиоксиданти, він здатний безпосередньо відновлювати АФК, але одночасно функціонує і на трьох лініях ферментативного захисту (відновлення H_2O_2 , ROOH і знешкодження вторинних метаболітів окисної модифікації) із чотирьох (рис. 6.24). Глутатіон-залежні ферменти працюють в усіх частинах клітини, у тому числі, в ядрі, мітохондріях та ЕПР.

Глутатіон є трипептидом (*L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-L-гліцин*), який у клітині існує у двох формах (рис. 6.25):

- **відновлена** – GSH;
- **окиснена** – GS-SG (глутатіондисульфід).

Синтезується ця сполука у печінці, із неї з жовчю надходить у кишечник, звідти у плазму крові, а з крові – у клітини. Останній етап лімітується ферментом γ -глутамілцистеїнілсинтетазою, а також наявністю цистеїну.

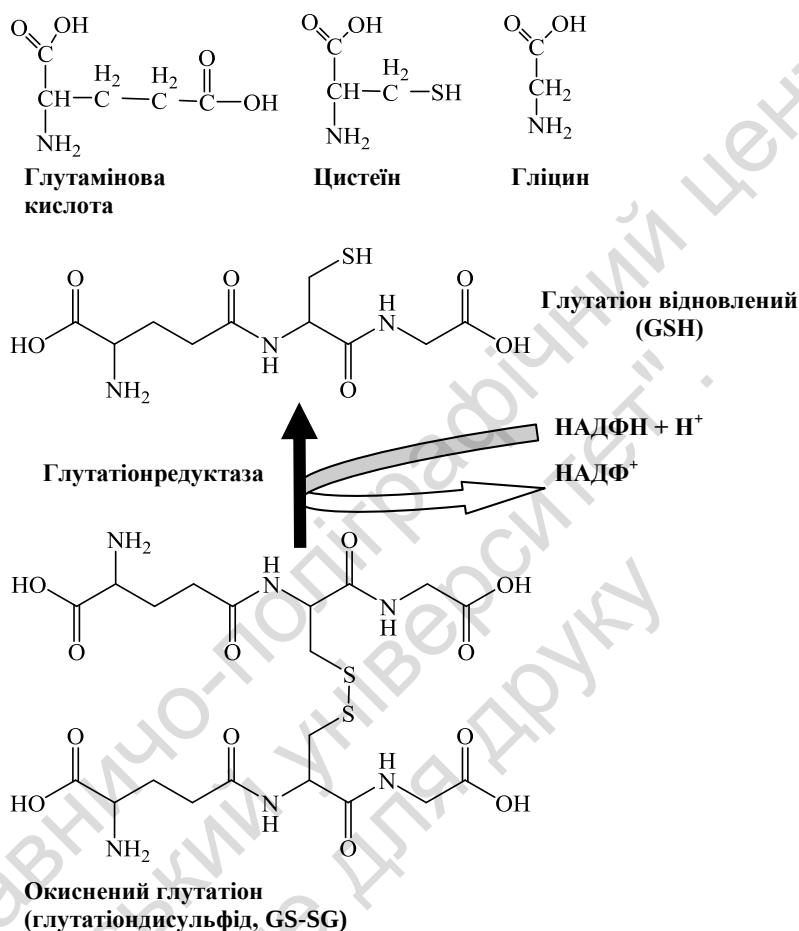


Рис. 6.25. Структура глутатіону та його редокс-форми

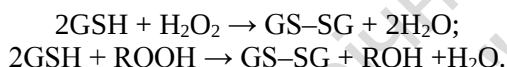
Вміст окисненого глутатіону в нормі становить лише 10 % від загального вмісту цього трипептиду. Відношення GS-SG/GSH для певної тканини є величиною сталою, зростання якої є чутливим індикатором окисного стресу. Глутатіон також виконує коферментні функції, бере участь у знешкодженні ксенобіотиків у печінці шляхом кон'югації, залучається до обміну ейкозаноїдів, впливає на біосинтез нуклеїнових кислот і білка, є резервом цистеїну, підтримує тіловий редокс-потенціал клітин, посилює резистентність клітин до шкідливих впливів, має значення для проліферації, клітинного дозрівання та росту.

Основними компонентами глутатіон-антиоксидантної системи організму є:

- глутатіон;
- глутатіонпероксидаза (ГП);
- глутатіонредуктаза (ГР);
- НАДФН;
- глутатіонтрансфераза (ГТ).

Пентозофосфатний шлях, як було зазначено, відіграє важливу роль у рециркуванні глутатіону, оскільки він постачає для роботи глутатіонредуктази НАДФН.

Глутатіонпероксидаза є селеноцистеїнвмісним білком (нестандартна амінокислота *селеноцистеїн* розташована в 41-му положенні), що має чотири гомологічні субодиниці і каталізує реакції знешкодження пероксиду водню й органічних гідроперексидів:



Селеноцистеїн (рис. 6.26) відіграє головну роль у каталізі і необхідний для синтезу ферменту, за аліментарної недостатності селену активність ферменту знижена. Фізіологічна роль ГП полягає в її залученні до захисних реакцій організму, зокрема, до процесів детоксикації активних форм кисню:

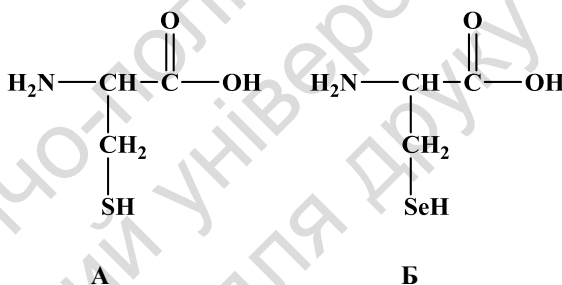


Рис. 6.26. Порівняльна структура цистеїну (А) і селеноцистеїну (Б)

Інший компонент глутатіон-залежної антиоксидантної системи – **глутатіонредуктаза** – локалізований у мітохондріях та ЕПР і підтримує достатній рівень відновленого глутатіону (і низький – окисненого) шляхом відновлення його дисульфідної (окисненої) форми за участю НАДФН. Для клітини вигідний саме такий шлях поповнення пулу GSH, адже на його синтез *de novo* необхідно витратити АТФ. Глутатіонредуктаза (ГР) є гомодимерним флавопротеїном, високоспецифічним до НАДФН і окисненого глутатіону: накопичення останнього завжди сприяє його відновлення цим ферментом:



Обидва розглянуті ферменти-компоненти глутатіонової антиоксидантної системи – ГП і ГР – працюють спряжено, адже під час перебігу глутатіонпероксидазної реакції утворюється глутатіондисульфід, і для збереження редокс-статусу клітини стає необхідним його відновлення за участю другого ферменту (рис. 6.27).

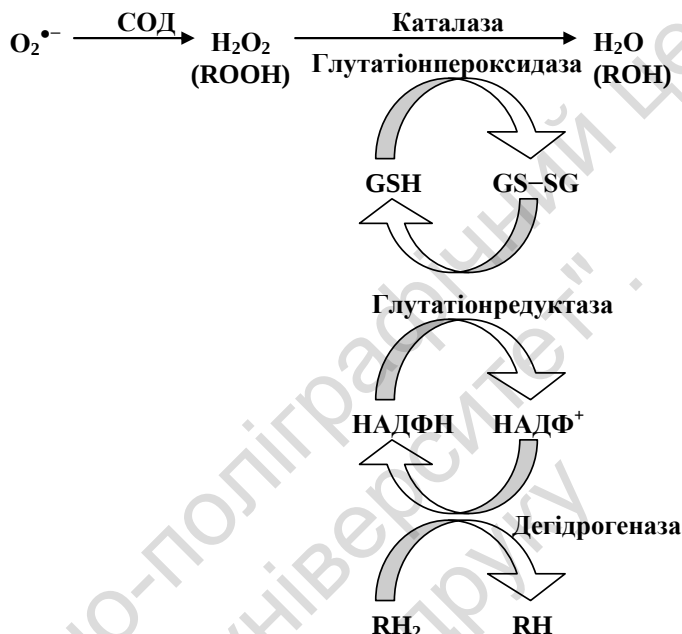


Рис. 6.27. Спряженість функціонування глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази

Ще один фермент глутатіон-залежної антиоксидантної системи – *глутатіонтрансфераза* – каталізує реакції знешкодження органічних гідроперекисів, тобто діє аналогічно глутатіонпероксидазі, а також залучається до детоксикації мітогенних і мутагенних сполук та продуктів окисного стресу, відновлення окиснених ацилів фосфоліпідів, бере участь у метаболізмі ксенобіотиків у печінці.

Тестові завдання

1. В організмі синтезується група важливих регуляторних сполук – простагландинів. Яка незамінна поліненасичена жирна кислота є джерелом синтезу цих речовин?

- а) ліноленова;
- б) арахідонова;
- в) ліолева;
- г) олеїнова;
- д) стеаринова.

2. При обстеженні підлітка, який страждає на ксантоматоз, виявлена сімейна гіперхолестеринемія. Концентрація яких ліпопротеїнів буде значно підвищена в крові при біохімічному дослідженні?

- а) ЛППЩ;
- б) ЛПВЩ;
- в) НЕЖК;
- г) хіломікронів;
- д) ЛПНЩ.

3. Сироватка крові пацієнтки з цукровим діабетом хільозна. Після відстоювання впродовж доби в холодильнику характер помутніння не змінився. При біохімічному дослідженні виявлено підвищення рівня тригліцеридів, відсутність хіломікронів, загальний холестерин у межах норми. Для якого типу гіперліпопротеїнемії це характерно?

- а) I типу;
- б) IIб типу;
- в) III типу;
- г) IIа типу;
- д) IV типу.

4. Під час обстеження у пацієнта виявлено атеросклеротичне ураження судин. Підвищення якого біохімічного показника є діагностичним критерієм атеросклерозу?

- а) холестерину;
- б) сечової кислоти;
- в) креатиніну;
- г) сечовини;
- д) білірубіну.

5. У пацієнта діагностована жирова дистрофія печінки. Порушення синтезу якої речовини в печінці призводить до такої патології?

- а) фосфатидилхоліну;
- б) сечовини;
- в) фібриногену;

- г) альбуміну;
- д) креатину.

6. У травленні ліпідів важливу роль відіграє процес їхнього емульгування у дванадцятипалій кишці. Цю функцію виконують:

- а) бікарбонати;
- б) ліпази;
- в) жовчні кислоти;
- г) фосфоліпіди;
- д) вільні жирні кислоти.

7. У хворого Б., 53 років, виявлені клінічні ознаки поширеного атеросклерозу коронарних артерій. Йому проведено дослідження рівня холестерину в сироватці крові. Які рівні цього показника вірогідні за такої патології?

- а) 7,2 ммоль/л;
- б) 4,6 ммоль/л;
- в) 5,2 ммоль/л;
- г) 8,8 ммоль/л;
- д) 3,0 ммоль/л.

8. Атерогенний ефект властивий:

- а) альфа-ліпопротеїдам;
- б) фосфоліпідам;
- в) ЛПВЩ;
- г) бета-ліпопротеїдам;
- д) поліненасиченим жирним кислотам.

9. У якій формі холестерин їжі потрапляє в кровотік?

- а) у складі хіломікронів;
- б) у складі змішаних міцел;
- в) у складі ЛПДНЩ;
- г) у комплексі з альбумінами;
- д) у складі залишкових хіломікронів.

10. При дослідженні показників ліпідного обміну необхідно дотримуватися таких правил:

- а) брати кров натщесерце;
- б) проби зберігати тільки у вигляді гепаринізованої плазми;
- в) посуд знежирювати і зневоднювати;
- г) перейти на дієту без холестерину за 2-3 доби до взяття крові для дослідження;
- д) застосовувати антиліпідемічну терапію перед дослідженням.

Розділ 7

ОБМІН БІЛКІВ ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ

Екзогенний білок є необхідним компонентом здорового харчування людини. Саме наявність білків із високою харчовою цінністю, яка визначається достатнім вмістом у їхньому складі незамінних амінокислот, дає змогу без проблем синтезувати різноманітні ендogenous білки – компоненти серцевого м'язу, мозку, нирок, печінки тощо. Новосинтезовані білки можуть виконувати структурну роль (колаген, еластин є білками сполучної тканини; кератин – нігтів і шкіри; деякі глікопротеїни – оболонки і стінки клітин), бути ферментами-біокаталізаторами (пепсин, амілаза), їхніми інгібіторами (альфа-1-антитрипсин) чи активаторами, залучатися до процесів мембранного транспорту (Na^+/K^+ -АТФаза) і перенесення молекул у біологічних рідинах (церулоплазмин, альбумін, трансферин), брати участь у скороченні м'язів (актин, міозин), захищати організм від патогенів (антитіла, інтерферони), крововтрат (фібриноген плазми) і тромбозів (протеїн С), регулювати експресію генів (транскрипційні фактори) або метаболізм у клітинах (білки-гормони та їхні рецептори).

Інтенсивність білкового обміну прийнято оцінювати за величиною **азотистого балансу** – добової різниці між кількістю азоту, що виділився з організму у складі азотвмісних компонентів сечі та калу (сечовина, сечова кислота, солі амонію, амінокислоти) і кількістю азоту білків, що надійшли з їжею. У нормі **азотиста рівновага** характерна для людини віком 25–50 років. **Позитивний азотистий баланс** може виявлятися при деяких *фізіологічних процесах* (ріст, інтенсивна регенерація, лактація, вагітність), а також *при патології* (доброякісні або деякі злоякісні пухлини, період одужання, при гіперсекреції гормону росту). За таких станів через потребу в нейтралізації надлишків аміаку часто пошкоджуються печінка і нирки. **Негативний азотистий баланс** може бути наслідком голодування, білково-енергетичної недостатності, цукрового діабету (інсулінозалежного), а також спостерігатися при стресі, гіперкортицизмі, злоякісних пухлинах, недостатності незамінних амінокислот. При цьому інтенсивно продукуються глобуліни гострої фази, одночасно альбуміно-глобуліновий коефіцієнт стає меншим від 1.

Причинами білкового голодування можуть бути:

- недостатнє надходження білків із їжею;
- незбалансоване харчування;
- порушення співвідношення між вмістом окремих незамінних амінокислот;

- порушення травлення у ШКТ;
- порушення всмоктування продуктів травлення білків.

У країнах Африки, Азії, Центральної і Південної Америки досить поширеним і в наш час залишається тип білкового голодування, відомий під назвою **квашіоркір** (аліментарний маразм). Цей стан супроводжується розпадом власних білків і негативним азотистим балансом. Перш за все втрачаються білки крові (розвивається *гіпопротеїнемія*) зі зниженням онкотичного тиску і розвитком набряків ("голодні набряки"); у сечі знижується загальний вміст азоту і вміст сечовини. Тривала білкова недостатність супроводжується пригніченням біосинтезу білків в організмі (зокрема, ферментів), що впливає на всі метаболічні процеси. При тривалому голодуванні також розпадаються білки печінки, гладеньких м'язів і шкіри (у цьому випадку зазначені ендогенні білки стають джерелом незамінних амінокислот для синтезу білків, більш потрібних організму). Останніми витрачаються білки серця і головного мозку.

Порушення біосинтезу білкових молекул більш рідкісні. Оскільки для нормального перебігу синтезу білків необхідні неушкодженість генетичних структур, які кодують білок, то правильне функціонування систем матричного синтезу, а також достатня кількість усіх 20-ти амінокислот, порушення білкового синтезу зазвичай пов'язані зі зміною кількості синтезованих молекул та утворенням аномальних білків.

Посилення чи пригнічення синтезу білків, що виникають при деяких патологіях, можуть бути викликані модуляцією ступеня конденсації хроматину в клітинах, порушенням трансляції (напр., при дії стрептоміцину на структуру рибосом) або змінами у процесах посттрансляційної модифікації білків. До подібних станів також можуть призводити порушення гормональної, нервової та імунної регуляції, а також нерегульована швидкість списування матричної РНК через неконтрольований вплив транскрипційних факторів або порушення гена-регулятора (останнє насамперед характерно для пухлинних клітин).

Поява аномальних білків може бути пов'язана з помилками в геномі, що ведуть до порушення амінокислотного складу відповідного білка (що спостерігається при серпоподібноклітинній анемії), з укороченням білкової молекули (коли транскрипція з ДНК-матриці відбувається тільки до місця дефекту в ній) чи синтезом аномально довгих білків (якщо мутація відбулася у "стоп-сигналі" і термінуючий кодон зник).

Отже, у цілому, порушення обміну білків можуть бути зумовлені:

- аліментарними причинами (змінами в кількостях харчового білка та його якісного складу);
- порушеннями процесів травлення білків у ШКТ (часто внаслідок обширної резекції шлунка та закупорювання або стискання вивідної протоки підшлункової залози) і всмоктування амінокислот у кишечнику;

- послабленням секреторної та посиленням моторної функції тонкої кишки (ентерити, ентероколіти);
- порушенням проміжного обміну амінокислот у печінці;
- порушенням кінцевих етапів обміну білків (аномалії і недостатність циклу сечовини);
- порушенням виведення кінцевих метаболітів обміну білків;
- порушенням синтезу простих і складних білків (наслідок – диспротеїнемія, гіпо- та гіперстани);
- розладами центральної та периферійної нервової системи (оскільки послаблення і відсутність нервових впливів на тканини призводить до порушення їхньої трофіки та розвитку трофічних виразок);
- розладами гуморальної регуляції: недостатність гормонів з анаболічною дією (СТГ, інсулін, статеві гормони) викликає первинне послаблення біосинтезу білка, тоді як тиреотоксикоз та гіперфункція кори наднирників – посилення процесів розпаду білків;
- посиленням розпаду білків при ушкодженні тканини (травми, запалення);
- спадковою недостатністю біосинтезу деяких білків (агаммаглобулінемія, анальбумінемія);
- синтезом аномальних за своєю структурою білків (гемоглобінопатії).

7.1. Травлення білків у шлунково-кишковому тракті

7.1.1. Основні процеси травлення білків у шлунково-кишковому тракті

Катаболізм білків передбачає гідроліз їхніх пептидних зв'язків за участю ферментів **пептидаз** (які ще називають **протеїназами**). Ці ферменти можуть гідролізувати *пептидні зв'язки всередині поліпептидного ланцюга (ендопептидази)* або відщеплювати *поодинокі амінокислоти*, або з $-\text{COOH}$, або з $-\text{NH}_2$ кінця *поліпептида (екзопептидази – карбоксипептидази й амінопептидази, відповідно)* (табл. 7.1).

Ендопептидази розщеплюють великі поліпептиди до олігопептидів; останні під дією екзопептидаз розпадаються до кінцевих продуктів травлення білків – амінокислот, ди- і трипептидів, які надалі абсорбуються ентероцитами. Залежно від джерела пептидаз, процес травлення білків поділяють на шлункову, підшлункову та кишкову фази. У ротовій порожнині білки не перетравлюються.

У шлунку при $\text{pH} = 1,5\text{--}2,5$ за наявності соляної кислоти білки розщеплюються під дією ферменту шлункового соку ендопептидази пепсину. Пепсин легко розщеплює альбуміни, глобуліни, міозин, і не гідролі-

зує кератини, колагени, протаміни, еластин, гістони та мукопротеїни. Шлунковий сік секретується парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка і містить *пепсиноген* – попередник пепсину, що є **проферментом (зимогеном)**. Зимогени містять додаткові амінокислоти в поліпептидному ланцюзі, які інгібують ферментативну активність. Видалення цих амінокислот сприяє формуванню такої конформації білкової молекули, за якої фермент набуває активності. Активація пепсину відбувається повільно (під впливом HCl) або дуже швидко – аутокаталітично, під дією вже активованого пепсину.

Таблиця 7.1

Травні ферменти

За місцем утворення: • шлунковий сік: – пепсин – ренін (зсідання молока) – гастриксин (пепсиноподібний фермент) • панкреатичний сік: – трипсин – хімотрипсин – колагеназа – еластаза – карбоксипептидаза • кишковий сік: – амінопептидази – дипептидази За функціями: • ендопептидази – пепсин, ренін, гастриксин, трипсин, хімотрипсин, колагеназа, еластаза • екзопептидази – амінопептидази, карбоксипептидази • дипептидази

Окрім активації пепсину та створення оптимуму рН для його дії, соляна кислота у шлунку має й інші функції:

- спричиняє набухання білків, їхню часткову денатурацію і гідроліз;
- здійснює бактерицидну дію, запобігаючи розвитку в шлунку патогенної мікрофлори;
- стимулює вироблення секретину;
- прискорює всмоктування заліза і кальцію.

Регуляторами виділення соляної кислоти та пепсину парієтальними клітинами шлунка виступають гормоніди ШКТ *гастрин* і *гістамін* (активатори) та *ентерогастрин* (виділяється при надходженні їжі у дванадцятипалу кишку, є інгібітором).

Іншим ферментом, що міститься у шлунковому соку, є **ренін (хімозин)**. Цей ензим синтезується у формі *прохімозину* і за $\text{pH} = 5$ (це pH шлунка немовлят) перетворюється на активну форму, що має pH оптимум 3,5 – 5. Він перетворює казеїноген молока на нерозчинну кальцієву сіль казеїну шляхом відщеплення пептиду, тобто бере участь у зсіданні молока, сприяючи довшому затриманню білка молока у шлунку для кращого його перетравлення. У дорослих людей таку функцію здійснює пепсин.

Таким чином, унаслідок дії пепсину білок розщеплюється до високомолекулярних поліпептидів, які надходять до дванадцятипалої кишки, де за $\text{pH} = 7,8\text{--}8,4$ підлягають дії ферментів соку підшлункової залози та кишкового соку (табл. 7.1).

Більшість панкреатичних ферментів залучені до **порожнинного травлення**, тоді як ферменти кишкового соку, який секретується клітинами слизової оболонки кишечника (*аміно-* та *дипептидази*), а також панкреатичні *карбоксипептидази А і В*, здійснюють **пристінкове травлення**. У результаті комплексної дії цих ферментів утворюються вільні амінокислоти, здатні реабсорбуватися в кишечнику (рис. 7.1).

Ферменти підшлункового тракту працюють у слабколужному середовищі ($\text{pH} 7,5\text{--}8,5$), яке створюється **бікарбонатом натрію**, що секретується підшлунковою залозою та нейтралізує кисле середовище харчової грудочки, що надходить зі шлунка, а також створює оптимальне pH для функціонування панкреатичних ферментів. Ці протеази – **трипсин, хімотрипсин, еластаза** – синтезуються у вигляді проферментів (*трипсиногену, хімотрипсиногену, проеластази*) з одного попередника. Трипсиноген перетворюється на трипсин шляхом обмеженого протеолізу під впливом *ентерокінази* (фермент, що секретується клітинами кишечника) або аутокаталітично. Хімотрипсиноген перетворюється на трипсин, а проеластаза – на еластазу під дією трипсину, а перший ще й аутокаталітично. Отже, трипсин є загальним активатором усіх панкреатичних проферментів.

Загалом, **вироблення ферментів у вигляді проферментів** запобігає їхній руйнівній дії на білкові структури клітин самих травних залоз, а також на інші ендогенні білки, у тому числі, і біокаталізатори (амілаза, ліпаза тощо). Іншою формою захисту є існування **білків-інгібіторів протеїназ** (напр., альфа-1-антитрипсин і антихімотрипсин). При гострому панкреатиті трипсин та інші ферменти підшлункової залози виходять у кров і стають індикаторами ушкодження. У таких випадках у клініці застосовують сучасні препарати, що є інгібіторами протеолітичних ферментів підшлункової залози широкого спектра дії. Зокрема, лікарський

засіб *ю-трін*, дієвою речовиною якого є *улінастатін* – полівалентний інгібітор серинових протеїназ, який водночас має властивості блокатора секреції прозапальних цитокінів, пригнічувача коагуляції, фібринолізу та стимулятора мікроперфузії.

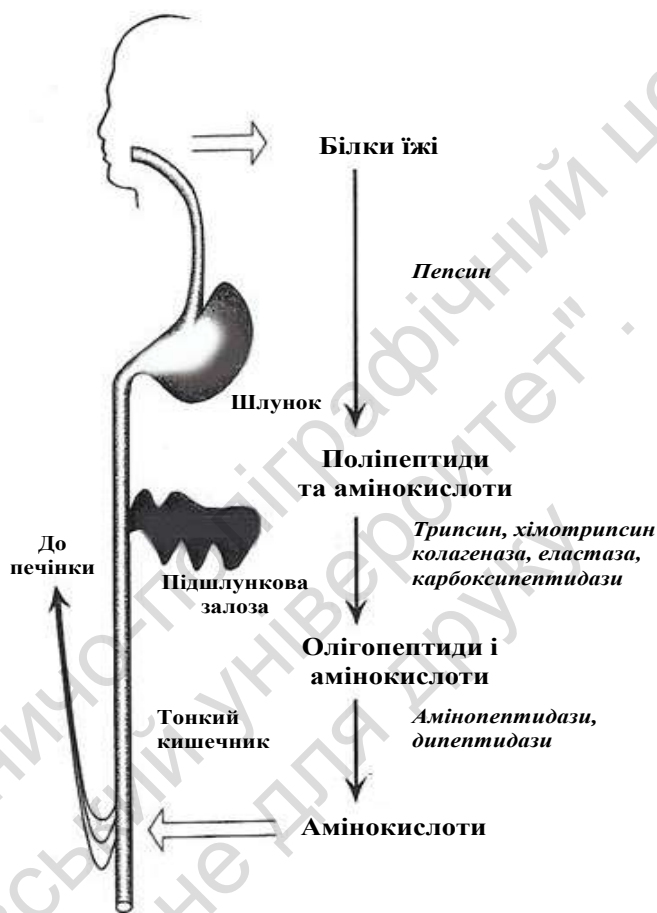


Рис. 7.1. Схема травлення білків у ШКТ

Важливими регуляторами секреції соку підшлункової залози є секретин і холецистокінін-панкреозимін. **Секретин** утворюється у дванадцятипалій кишці та сприяє утворенню підшлункового соку, бідного на ферменти, але багатого на бікарбонати, які створюють слабколужне середовище (рН 7,5–8,5), оптимальне для дії травних ферментів у кишечнику. **Холецистокінін-панкреозимін** секретується там само і стимулює виділення підшлункового соку, багатого на ферменти та бідного на бікарбонати.

Всмоктування продуктів розщеплення білків. У дорослих у кишечнику всмоктуються, головним чином, амінокислоти, а у новонароджених – ще й короткі пептиди та імуноглобуліни молока. Пептиди коров'ячого молока після всмоктування здатні надходити у кров і забезпечувати *ентеральну сенсibiliзацію*.

Всмоктування амінокислот через мембрану тонкого кишечника відбувається в основному подібно до реабсорбції глюкози за допомогою *специфічних Na^+ -залежних транспортерів* (вторинно-активний транспорт, який здійснюється за рахунок градієнта концентрації іонів натрію, створеного Na^+/K^+ -АТФазою). Ідентифіковано шість систем такого котранспорту:

1) *симпортер нейтральних амінокислот з коротким або полярним радикалом* (Сер, Тре, Ала);

2) *симпортер нейтральних амінокислот з ароматичним або гідрофобним радикалом* (Фен, Тир, Трп, Мет, Вал, Лей, Іле);

3) *симпортер імінокислот* (Про, гідроксиПро (ОН-Про));

4) *симпортер лужних амінокислот* (Ліз, Арг, Цис);

5) *симпортер кислих амінокислот* (Асп, Глу);

6) *симпортер β -амінокислот* (β -Ала, Тау).

Ці транспортні системи також є в ниркових каналцях (див. підрозд. 3.2); дефекти у структурах їхніх білкових молекул можуть стати причиною хвороб (напр., хвороба *Хартнупа*; п. 7.1.2).

Вільні амінокислоти, ди- і трипептиди реабсорбуються в тонкому кишечнику через мембрану ентероцитів із залученням відповідних **H^+ -залежних мембранних транспортних систем** (також вторинно-активний транспорт, що залежить від роботи H^+ -АТФази). Усередині еритроцитів ди- і трипептиди надалі гідролізуються лізосомальними протеазами до амінокислот. Отже, через базолатеральну мембрану еритроцитів у кров ворітної вени переносяться, головним чином, вільні амінокислоти.

Олігопептиди й невеликі білки часом можуть потрапляти всередину ентероциту шляхом піноцитозу. Дуже мала їхня кількість після всмоктування із ентероцитів надходить у кров, після чого або виводяться через нирки (пепсин, підшлункова амілаза), або розкладаються протеазами крові.

Після всмоктування у кишечнику амінокислоти надходять у кров ворітної вени, а з нею – до печінки, де можуть бути використані на синтез нових білків, перетворюватися на енергію, глюкозу або на нейтральний жир, а також вивільнюватися в загальний кровотік і транспортуватися до інших клітин організму.

Гниття (ферментація) білків у кишечнику. Неперетравлені білки та амінокислоти, що не всмокталися, надходять до товстого кишечника, де під впливом ферментів мікрофлори із них утворю-

ються продукти, не характерні для обміну амінокислот в організмі, і навіть отруйні. Отже, **гниття білків** – це процес перетворення амінокислот під впливом ферментів непатогенних бактерій у товстому відділі кишечника. Ці процеси включають (рис. 7.2):

- декарбоксилювання ароматичних амінокислот (1);
- розщеплення бічних ланцюгів триптофану і тирозину (2);
- ферментація сірковмісних амінокислот (3).

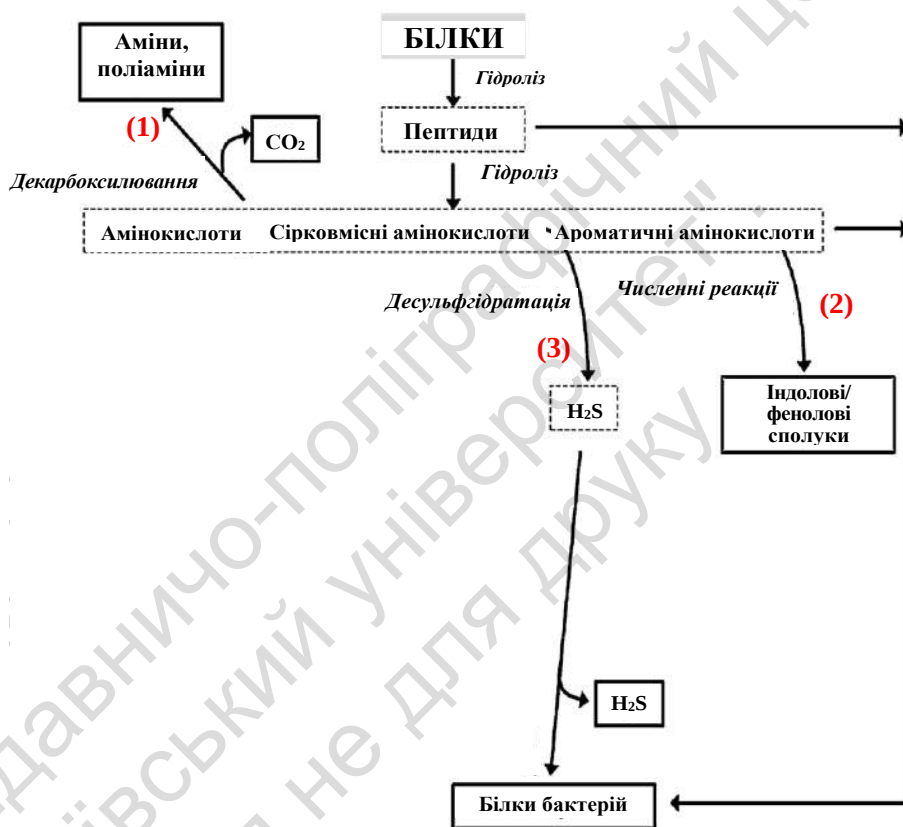
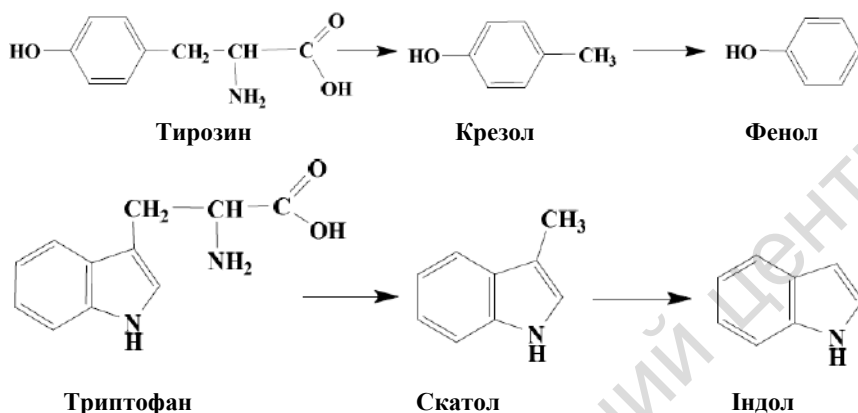


Рис. 7.2. Основні процеси гниття білків у кишечнику

При декарбоксилюванні ароматичних амінокислот утворюються аміни (фенілаланін → фенілетиламін, тирозин → тирамін, триптофан → триптамін) і діаміни (лізин → кадаверин, орнітин → путресцин, аргінін → агматин). Діаміни утворюються переважно при гнитті трупів (трупні отрути). Розпад бічних ланцюгів триптофану і тирозину призводить до утворення крезолу і фенолу (із тирозину) та скатолу й індолу (із триптофану):



При розпаді сірковмісних амінокислот утворюються сірководень (H_2S) і метилмеркаптан (CH_3SH).

Посилення процесів гниття у кишечнику характерне для більшості кишечних інфекцій. При цьому під дією декарбоксилаз патогенних бактерій у кишечнику утворюється велика кількість ди- та моноамінів, які спричиняють:

- загальну інтоксикацію;
- порушення проникності мембран слизової оболонки кишечника, що призводить до проносів;
- зневоднення тканин;
- підвищення температури тіла.

Знешкодження більшості утворених токсичних речовин відбувається в печінці – органі, у який вони потрапляють, транспортуючись з кров'ю по ворітній вені (рис. 7.3).

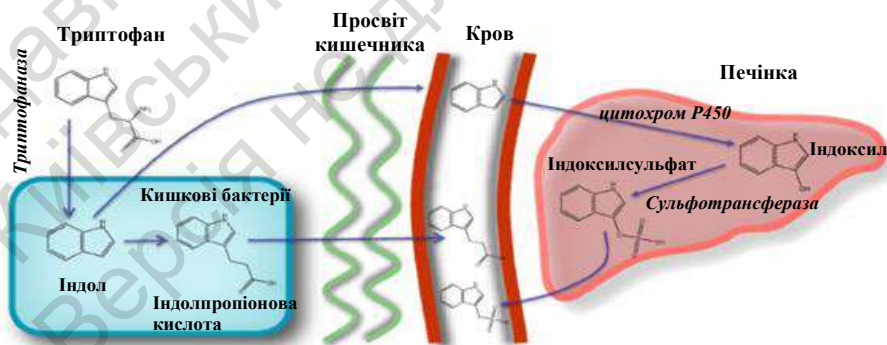


Рис. 7.3. Роль печінки у процесах детоксикації продуктів гниття білків у кишечнику

Залежно від наявності полярних функціональних груп (зокрема, $-\text{OH}$) реакції детоксикації можуть відбуватися в один чи два етапи. Сполуки, що не містять полярних груп (напр., індол і скатол), спочатку стають субстратами в *реакціях модифікації*. Ці реакції зазвичай ідуть за механізмом гідроксильовання, потребують ферментів *монооксигеназ* (напр., цитохрому Р450) і як продукт утворюють гідроксильовані похідні субстратів (так із індолу утворюється індоксил, а зі скатолу – скатоксил) (рис. 7.4).

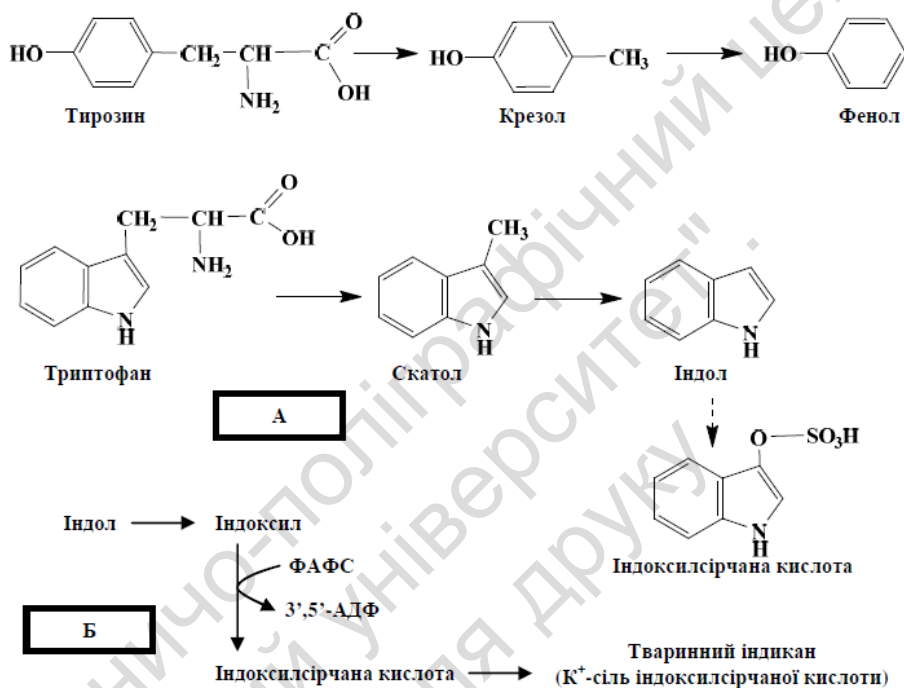


Рис. 7.4. Механізми перетворень тирозину і триптофану на токсичні похідні у кишечнику (А) та знешкодження останніх у печінці (на прикладі похідних триптофану, Б)

Утворені в реакціях модифікації гідроксильовані похідні токсичних речовин (такі, як індоксил і скатоксил), а також токсини, у молекулах яких наявні полярні функціональні групи (напр., фенол і крезол), надалі вступають у *реакції кон'югації*, які передбачають приєднання до субстрату гідрофільної сполуки – сірчаної кислоти, глюкуронової кислоти, гліцину, таурину, глутатіону тощо за участю ферментів *трансфераз*.

Кон'югація із сірчаною кислотою передбачає взаємодію субстрату з активною формою сірчаної кислоти – 3'-фосфоаденозил-5'-фосфосульфатом (ФАФС) під впливом ферменту *сульфотрансферази* (рис. 7.4, Б). У випадку субстрату індоксилу продуктом реакції є індоксилсірчана кислота.

Визначення вмісту калієвої солі індоксилсірчаної кислоти – **тваринного індикану** – використовують як для оцінки стану процесів кон'югації у печінці (знижується при хворобах паренхіми печінки), так і для визначення рівня процесів гниття білків у кишечнику (зростає при посиленні гниття). Норма – 1,2–3,2 мкмоль/л. Кон'югація з глюкуроновою кислотою потребує активної форми глюкуронової кислоти – *уридиндифосфоглюкуронової кислоти* (УДФГК) і ферменту *УДФ-глюкуронілтрансфери*.

7.1.2. Порушення травлення білків при патології органів шлунково-кишкового тракту

Порушення травлення білків у ШКТ можуть бути наслідками недостатності процесів порожнинного чи пристінкового травлення, механізмів всмоктування продуктів травлення в тонкому кишечнику, а також змінами у перебігу внутрішньоклітинного травлення. Деякі типи порушення травлення білків можуть бути зумовлені **ензимопатіями** – патологічними змінами у функціях ферментів, які, у свою чергу, можуть бути *набутими* (викликаними хронічними ентеритами, виразками, панкреатитами, порушенням утворення коферментів, наявністю антивітамінів, а також солей важких металів, здатних інгібувати ферменти, що мають SH-групи) або *спадковими*, зумовленими генетичними дефектами в молекулах ферментів.

Недостатність порожнинного травлення часто пов'язана зі зниженням секреторної функції шлунка, кишечника, підшлункової залози, порушенням жовчовиділення і супроводжується накопиченням в організмі токсичних сполук – індолу, скатолу й аміаку. Зазначені стани, у свою чергу, можуть бути викликані зниженням рухової функції травного каналу, аліментарними порушеннями (переїданням, несбалансованим харчуванням, нестачею вітамінів у поєднанні з психічними і фізичними перенапруженнями, переохолодженням, перегріванням – чинниками, які гальмують секреторну функцію травних залоз), виразковою хворобою, гастритом, панкреатитом, ускладненням після резекції шлунка.

Недостатність пристінкового травлення спостерігається при хронічних захворюваннях тонкого кишечника з виникненням змін у слизовій оболонці. Прикладами порушення травлення білків у ШКТ можуть бути:

- **целякія** – неповне розщеплення гліадину (білка злакових) у ШКТ. Пептиди при цьому всмоктуються у кров (*поліпептидемія*), де токсично діють на організм і можуть стати причиною алергійних станів;
- **пептонурія** – стан, при якому пептиди з'являються у сечі;
- **креаторея** – у калі наявні неперетравлені м'язові волокна (за панкреатитах або через швидку евакуацію шлункового вмісту).

Порушення всмоктування амінокислот у кишко-
нику супроводжуються аналогічними порушеннями реабсорбції аміно-
кислот у каналцях нирок (через подібність транспортних систем) і розви-
тком ниркової гіпераміноацидурії (рис. 7.5). Такі стани отримали назву
транспортних аміноацидопатій, яких на сьогодні виявлено 10 різновидів.

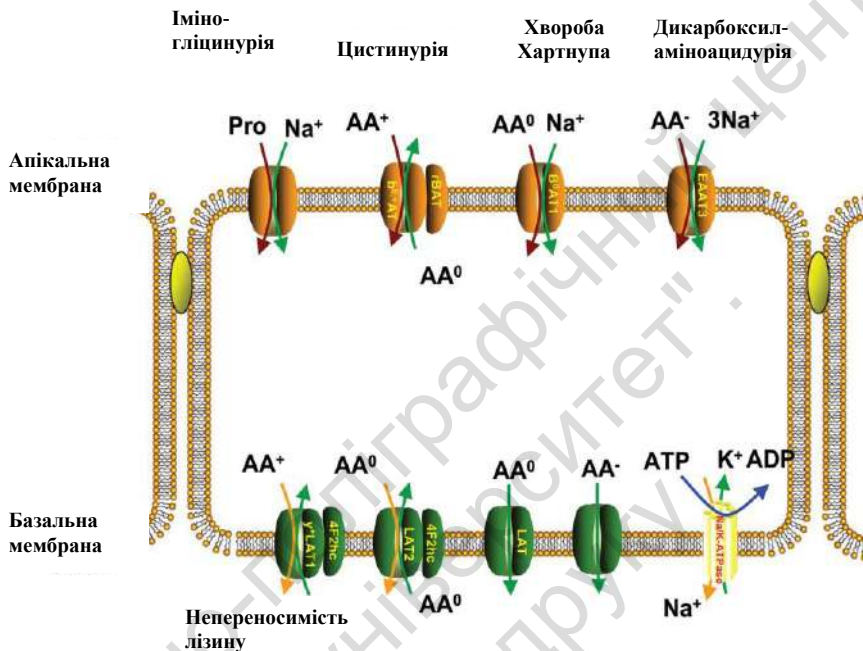


Рис. 7.5. Механізми розвитку транспортних аміноацидопатій

П'ять типів аміноацидопатій зумовлені аномаліями специфічних транс-
портних систем, *кожна з яких переносить кілька амінокислот*:

- цистинурія;
- хвороба Хартнупа;
- дибазикаміноацидурія;
- дикарбоксиламіноацидурія (безсимптомна);
- іміногліцинурія (безсимптомна).

П'ять інших транспортних аміноацидопатій є *субстратспецифічними розладами*:

- гіперцистинурія;
- гістидинурія;
- лізинурія;
- мальабсорбція триптофану;
- мальабсорбція метіоніну.

Цистинурія характеризується різким підвищенням виділення із сечею чотирьох амінокислот одночасно: лізину, аргініну, орнітину та цистину без підвищення вмісту цистину у крові. Через погану розчинність цистину в сечовивідних шляхах при цьому утворюються цистинові камені. Причиною патології є повна блокада реабсорбції цистину і часткове порушення всмоктування трьох інших амінокислот у нирках.

Цистиноз є більш важкою патологією і супроводжується загальною аміноацидурією із цистинурією, відкладенням кристалів цистину в ретикулоцитах кісткової тканини, мозку, селезінки, печінки і клітинах рогівки ока без утворення цистинових каменів. Причиною є вроджене порушення реабсорбції майже всіх амінокислот (за винятком циклічних) у каналцях нирок. Одночасно порушується біосинтез білків, що спричиняє затримку фізичного росту.

Хвороба Хартнупа виникає внаслідок вродженого порушення всмоктування триптофану в кишечнику і реабсорбції його та продуктів його обміну в нирках з одночасним порушенням всмоктування і посиленням екскреції високомолекулярних нейтральних амінокислот. При цьому під час гниття в кишечнику утворюється надлишкова кількість тваринного індикану.

При **дибазикаміноацидурії** не реабсорбуються аргінін, лізин, орнітин.

Мальабсорбція триптофану має прояви, схожі на хворобу Хартнупа, хоча в цьому випадку порушено тільки транспорт триптофану. У кишечнику утворюється надлишок похідних індолу, наслідком чого стає індіканурія та індолфекалія. Надлишок індолу може порушувати процеси кровотворення та ушкоджувати нервову систему.

Мальабсорбція метіоніну спричиняє недостачу незамінної амінокислоти метіоніну, унаслідок чого порушується синтез меланіну, спостерігається розумова відсталість і затримка росту.

7.2. Загальні шляхи внутрішньоклітинного (проміжного) обміну амінокислот

Амінокислоти, що утворилися в результаті травлення білків у кишечнику, надходять до печінки через ворітну вену. Ендогенні амінокислоти також можуть утворюватися безпосередньо в печінці внаслідок руйнування власних білків або (у випадку замінних амінокислот) синтезуватися *de novo*. Утворені амінокислоти надалі використовуються печінкою для синтезу білків (зокрема, більшості протеїнів печінки та плазми крові) або інших азотвмісних сполук, таких як:

- креатин;
- гем;
- холін;

- пурини;
- піримідини;
- нуклеотиди;
- нуклеотидні коферменти;
- аміни;
- глутатіон.

За умов тривалого голодування амінокислоти можуть виступати джерелом енергії або використовуватися для синтезу глюкози в процесах глюконеогенезу чи формувати кетонів тіла. Більшість реакцій проміжного обміну амінокислот відбувається у клітинах печінки. До них належать реакції дезамінування, трансамінування та декарбоксилювання (рис. 7.6).

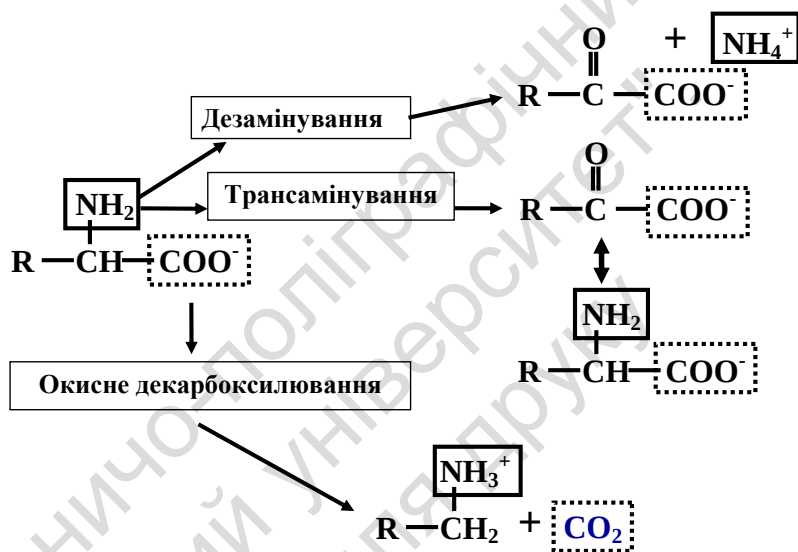
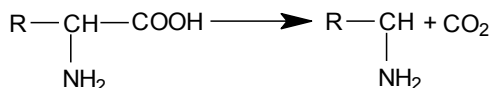


Рис. 7.6. Загальні шляхи проміжного обміну амінокислот

7.2.1. Декарбоксилювання амінокислот.

Біогенні аміни

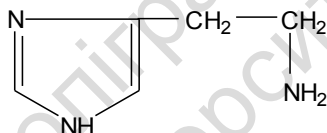
Декарбоксилювання – це процес відщеплення за участю ферментів **декарбоксилаз** карбоксильної групи амінокислот у вигляді CO_2 :



Простетичною групою декарбоксилаз є **піридоксальфосфат**. Процес декарбоксилювання амінокислот у тканинах відбувається в незначних

масштабах (переважно у печінці). Основне місце локалізації процесу – кишечник, де під час гниття білків на неперетравлені залишки протеїнів діють бактеріальні декарбоксилази (див. п. 7.1.1). У кишечнику здорової людини декарбоксилювання здійснюється на низьких рівнях за участю декарбоксилаз непатогенних бактерій. У той час як при кишкових захворюваннях (дизентерія, черевний тиф, холера тощо) підвищується активність декарбоксилаз патогенних бактерій, у результаті чого утворюються аміни, що складають картину кишкового захворювання. Це загальний, але не основний шлях обміну амінокислот, у результаті якого утворюється ряд біологічно активних речовин – **біогенних амінів**. Моноаміно-монокарбонові кислоти при цьому є попередниками моноамінів, а діаміномономонокарбонові кислоти – діамінів. Утворені аміни надалі метаболізуються за участю ферментів **моноамінооксидази (MAO)** або **діамінооксидази (DAO)**. Інгібітори MAO застосовують для лікування депресивних станів.

Гістамін – біогенний амін, який утворюється при декарбоксилюванні гістидину:



Він є регулятором фізіологічних функцій кишечника, а також, регулюючи цикл "сон/пробудження", функціонує як нейромедіатор. На відміну від інших біогенних амінів, гістамін має судинорозширювальну дію і, таким чином, знижує кров'яний тиск. У великій кількості ця сполука утворюється в місці запалення. При цьому, викликаючи розширення судин у місці запалення та підвищуючи їхню проникність, вона прискорює надходження лейкоцитів, сприяючи активації захисних сил організму та виникненню алергійних симптомів. Також гістамін стимулює секрецію шлункового соку і слини, є медіатором болю та викликає скорочення гладеньких м'язів легень, що може призвести до нападу задухи і викликати "гістаміновий" шок.

Серотонін – біогенний амін, який утворюється при декарбоксилюванні та подальшому окисненні триптофану (рис. 7.7).

Серотонін у високій концентрації міститься в тромбоцитах і ШКТ, у менших кількостях – у мозку та сітківці. Це нейромедіатор-моноамін, що регулює настрій, апетит, сон, а також залучається до процесів запам'ятовування та навчання. Зниження активності серотонінергічної нейромедіаторної системи спричиняє розвиток **депресії**, тому модуляція рівнів серотоніну в синаптичній щілині є одним із головних напрямів дії ряду **антиде-**

пресантів. Серотонін також є вазоконстриктором, він підвищує артеріальний тиск, залучаючись до патогенезу гіпертонічної хвороби, а також регулює температуру тіла, процеси дихання, ниркової фільтрації, перистальтику кишечника.

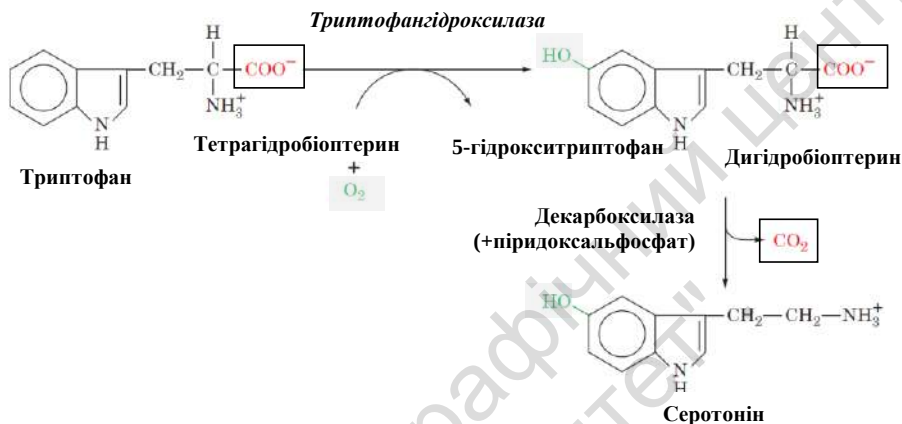
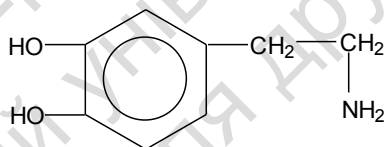


Рис. 7.7. Реакції синтезу серотоніну

Дофамін є катехоламіном, який утворюється при декарбоксилюванні діоксифенілаланіну (ДОФА):



Дофамін є похідним тирозину і попередником катехоламінів – норадреналіну й адреналіну (рис. 7.8). У мозку він функціонує як нейромедіатор, який відіграє роль у мотиваційному компоненті поведінки і залучений до контролю рухової діяльності та регуляції вивільнення ряду гормонів. **Хвороба Паркінсона** – нейродегенеративний розлад, що проявляється тремором і порушенням рухів, спричинений втратою дофамін-продукуючих нейронів, тоді як **шизофренія** є наслідком гіперактивності дофамінергічної системи мозку.

При подальшому окисненні та метилюванні утворюються інші катехоламіни – норадреналін і адреналін. У цілому катехоламіни регулюють діяльність серцево-судинної системи (дофамін, норадреналін та адреналін), стимулюють мобілізацію депонованих вуглеводів і жирів (адреналін), є нейромедіаторами ЦНС (дофамін і норадреналін).

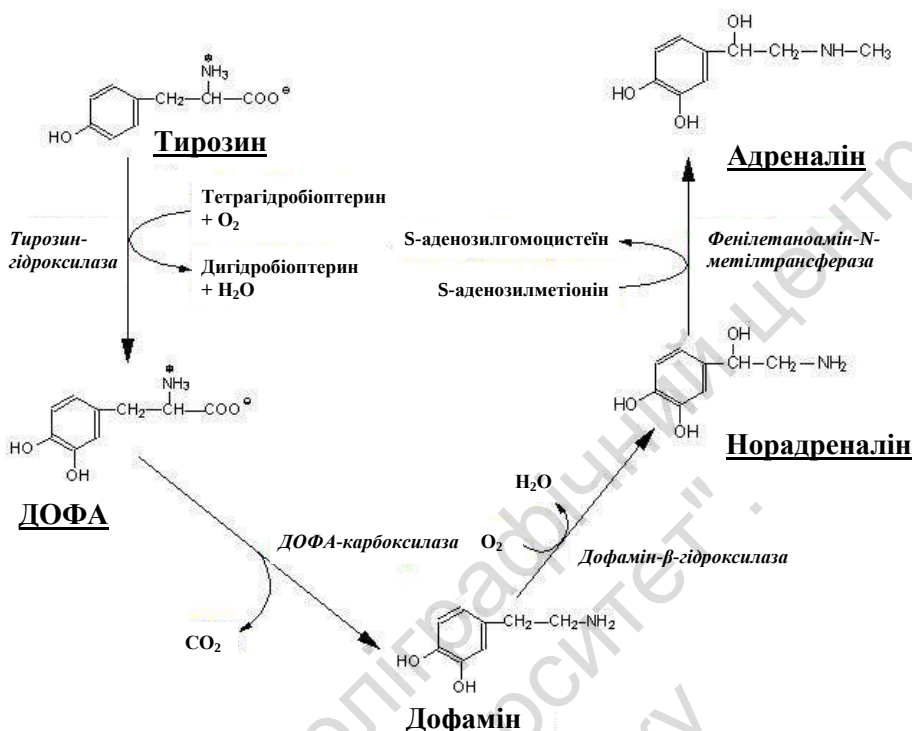
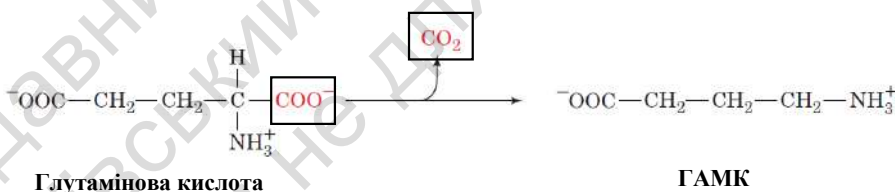


Рис. 7.8. Реакції синтезу катехоламінів

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) утворюється в нервовій тканині при декарбоксилюванні глутамінової кислоти у процесі, який є відгалуженням від циклу Кребса і відомий під назвою "ГАМК-шунт":



ГАМК – це головний гальмівний нейромедіатор ЦНС, який чинить гальмівну дію на процеси збудження в сірій речовині кори мозку, регулює тонус м'язів і залучається до механізмів пам'яті. Недостатність ГАМК призводить до виникнення конвульсій і розвитку епілепсії, тому препарати ГАМК використовують при лікуванні цього захворювання, а також у психіатрії як заспокійливий засіб.

Таурин – похідний цистеїну, що залучається до кон'югації жовчних кислот, необхідний для нормального функціонування серцево-судинної системи, розвитку і функцій скелетних м'язів, сітківки, ЦНС.

$$\begin{array}{ccccccc} \text{H}_2\text{C} & - & \text{CH}_2 & - & \text{CH}_2 & - & \text{CH}_2 & - & \text{CH}_2 \\ | & & & & & & & & | \\ \text{NH}_2 & & & & & & & & \text{NH}_2 \end{array} \quad \begin{array}{ccccccc} \text{H}_2\text{C} & - & \text{CH}_2 & - & \text{CH}_2 & - & \text{CH}_2 \\ | & & & & & & | \\ \text{NH}_2 & & & & & & \text{NH}_2 \end{array}$$

Путресцин

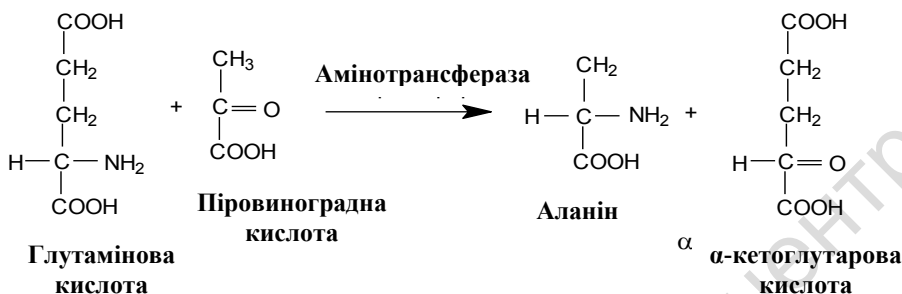
При деяких захворюваннях, що супроводжуються посиленням процесів гниття білків у кишечнику, процеси декарбоксилювання лізину й орнітину під впливом мікрофлори інтенсифікуються (див. п. 7.1.2), що може призвести до отруєння організму цими біогенними діамінами, які належать до трупних отрут.

$$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$$

7.2.2. Трансамінування амінокислот

$$\begin{array}{c} \text{R}_1-\text{CH}-\text{COOH} + \text{R}_2-\text{CH}-\text{COOH} \longrightarrow \text{R}_1-\text{CH}-\text{COOH} + \text{R}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ | \qquad \qquad \qquad || \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$$

Суть реакції – перенесення аміногрупи від амінокислот, що на даний момент містяться в організмі в надлишку, на α -кетокислоту з утворенням нової амінокислоти і α -кетокислоти. Майже в усіх реакціях трансамінування беруть участь глутамінова кислота (амінокислота) і відповідна їй кетокислота – α -кетоглутарат:

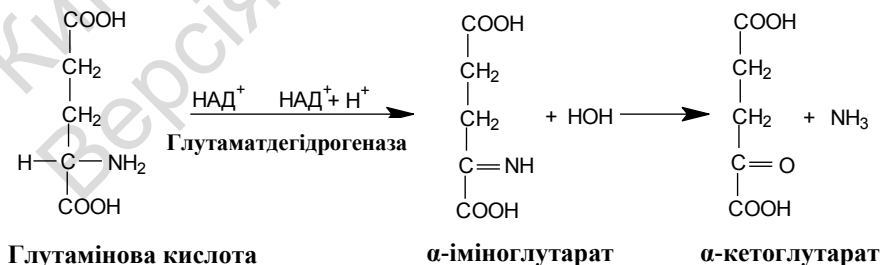


Як було зазначено (див. п. 3.1.2), у клініці серед трансаміназ найбільше значення мають аспартатамінотрансфераза (АсАТ) та аланінамінотрансфераза (АлАТ). Трансаміназний тест використовується не тільки для встановлення діагнозу захворювання, але й для прогнозування та контролю ефективності лікування.

7.2.3. Окисне дезамінування амінокислот

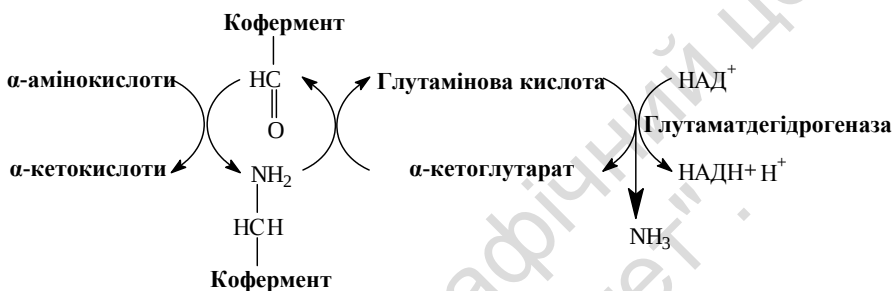
При окисному дезамінуванні амінокислот утворюються відповідні кетокислоти. НАД⁺, ФАД або ФМН виконують роль акцептора водню. У цій реакції беруть участь оксидази амінокислот і дегідрогенази. Окисне дезамінування амінокислот здійснюється кількома шляхами:

- пряме окисне дезамінування відбувається в мітохондіях клітин печінки і нирок під дією *неспецифічних L-оксидаз амінокислот* із кофактором ФМН. Оптимум рН даних ферментів дорівнює 10 і, оскільки у тканинах рН ≈ 7 , то L-оксидази малоактивні;
- за участю *оксидаз D-амінокислот*, які набагато активніші, наявні в печінці, нирках, мозку і функціонують за наявності ФАД. Але у складі білків немає D-амінокислот, тому внесок даного ферменту в дезамінування амінокислот незначний;
- із залученням *НАД⁺-залежної глутаматдегідрогенази*, що каталізує реакцію дезамінування глутамінової кислоти з утворенням α -кетоглутарату:



Ця реакція є основним джерелом аміаку в організмі людини; вона обернена, тобто глутаматдегідрогеназа може каталізувати й відновлення α -кетоглутарату до глутамату.

Існує ще один шлях перетворення, при якому окисному дезамінуванню передують трансамінування – процес, у результаті якого вихідні амінокислоти перетворюються на відповідні кетокислоти, і водночас α -кетоглутарова кислота під дією НАД⁺-залежної глутаматдегідрогенази перетворюється на глутамінову кислоту, яка і стає об'єктом окисного дезамінування:



Цей процес називають **трансдезамінуванням**. Цей шлях перетворення амінокислот досить загальний і забезпечує непряме окисне дезамінування майже всіх амінокислот.

Дезамінування ще кількох амінокислот (серин, треонін, цистеїн, гістидин) відбувається неокисним шляхом. У печінці та інших тканинах відкриті три специфічних ферменти: сериндегідратаза, треоніндегідратаза, цистатіонін- γ -лаза, що каталізують дезамінування, відповідно, серину, треоніну, цистеїну. Внутрішньомолекулярному дезамінуванню підлягає гістидин.

7.2.4. Шляхи обміну вуглецевого скелета амінокислот

α -кетокислоти, що утворюються в результаті дезамінування, підлягають у тканинах тварин різним перетворенням. За участю трансаміназ може відбуватися відновлювальне амінування кетокислот з утворенням замінних амінокислот. Вуглецеві скелети 20-ти амінокислот можуть включатися у цикл трикарбонових кислот через такі сполуки (рис. 7.9):

- піруват;
- ацетил-КоА;
- ацетоацетил-КоА;
- α -кетоглутарат;
- сукциніл-КоА;
- оксалоацетат;
- фумарат.

Амінокислоти, що розкладаються з утворенням ацетил-КоА і ацетоацетил-КоА, називають **кетогенними**, оскільки в результаті їхнього розпаду підвищується вміст кетонівих тіл (табл. 7.2). Амінокислоти, розпад яких призводить до утворення пірувату, α -кетоглутарату, сукциніл-КоА, фумарату чи оксалоацетату, називають **глюкогенними**, оскільки ці компоненти ЦТК і піруват можуть перетворюватись на фосфоенолпіруват, а потім на глюкозу в процесі глюконеогенезу.

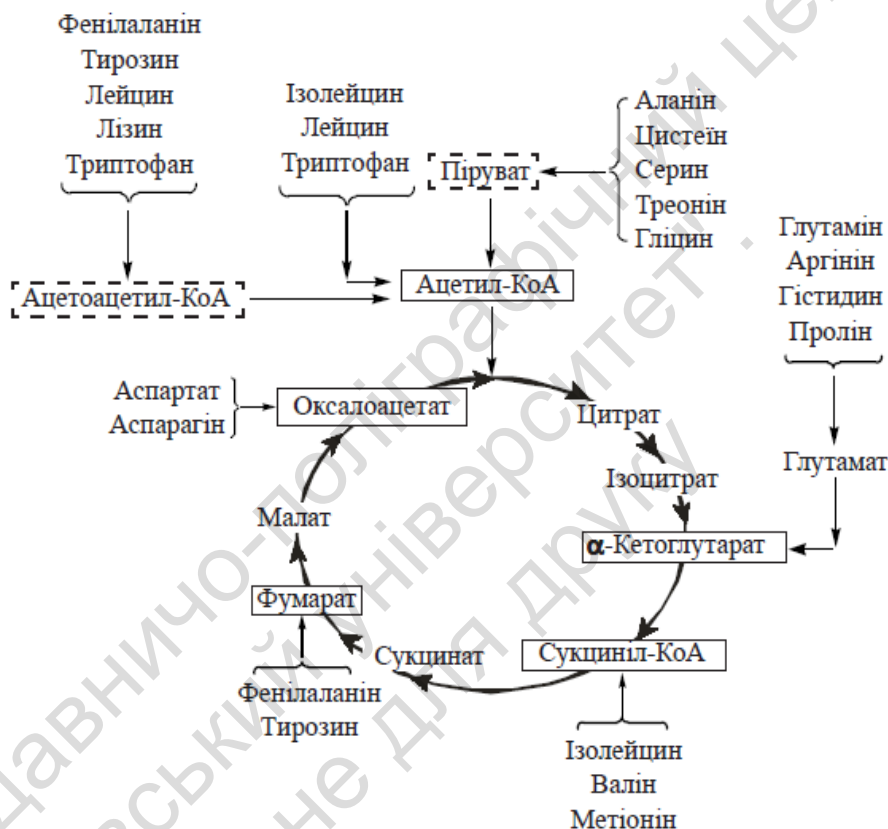


Рис. 7.9. Схема включення вуглецевих скелетів амінокислот у ЦТК

Виключно кетогенними є дві амінокислоти – лейцин і лізин. Вони включаються в катаболізм тільки через стадію формування ацетоацетил-КоА, який у клітинах печінки може надалі перетворюватись на кетоніві тіла – ацетоацетат та β -гидроксипіруват. ІЛЕ, ФЕН, ТРИ, ТИР належать одночасно і до кетогенних, і до глюкогенних амінокислот, оскільки віддають свої вуглецеві фрагменти на утворення як глюкози, так і кетонівих тіл. Інші 14 амінокислот винятково глюкогенні.

Таблиця 7.2

Глюко- та кетогенні амінокислоти

Глюкогенні		Кетогенні	Глюко- і кетогенні
Аланін	Гліцин	Лейцин	Ізолейцин
Аргінін	Гістидин	Лізин	Тирозин
Аспарагін	Метіонін		Триптофан
Аспартат	Пролін		Фенілаланін
Валін	Серин		
Глутамат	Треонін		
Глутамін	Цистеїн		

7.2.5. Загальні причини порушення проміжного обміну амінокислот

Загальною причиною порушення проміжного обміну амінокислот є важкі захворювання печінки, наслідком яких є зниження інтенсивності процесів дезамінування, трансамінування та декарбоксилювання амінокислот із розвитком:

- **гіперазотемії** – підвищення залишкового (небілкового) азоту крові (Rest-азоту, або азоту всіх небілкових сполук крові, див. п. 3.1.3) за рахунок зростання в крові вмісту азоту амінокислот (**гіпераміноацидемія** – збільшення частки азоту амінокислот у складі залишкового азоту крові). Такий тип гіперазотемії називають **продукційною**;

- **позаниркової аміноацидурії** – збільшення вмісту амінокислот у сечі при нормальній роботі нирок;

- порушення біосинтезу білків.

Патологія трансамінування може бути наслідком гіповітамінозу В₆ (зокрема, при вагітності, при вживанні антибіотиків або сульфаніламідних препаратів, які пригнічують мікрофлору кишечника, що частково синтезує цей вітамін), оскільки цей вітамін є попередником в утворенні піридоксальфосфату – коферменту трансаміназ. Інколи порушення стосується роботи ферментативних систем, які перетворюють вітамін В₆ на піридоксальфосфат (т. зв. **метаболічний авітаміноз**). Це спостерігається при лікуванні хворих на туберкульоз фтівазидом. До патології трансамінування також може призвести порушення синтезу білкових структур трансаміназ (при білковій недостатності) або зміна їхньої конфігурації (зв'язування функціональних груп циклосерином, який застосовують для лікування туберкульозу). Часом порушується співвідношення реагуючих субстратів: наприклад, при пригніченні циклу Кребса (унаслідок гіпоксії або при цукровому діабеті) з'являється нестача α -кетокислот, і трансамінування пригнічується. При надлишку амінокислот

(при посиленому розпаді білків) трансамінування, навпаки, посилюється. Активувати цей процес, окрім того, може надлишок глюкокортикоїдів і тиреоїдних гормонів.

Локальне порушення трансамінування в окремих органах є наслідком некротичного ушкодження їхніх клітин. При цьому в кров вивільнюються внутрішньоклітинні ферменти, у тому числі, і трансамінази, та їхня активність у крові підвищується, що має діагностичне значення. У самому органі внаслідок втрати ферментів інтенсивність трансамінування знижується.

Патологія дезамінування й декарбоксилювання амінокислот може бути спричинена послабленням синтезу відповідних ферментів при білковій недостатності. До порушень дезамінування також можуть призвести різні форми гіпоксії та (або) недостатності нікотинової кислоти. Найпоширенішою причиною порушення процесів декарбоксилювання є аліментарний або метаболічний гіповітаміноз В₆. Такі стани небезпечні для ЦНС, оскільки впливають на утворення таких важливих біогенних амінів, як: дофамін, серотонін і ГАМК.

Якщо порушуються функції моноаміноксидаз – ферментів, що руйнують біогенні аміни, які утворюються при декарбоксилюванні амінокислот, підвищується чутливість організму до екзогенних амінів, наприклад, при вживанні сиру і червоного вина, багатих на тирамін, може виникнути гіпертензія. Згодом розвиваються ниркова і печінкова недостатності, тяжкі депресії.

7.3. Спеціалізовані шляхи обміну окремих амінокислот та їхні порушення

7.3.1. Фенілаланін і тирозин

У здорових людей майже весь ф е н і л а л а н і н , який не був використаний для синтезу білка, стає на **шлях утворення біологічно активних сполук**, спочатку перетворюючись у печінці на тирозин під дією **фенілаланін-4-гідрооксилази** (рис. 7.10). Інший (мінорний) **катаболічний шлях** передбачає втрату аміногрупи в реакції трансамінування з утворенням **фенілпірувату**, а надалі – **фенілацетату**, що екскретується з організму.

І з т и р о з и н у в результаті складних біохімічних перетворень в організмі формуються катехоламіни та меланіни. Цей **синтетичний шлях** починається окисненням тирозину специфічною гідролазою до 3,4-діоксифенілаланіну (ДОФА), який при декарбоксилюванні до дофаміну стає попередником катехоламінів, а при окисненні **тирозиназою** до дофахінону – попередником меланінів. У щитоподібній залозі залишки тирозину в складі білка тиреоглобуліну підлягають йодуванню з утворенням тиреоїдних гормонів (див. розд. 9).

Рис. 7.10. Схема обміну фенілаланіну і тирозину та основних його порушень ↑ – пункти метаболічного блоку: (1) – фенілкетонурія, (2) – алкаптонурія. (3) – альбінізм, (4) – тирозиноз, (5) – тирозинемія I типу

Катаболічний шлях обміну тирозину починається з *реакції трансамінування* тирозину з утворенням параоксифенілпірувату. Останній окиснюється до гомогентизинової кислоти (кофермент вітамін С). Гомогентизинова кислота окиснюється до фумарилацетоацетату (фермент *оксидаза гомогентизинової кислоти*), який потім розщеплюється до фумарату та ацетоацетату (фермент *фумарилацетоацетатгідролаза*).

Таким чином, у результаті обміну фенілаланіну і тирозину утворюються:

- 1) параоксифенілаланін;
- 2) гомогентизинова кислота;
- 3) фумарилацетооцтова кислота;
- 4) фумарат, який надходить до ЦТК;
- 5) ацетоацетат, що стає попередником ацетил-КоА, який надходить до ЦТК;
- 6) меланін;
- 7) катехоламіни: дофамін, норадреналін, адреналін.

Спадкова відсутність ферменту *фенілаланін-4-гідроксилази* блокує реакцію окиснення фенілаланіну до тирозину і, відповідно, усі подальші перетворення тирозину. Нагромадження в крові та тканинах фенілаланіну і продуктів його розпаду, у тому числі, і фенілпіровиноградної кислоти, спричиняє потужну інтоксикацію з ушкодженням мозку (**фенілкетонурія**, або **фенілпіровиноградна олігофренія**). У крові, у сечі та у спинномозковій рідині при цьому зростає вміст фенілаланіну (до 100–800 мг/л при нормі 10–40 мг/л – кров; до 80 мг/л при нормі 1,5 мг/л – для спинномозкової рідини), фенілпіровиноградної кислоти та фенілацетату. У подальшому при такому розладі розвивається недостатність тирозину та його похідних (меланіну, серотоніну, катехоламінів). Недостатність серотоніну проявляється судомами, тремором, депресивними станами; недостатність катехоламінів – гіпотензією; недостатність тирозину – порушенням у роботі щитоподібної залози. Метаболіти, що з'являються в крові, є потужними нейротоксинами, що, зокрема, порушують метаболізм ліпідів у мозку, унаслідок чого хвороба супроводжується значним відставанням у розумовому розвитку. Розвиток хвороби гальмується при зниженні або виключенні прийому фенілаланіну із їжею з самого народження дитини.

Тирозиноз із гіпертирозиномією і тирозинурією розвивається внаслідок порушення переамінування тирозину з α -кетоглутаровою кислотою (дефектний фермент *трансаміназа*).

Тирозинемія I типу спричиняється спадковим порушенням утворення *фумарилацетоацетатгідролази*; у крові і сечі, а також у печінці та нирках, при цьому накопичуються фумарилацетоацетат та його попередники, а також сукцинілацетон і сукцинілацетоацетат, які з них утворюються; сукцинілацетон блокує синтез гему.

Алкаптонурія – вроджена відсутність у печінці та нирках *оксидази гомогентизинової кислоти*. При цьому відповідна кислота екскретується

із сечею у великих кількостях – до 0,5 г/добу. Із гомогентизинової кислоти утворюються "*охронозний пігмент*" – хіноновий поліфенол *алкаптон*, який виділяється із сечею і забарвлює сечу в темний колір. У запущених випадках розвивається *охроноз* – відкладення пігменту в тканинах і потемніння носа, вух та склери. Деякі із характерних симптомів алкаптонурії наведено на рис. 7.11 (див. кольорову вкладку).

Гомогентизинова кислота інгібує фермент лізілгідроксилазу, що порушує дозрівання колагену; алкаптон, відкладаючись у тканинах суглобів, зумовлює крихкість сполучної тканини, що призводить до розвитку артритів.

Альбінізм – вроджена недостатність *тирозинази*, яка відповідає за перетворення ДОФА на пігменти (меланіни), які забарвлюють шкіру та волосся (рис. 7.12, див. кольорову вкладку). Найхарактернішими симптомами альбінізму є:

- втрата кольору шкіри, очей, волосся;
- підвищення чутливості до сонячного випромінювання;
- ризик розвитку раку шкіри;
- світлобоязнь;
- зниження гостроти зору.

У хворих на **злоякісну меланому** тирозин і, можливо, фенілаланін використовуються, головним чином, на біосинтез меланіну, що викликає специфічне виснаження організму, зокрема, нестачу тирозину і фенілаланіну та порушення білкового обміну (рис. 7.13, див. кольорову вкладку). При певних тирозінопатіях виникають спадкові первинні гіпотиреози.

7.3.2. Триптофан

Триптофан є попередником серотоніну та нікотинової кислоти, яка синтезується у вигляді НАД⁺. Майже 95–99 % триптофану метаболізується за **кінуреніновим шляхом** – спершу триптофан окиснюється (фермент *триптофанпіролаза*) до формілкінуреніну, з якого надалі утворюються кінуренін та 3-окскінуренін (рис. 7.14). Далі, під впливом кінуренінази (кофермент – це похідна вітаміну В₆ піридоксальфосфат), із 3-окскінуреніну утворюються аланін і 3-оксиантранілова кислота; із останньої через ряд реакцій синтезується НАД⁺.

Через уроджену недостатність ферментів цього метаболічного шляху або пригнічення їхньої активності внаслідок нестачі вітамінів В₆, В₁, В₂ і РР, необхідних для утворення потрібних коферментів, гальмується перетворення триптофану на формілкінуренін. Унаслідок цього порушується синтез НАД⁺ з одночасним розвитком пелагроподібних станів (недостатність вітаміну РР) і накопиченням проміжних сполук кінуренінового шляху. Деякі із них (3-окскінуренін, ксантуренова та 3-оксиантранілова кислоти), при підвищенні їхнього вмісту, здійснюють патогенні впливи. Ксантурено-

ва кислота сприяє розпаду глікогену та гіперглікемії; при тривалому підвищенні її вмісту спостерігаються дегенеративні зміни в β -клітинах підшлункової залози. Інші речовини мають канцерогенні властивості.

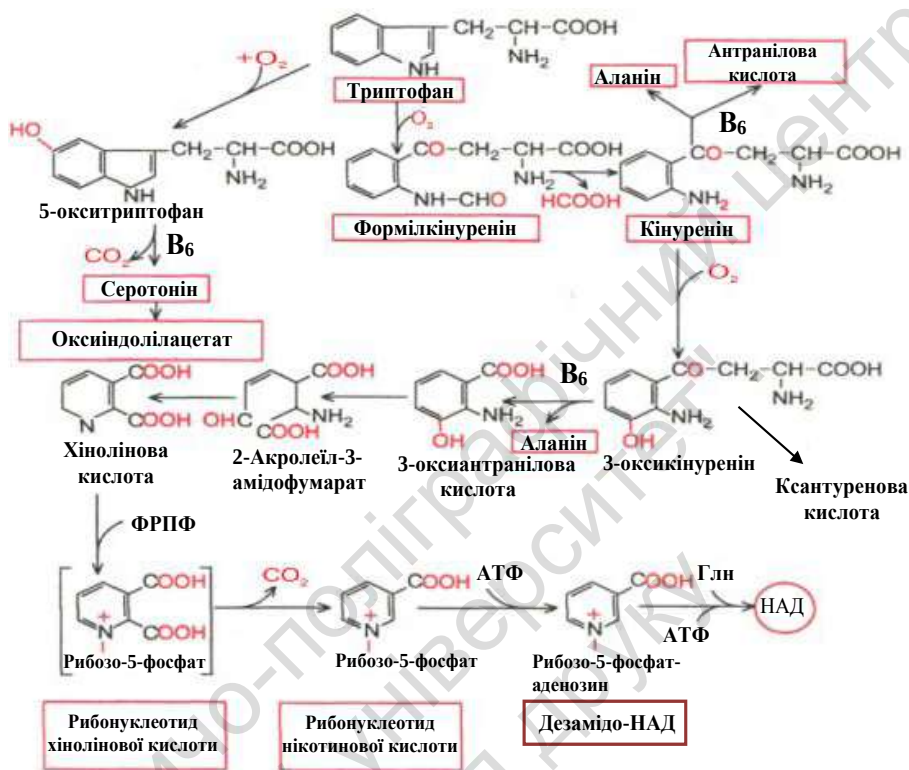


Рис. 7.14. Схема обміну триптофану

Серотоніновий шлях – інший шлях обміну триптофану, за яким у нормі перетворюється лише 1–5 % триптофану, починається гідроксилюванням цієї амінокислоти до 5-окситриптофану, який після декарбоксілювання перетворюється на серотонін. Останній в організмі перетворюється на оксііндолілацетат, що виділяється із сечею.

При захворюванні на **карциноїдну пухлину** понад 60 % триптофану окиснюється за серотоніновим шляхом, що призводить до підвищення екскреції із сечею оксііндолілацетату, зменшення пулу триптофану і супроводжується пелагродібними проявами – діареєю, дерматитами, деменцією (через послаблення кінуренінового шляху).

Ще один шлях обміну триптофану відбувається винятково у товстому кишечнику, де під впливом ферментів кишкової мікрофлори в процесі

гниття білків у кишечнику з нього утворюються токсичні сполуки – індол і скатол (п. 7.1.1).

Хвороба Хартнупа – вроджене порушення всмоктування триптофану в кишечнику та реабсорбції його у нирках унаслідок мутацій відповідних транспортних систем (п. 7.1.1), також викликає розвиток пелагроподібного стану. Окрім того, через накопичення триптофану в кишечнику посилюється його перетворення на індол і, як наслідок, у сечі виявляють надлишок тваринного індикану.

Таким чином, під час обміну триптофану утворюються:

- 1) тканинні білки;
- 2) продукти детоксикації – індикан;
- 3) серотонін;
- 4) токсичні речовини: індол, скатол;
- 5) НАД⁺;
- 6) формілінуренін, кінуренін, оксикінуренін;
- 7) аланін;
- 8) хінолінова кислота, яка витрачається на біосинтез НАД⁺.

7.3.3. Амінокислоти з розгалуженими ланцюгами (лейцин, валін, ізолейцин)

Шлях обміну амінокислот із розгалуженими ланцюгами (лейцин, валін, ізолейцин) відбувається у три стадії. Унаслідок першої реакції – *трансамінування* (фермент – специфічна трансаміназа, кофермент В₆) утворюються відповідні кетокислоти. Друга стадія – *окисне декарбоксилювання* – потребує залучення мультиферментного мітохондріального комплексу – **дегідрогенази розгалужених α -кетокислот** і завершується утворенням ацил-КоА-тіоефірів (рис. 7.15).

Унаслідок наступної реакції – *дегідрогенування*, яку здійснюють ферменти, подібні до ФАД-залежної ацил-КоА-дегідрогенази нерозгалужених жирних кислот, ацил-КоА-тіоефіри перетворюються на α , β -еноїл-ацил-КоА-тіоефіри. Останні через ряд перетворень стають попередниками ацетоацетату й ацил-КоА (у випадку метаболізму лейцину) або сукциніл-КоА (при перетвореннях валіну й ізолейцину).

Спадковий дефект гена, що відповідає за синтез дегідрогенази розгалужених α -кетокислот, викликає розвиток **кетоацидурії кислот із розгалуженим ланцюгом**. При цьому розладі в крові та внутрішніх органах накопичуються ці амінокислоти і відповідні їм кетокислоти; сеча набуває специфічного запаху кленового сиропу, із чим пов'язана інша назва цієї патології – **хвороба кленового сиропу**. Хвороба супроводжується затримкою загального розвитку та важкими психічними зрушеннями.

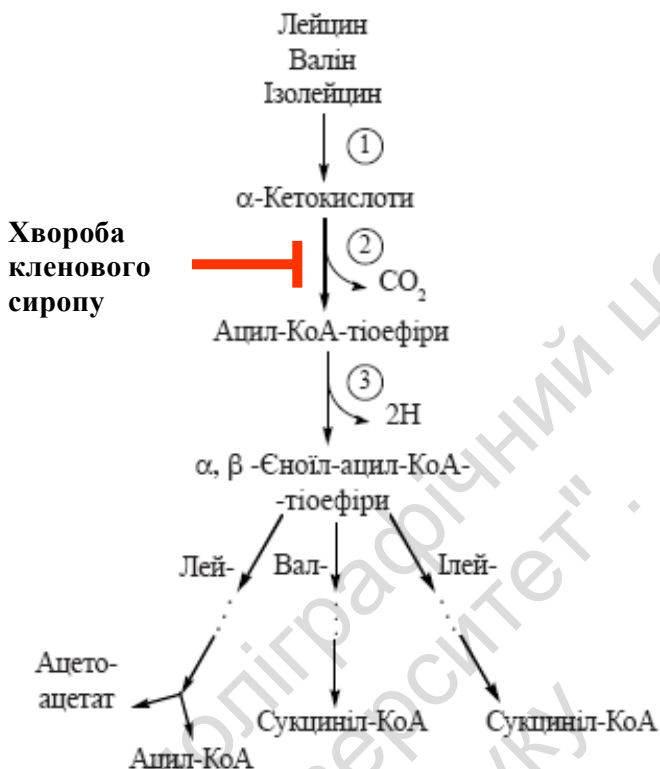


Рис. 7.15. Стадії обміну амінокислот із розгалуженими ланцюгами та місце спадкового дефекту при хворобі кленового сиропу

7.3.4. Сірковмісні амінокислоти

Метіонін бере участь у біосинтезі тканинних білків, ацетилхоліну, ансерину, адреналіну, карнітину, цистеїну, тиміну, холіну, креатину. Він утворюється із амінокислоти L-гомоцистеїну в процесі, що отримав назву *цикл активного метилу*, із залученням ферменту гомоцистеїнметилтрансферази та коферментів ТГФК і метилкобаламіну (рис. 7.16).

Метіонін використовується в організмі при біосинтезах у реакціях трансметилування не у вільному вигляді, а у вигляді *S-аденозилметіоніну*, який утворюється із метіоніну під дією метіонаденозилтрансферази. Під час реакції трансметилування *S-аденозилметіонін* перетворюється на *S-аденозилгомоцистеїн* і далі – на L-гомоцистеїн, унаслідок чого цикл активного метилу завершується. Незважаючи на можливість ресинтезу метіоніну в циклі активного метилу, існує ймовірність втрати цієї амінокислоти в катаболічних реакціях через утворення сукциніл-КоА, тому метіонін як незамінна амінокислота має надходити ззовні.

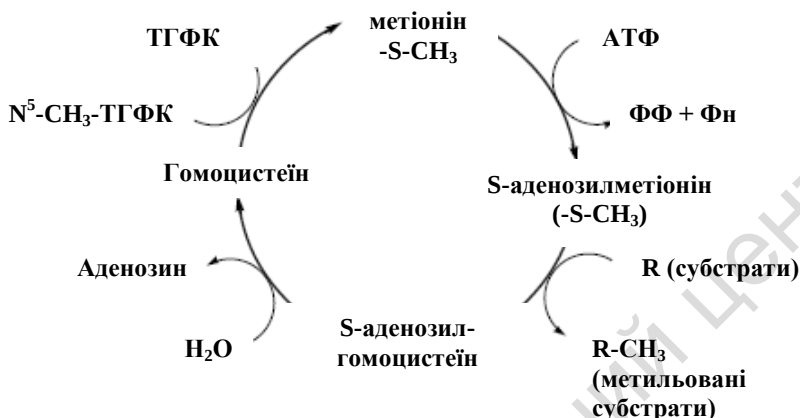


Рис. 7.16. Схема циклу активного метилу

L-гомоцистеїн є попередником в утворенні ще однієї сірковмісної амінокислоти – **цистеїну**. Цей шлях передбачає формування проміжного продукту *цистатіоніну* і залучення двох ферментів – *цистатіонін-β-синтази* і *цистатіонін-β-ліази* – та коферменту піридоксальфосфату (рис. 7.17).

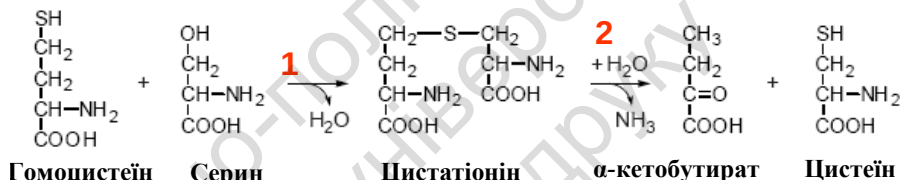


Рис. 7.17. Механізм утворення цистеїну.

Ферменти: 1 – цистатіонін-β-синтаза; 2 – цистатіонін-γ-ліаза; кофермент – В₆

Гомоцистинурія – захворювання, що проявляється остеопорозом, ураженням серцево-судинної системи і розумовою відсталістю. Пояснюється вродженою недостатністю ферменту цистатіонін-β-синтази (1 на рис. 7.17), а також нестачею вітамінів В₆, В₁₂ та фолієвої кислоти. Для захворювання характерне зростання у плазмі крові рівнів метіоніну, а в сечі – гомоцистину (утворюється конденсацією двох молекул гомоцистеїну).

Недостатність цистатіонін-β-ліази або надмірна активність цистатіонін-γ-ліази (фермент 2 на рис. 7.17) є причинами іншого розладу – **цистатіонінурії**, що супроводжується появою надлишку цистатіоніну в сечі.

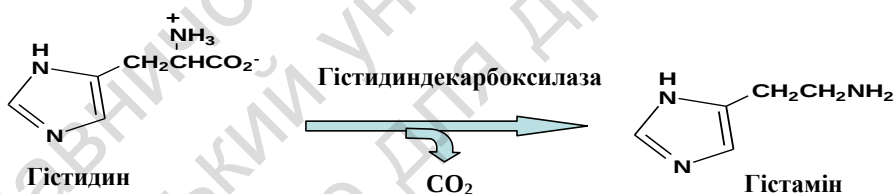
Інші порушення обміну сірковмісних амінокислот спричинені ушкодженням функцій транспортних систем, що здійснюють їхню реабсорбцію в ниркових канальцях (транспортні аміноацидопатії, п. 7.1.1). Наприклад, при *цистинурії* цистин виділяється із сечею внаслідок повного блокування

реабсорбції цистину та частково орнітину, лізину й аргініну. Оскільки цистеїн і його похідна цистин слабкорозчинні у водному середовищі, то цистинурія супроводжується утворенням цистинових каменів у сечових шляхах. *Цистиноз* є генералізованим розладом, пов'язаним із повним блокуванням реабсорбції майже всіх амінокислот в каналцях нирок. При цьому розладі цистинові камені не утворюються, проте кристали цистину накопичуються в тканинах (кістковому мозку, селезінці, печінці, рогівці, ретикуло-ендотеліальній системі тощо). Унаслідок посилення екскреції із сечею цистину і цистеїну (у 20–30 разів) та інших амінокислот (у 5–10 разів) ці амінокислоти втрачаються, і порушується біосинтез білка.

7.3.5. Гістидин

Гістидин у тканинах може підлягати реакціям дезамінування та декарбоксилювання. При його дезамінуванні за участю ферменту *гістидинази* (*гістидин-аміакліази*) утворюється **уроқанінова кислота**, яка через ряд перетворень утворює глютамінову кислоту. Уроқанінову кислоту виявлено у поті людини. Вона захищає організм від ультрафіолетового випромінювання. Спадкова відсутність гістидинази викликає захворювання гістидинемію, яке супроводжується підвищеним вмістом гістидину в крові і сечі та порушенням розумового розвитку.

Як зазначалося в п. 7.2.1, декарбоксилювання гістидину здійснює піридоксальфосфатзалежний фермент *гістидиндекарбоксилаза*. При цьому утворюється біогенний амін **гістамін** – сполука, що розширює судини, знижуючи кров'яний тиск, посилює секрецію HCl і пепсину у шлунку:



У нормі надлишок гістаміну швидко щезає із крові (фермент *гістаміназа*), його накопичення у тканинах може спричинювати патологічні стани. Під час вагітності токсикози на 5–7 тижнів часто зумовлюються порушенням цього ферменту (можливо через недостатність його кофериенту – вітаміну B₆), що проявляється значним збільшенням вмісту гістаміну в крові і сечі. Лікуються такі стани введенням вітаміну B₆.

7.3.6. Аргінін

Аргінін є метаболітом циклу сечовини (підрозд. 7.4), а також попередником у генерації *оксиду азоту* (NO), короткоживучої сигнальної молекули,

яка виконує функцію *внутрішньоклітинного месенджера*. Окрім того, аргінін є одним із субстратів, необхідних для синтезу печінкою креатину, сполуки, що використовується в енергетичному обміні в м'язовій тканині.

Утворення оксиду азоту з аргініну відбувається в реакції, що каталізується ферментом **NO-синтазою (NOS)** (рис. 7.18). Біологічна роль NO в організмі реалізується його участю в модуляції таких фізіологічних функцій, як регуляція тонуусу гладких м'язів, зокрема, вазодилатація, імунні процеси, нейротрансмісія тощо.

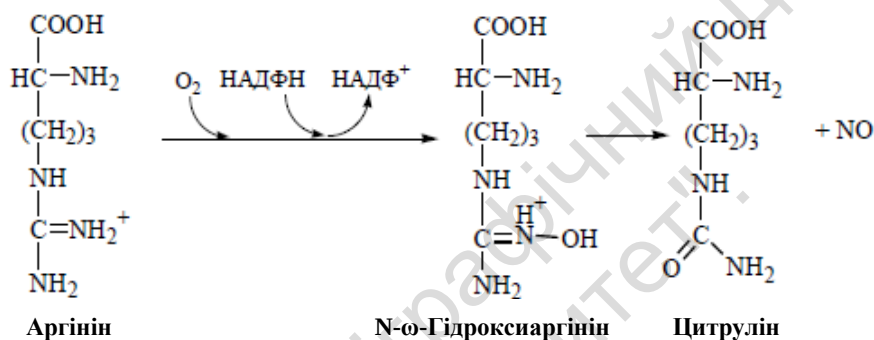
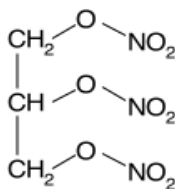


Рис. 7.18. NO-синтазна реакція

Нітрогліцерин – лікарський препарат, що використовується при купуванні серцевих нападів при стенокардії, є донором монооксиду азоту, що під впливом специфічних механізмів в організмі людини здатний вивільнювати NO, який, у свою чергу, знижує тонуус стінок коронарних судин, сприяючи ефекту вазодилатації (рис. 7.19). Аргінін (разом із гліцином) також використовується в нирках при біосинтезі попередника в утворенні **креатину** – *гуанідиноацетату* (глікоціамін; фермент *гліцинамідинотрансфераза*). Цей інтермедіат надалі спрямовується до печінки, де під дією іншого ферменту – *гуанідинацетатметилтрансферази* (донор метильної групи – S-аденозилметіонін) перетворюється на креатин.

Креатин – азотиста сполука, що у вигляді креатинфосфату відіграє важливу роль в енергозабезпеченні функції м'язів (див. п. 3.1.3). Фосфорилювання креатину і перетворення його на джерело термінової регенерації АТФ (рис. 7.20, див. кольорову вкладку) при м'язовому скороченні здійснює фермент *креатинфосфокіназа м'язів* (див. п. 3.1.2). Незворотна неферментативна дегідратація і дефосфорилювання креатинфосфату, а також неферментативна деградація креатину, призводять до утворення загального продукту – *креатиніну*, який не метаболізується в організмі і видаляється з нього виключно через нирки, в основному шляхом клубочкової фільтрації (див. п. 3.2.2).



Нітрогліцерин

Рис. 7.19. Нітрогліцерин

7.4. Обмін аміаку в організмі. Біосинтез сечовини

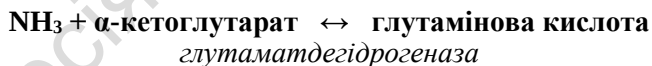
У результаті обміну білків у організмі в усіх тканинах постійно утворюється аміак. При цьому головними джерелами аміаку в організмі є:

- *окисне дезамінування глутамату глутаматдегідрогеназою* в усіх тканинах організму;
- *катаболізм Сер, Тре, Цис, Гіс* (неокисне дезамінування);
- *дезамінування інших амінокислот, амідів, амінів, нуклеотидів*;
- *абсорбція аміаку із кишечника* (деградація білків кишковою мікрофлорою спричиняє утворення аміаку).

Аміак є речовиною, токсичною для організму, особливо для центральної нервової системи, і тому має видалятися з організму. Референтні величини вмісту аміаку в крові не перевищують 50 мкмоль/л. У людини і ссавців кінцевим продуктом обміну азотистих сполук і формою виведення аміаку є сечовина, сполука, що формується винятково в печінці у процесі, що має назву *циклу сечовини*, або *орнітинового циклу*, і видаляється нирками.

На сьогодні розглядаються такі гіпотези токсичності аміаку:

1) у мітохондріях аміак взаємодіє з α -кетоглутаратом у зворотній глутаматдегідрогеназній реакції, у результаті ресинтезується глутамат:



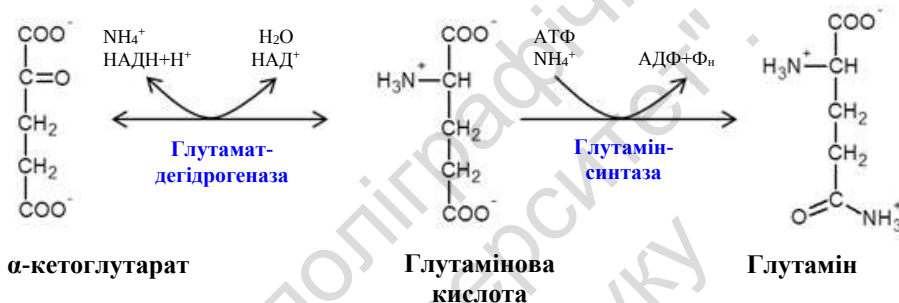
Високий вміст аміаку спричиняє відтік α -кетоглутарату із циклу Кребса, що сприяє зниженню мітохондріального окиснення та синтезу АТФ, до чого найчутливішими є клітини мозку;

2) іон амонію NH_4^+ залужує плазму крові. Це підвищує афінність гемоглобіну до кисню (ефект Бора), гемоглобін гірше вивільнює кисень у капілярах, що спричиняє гіпоксію клітин;

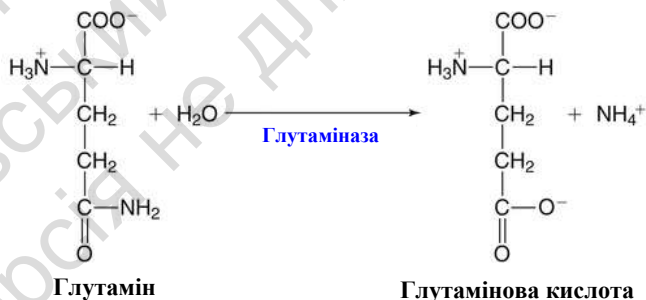
3) аміак перетворює глутамінову кислоту на глутамін, осмотично активну сполуку. Це спричиняє затримку води в клітинах та їхнє набухання, що призводить до набряку тканин. У випадку нервової тканини це може спричинити набряк мозку, а в деяких випадках і смерть;

4) використання α -кетоглутарату і глутамату для нейтралізації аміаку призводить до зниження синтезу γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) – гальмівного нейромедіатора у ЦНС.

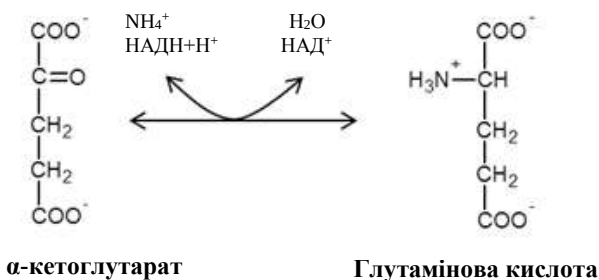
Транспорт аміаку до печінки. Аміак переноситься із периферійних тканин до печінки, місця синтезу сечовини, у вигляді **глутамінової кислоти**, яка утворюється із α -кетоглутарату у зворотній *глутаматдегідрогеназній* реакції, переносить одну аміногрупу, або **глутаміну**, що формується з аміаку та глутамінової кислоти (фермент *глутамінсинтетаза*), а отже, переносить із тканини *мозку* дві аміногрупи:



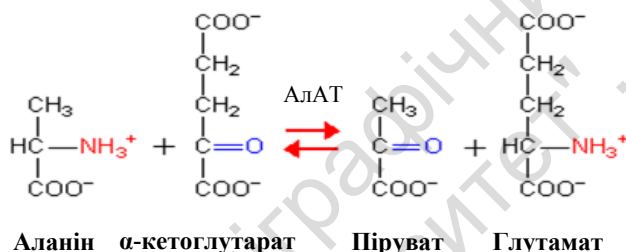
Глутамін є нейтральною нетоксичною сполукою, яка, на відміну від глутамату, вільно проходить через клітинні мембрани і потрапляє до печінки і нирки, де під дією *глутамінази* гідролізується до глутамату та вільного аміаку:



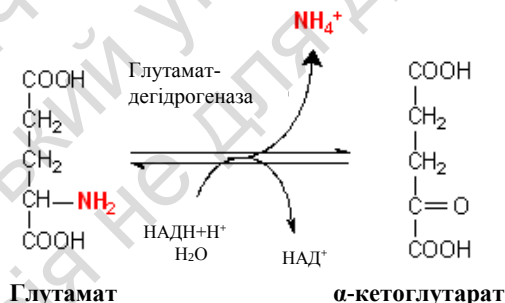
Також аміак може транспортуватися до печінки у вигляді **аланіну**, який переносить із м'язів одну аміногрупу. У цьому випадку спочатку він взаємодіє з α -кетоглутаратом, при цьому утворюється глутамат (фермент *глутаматдегідрогеназа*):



Водночас окиснення в м'язах глюкози шляхом гліколізу продукує піруват. Глутамат взаємодіє з піруватом (реакція трансамінування) з утворенням аланіну (фермент *аланінамінотрансфераза*, АлАТ):



Аланін з кров'ю переноситься до печінки, де під дією тієї ж аланінамінотрансферази передає аміногрупу на α -кетоглутарат (ще одна реакція трансамінування) з утворенням глутамату. Під дією глутаматдегідрогенази (реакція дезамінування глутамату) із глутамату вивільнюється аміак і утворюється піруват, що йде у глюконеогенез:



Утворена глюкоза далі надходить у кров і повертається в м'язи.

Біосинтез сечовини в печінці. Біосинтез сечовини відбувається в п'ять етапів (рис. 7.21). Перший і другий етапи біосинтезу проходять у мітохондріях клітин печінки (фермент, що каталізує перший етап орнітинового циклу – *карбамоїлфосфатсинтетаза I* – локалізований лише в зазначених органелах цього органа); третій, четвертий і п'ятий етапи відбуваються у цитозолі. Реакції циклу сечовини наведено на рис. 7.22.

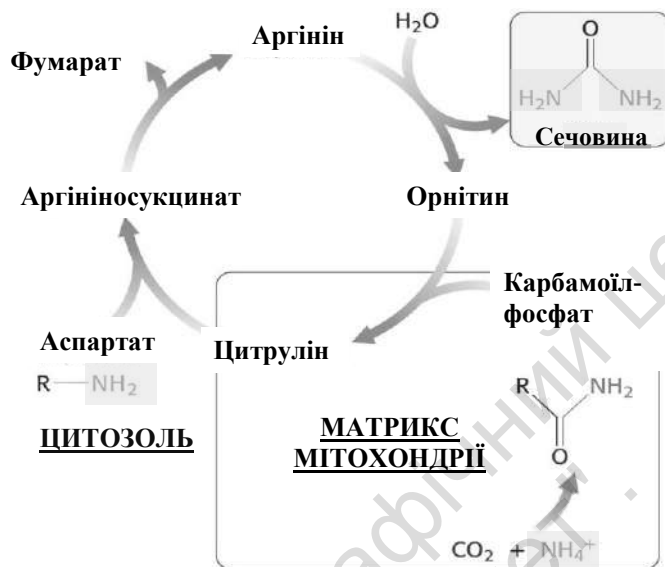


Рис. 7.21. Схема циклу сечовини

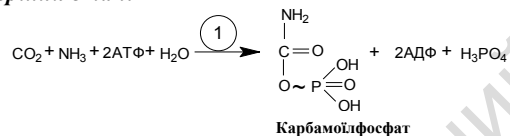
Ферментами біосинтезу сечовини (циклу сечовини) є:

- 1) карбамоїлфосфатсинтетаза I;
- 2) орнітинкарбамоїлтрансфераза;
- 3) аргініносукцинатсинтетаза;
- 4) аргініносукцинатліаза;
- 5) аргіназа.

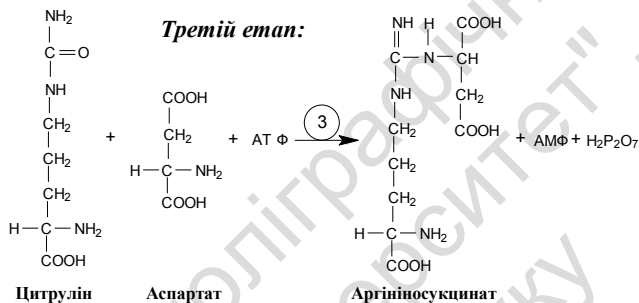
Референтні значення рівнів сечовини в крові становлять 7–18 мг/дл. Вміст цієї сполуки в крові може бути підвищеним за умов підвищеного катаболізму амінокислот або за ниркової недостатності (гіпофільтрація у ниркових клубочках спричиняє затримку сечовини в організмі) і зниженим при захворюваннях печінки (порушення утворення сечовини).

Вміст сечовини є основною складовою (50 %) показника **залишкового, або небілкового азоту крові** (див. п. 3.1.3). Один із варіантів **гіперазотемії** – це підвищення вмісту цього показника, виникає за рахунок зростання у крові вмісту сечовини (уремія) через порушення її виділення із сечею. Такий стан має назву **ретенційної гіперазотемії** і може бути зумовлений порушенням екскреторної функції нирок (напр., при пієлонефритах); тоді кажуть про *ниркову ретенційну гіперазотемію*, або ж викликається патологічними змінами гемодинаміки і зниженням клубочкової фільтрації (зокрема, при серцево-судинній декомпенсації, місцевого порушенні кровообігу в ниркових артеріях); тоді виникає *позаниркова ретенційна гіперазотемія*.

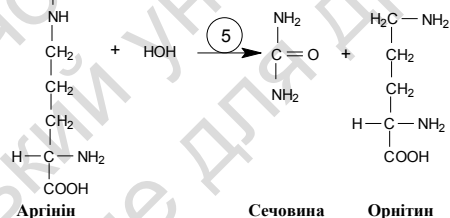
Перший етап:



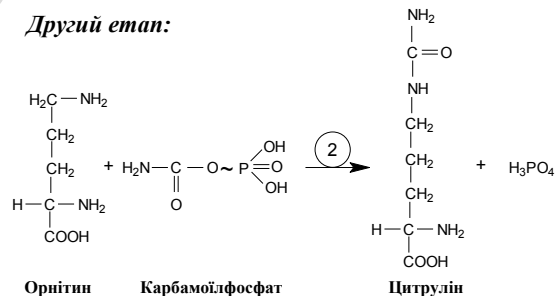
Третій етап:



П'ятий етап:



Другий етап:



Четвертий етап:

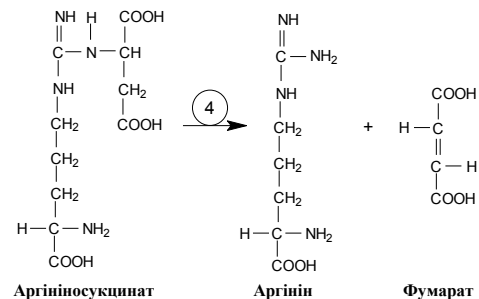


Рис. 7.22. Реакції орнітинового циклу (1 – карбамоїлфосфатсинтетаза I; 2 – орнітинкарбамоїлтрансфераза; 3 – аргініносукцинатсинтетаза; 4 – аргініносукцинатліаза; 5 – аргіназа)

За нормальних умов із сечею виділяється 25–30 г сечовини/добу. Підвищення вмісту сечовини в сечі спостерігається при зловідній анемії, отруєнням сполуками фосфору, при інтенсивному розпаді білків у організмі. Зниження вмісту сечовини у сечі характерне для хвороб печінки (недостатнє її утворення) і ниркової недостатності (через гіпофільтрацію сечовина затримується в організмі, при цьому спостерігається описана вище ретенційна гіперазотемія), а також для ацидозу (коли аміак використовується на нейтралізацію кислот).

Аномалії та недостатність циклу сечовини є спадковими ензимопатіями, спричиненими повним або частковим дефектом утворення в печінці окремих ферментів циклу сечовиноутворення. Типи спадкових гіперамоніємії та їхні основні характеристики наведено в табл. 7.3.

Таблиця 7.3

Основні характеристики спадкових гіперамоніємії

Розлад	Дефектний фермент	Особливості
Гіперамоніємія I типу	Мітохондріальна карбамоїлфосфат-синтетаза	Порушення синтезу піримідинових нуклеотидів в організмі, оскільки карбамоїлфосфат є також субстратом для синтезу піримідинів
Гіперамоніємія II типу	Мітохондріальна орнітинкарбамоїл-трансфераза	Збільшення вмісту глутаміну в крові, сечі, лікворі, оскільки високий вміст аміаку в тканинах спричиняє посилене утворення цієї амінокислоти (фермент глутамінсинтетаза); накопичення в сечі кристалів оротової кислоти (через недостатність ферменту накопичується карбамоїлфосфат, що включається у шлях синтезу піримідинів (основна відмінність від I типу))
Цитрулінемія	Цитоплазматична аргініносукцинат-синтетаза	Зростання вмісту цитруліну в крові та сечі
Аргініно-сукцинатурія	Цитоплазматична аргініносукцинат-ліаза	Виявлення в сечі аргініносукцинату
Гіпер-аргінінемія	Аргіназа	Зростання в сечі вмісту аргініну

Повна відсутність будь-якого ферменту циклу спричиняє кому і призводить до смерті одразу після народження. Часткова нестача супроводжується затримкою розумового розвитку, порушенням координації рухів, відразою до білкової їжі. Для всіх цих розладів характерна **гіперамоніємія** – підвищення вмісту аміаку в крові. Найбільш важкими клінічними проявами характеризуються порушення синтезу *карбамоїлфосфатсинтети* та *орнітинкарбамоїлтрансферази*. Діти з такими генетичними дефектами страждають вираженою енцефалопатією, прояви якої дещо послаблюються в умовах повного виключення споживання харчових білків (дієта з низьким вмістом білка значно знижує ушкодження мозку). Зниження утворення карбамоїлфосфату також зумовлює порушення синтезу піримідинових нуклеотидів у організмі. Для лікування гіперамоніємії поряд із припиненням вживання білкових продуктів використовують діаліз або ж застосовують сполуки, що підвищують екскрецію амонію (бензоат натрію, фенілбутират натрію, L-аргінін, L-цитрулін). Перспективною щодо терапії такої групи спадкових розладів є і генна терапія.

Визначення аміаку в крові має велике прогностичне значення при захворюваннях печінки. У нормі в крові міститься менше 65 мкмоль/л цієї речовини, а з сечею виділяється 0,5 г на добу. При тяжких паренхіматозних ушкодженнях печінка стає неспроможною знешкодити аміак, що надходить, унаслідок чого він нагромаджується в крові і виникає **набута гіперамоніємія**. Клінічними симптомами, загальними для всіх порушень біосинтезу сечовини, є блювання (у дітей), відраза до збагачених білками продуктів, порушення координації рухів, роздратованість, сонливість, розумова відсталість. Причиною гіперамоніємії також можуть бути надлишкове споживання білків чи кишкові кровотечі.

Вміст аміаку в сечі є важливим показником стану кислотно-основної рівноваги. Кількість аміаку в сечі підвищується як при респіраторному, так і при метаболічному ацидозі. Підвищення кількості аміаку в сечі зустрічається також при гіперфункції кори надниркових залоз, лихоманці, цистопієлітах (унаслідок бактеріального розкладання сечі) та при деяких інших захворюваннях.

7.5. Роль печінки в азотистому обміні

У печінці проходить більшість розглянутих вище реакцій азотистого обміну. Саме в цьому органі відбувається синтез білків плазми крові (усі альбуміни, 75–90 % альфа-глобулінів, 50 % бета-глобулінів), утворюється сечовина і сечова кислота, синтезуються холін та креатин, а також проходять реакції транс- і дезамінування амінокислот.

Печінка – єдине місце синтезу ряду факторів зсідання крові: протромбіну, проакцелерину, проконвертину, фібриногену, а також ферменту холінестерази. При голодуванні менш функціонально важливі білки печінки розпадаються, а з вивільнених амінокислот синтезуються більш необхідні. При недостатньому надходженні замінних амінокислот із їжею вони також синтезуються у печінці.

При порушенні функцій печінки спостерігаються:

1) **зниження синтезу білків** (у т. ч., і білків плазми крові, що спричиняє зниження онкотичного тиску плазми крові, розвиток набряків). Діагностично важливі білки – плазматичні трансферин, альбумін, протромбін, холінестераза;

2) **зростання вмісту в крові та сечі вільних амінокислот** унаслідок порушення процесів їхнього дезамінування (норма – 2,9–4,3 ммоль/л; при тяжких ураженнях печінки значення цього показника зростає до 21 ммоль/л, розвивається *аміноацидурія*);

3) **порушення гемостазу** (через недостатнє утворення факторів зсідання крові).

При захворюваннях печінки у гепатоцитах знижується вміст АТФ і порушується енергозалежний процес синтезу сечовини (фермент заключної стадії цього процесу – *аргіназа* – є винятково в печінці). Діагностичне значення має співвідношення азоту сечовини й аміноазоту: його референтні значення становлять 2:1, а за важких патологій – 1:1.

7.6. Білки та їхні похідні в процесі сечоутворення

На відміну від амінокислот і низькомолекулярних пептидів, при нормальній роботі нирок білки не потрапляють у первинну сечу під час клубочкової фільтрації. Таким чином, **фізіологічна протеїнурія** – виділення білка із сечею у здорових людей – становить від 0 до 60–80 мг/добу (це білки плазми крові, тканин, ферменти злущених клітин сечовивідних органів). У разовому об'ємі сечі білок при цьому відсутній або наявний його слідові кількості.

Функціональна (тимчасова) протеїнурія може виявлятися при охолодженні, стресах, абсолютній білковій їжі, фізичних навантаженнях, при введенні адреналіну та норадреналіну, підвищенні температури при лихоманці.

Патологічна протеїнурія характеризується виділенням білка із сечею в кількості, більшій, ніж 80–100 мг/добу. Зазвичай це свідчить про ураження нирок, проте часом може супроводжувати отруєння чи гіпоксію. *Ниркова патологічна протеїнурія* зумовлена органічним ушкодженням нефронів (гострий і хронічний гломерулонефрит, пієлонефрит,

ниркова недостатність, полікістоз нирок). Запальні процеси нирок (гломерулонефрити) супроводжуються зростанням проникності базальних мембран клубочків нефрону, що призводить до посилення фільтрації білків і появи їх у сечі (до 20–40 г/добу). У сечі при цьому виявляються і альбуміни, і глобуліни. *Позаниркова патологічна протеїнурія* пов'язана з ушкодженням сечовивідних шляхів або передміхурової залози. При деяких інших патологіях у сечу надходять органоспецифічні та індикаторні ферменти: АлАТ, АсАТ, фосфатази, РНКази, амілази тощо.

Поява в сечі білків гострої фази (С-реактивний білок, α 1-антихімотрипсин, α 2-антихімотрипсин, α 1-інгібітор протеїназ, орозомукоїд, гаптоглобін, фібриноген, С3-компонент комплементу, С4-компонент комплементу, церулоплазмін; див. п. 3.1.1) є першою ознакою бактеріальної, вірусної, паразитарної інфекції, фізичної або хімічної травми, токсичної або аутоімунної реакції, ішемічного некрозу, злоякісних пухлин.

Майже 100 % амінокислот і пептидів реабсорбується у проксимальних звивистих каналцях нефрону (рис. 7.23, див. кольорову вкладку). Рушійною силою для цього є базолатеральна Na^+/K^+ -АТФаза. На апікальній мембрані клітин каналця містяться Na^+ -залежні специфічні транспортери для амінокислот, що належать до родини переносників розчинів (*salute carrier family 6, SLC6*) і забезпечують реабсорбцію (*вторинно-активний транспорт*) амінокислот із просвіту каналця нефрону. Їхні спадкові мутації спричиняють розвиток транспортних аміноацидопатій: хворобу Хартнупа, дибазикаміноацидурию тощо (п. 7.1.2). Через базолатеральну мембрану амінокислоти виділяються із клітин за участю переносників (*полегшена дифузія*).

Апікальні мембрани клітин проксимальних звивистих каналців також містять два пептидні транспортери – *PEPT1* і *PEPT2* – для реабсорбції пептидів. Референтні величини виділення амінокислот із сечею становлять 1,1 г/добу (у порядку зменшення: гліцин, гістидин, глутамін, аланін, серин). **Гіпераміноацидурія** може бути *нирковою* (пов'язаною з набутими або вродженими дефектами реабсорбції амінокислот у нирках) і *позанирковою* (зумовленою підвищенням всіх або окремих амінокислот у крові при захворюваннях паренхіми печінки (порушуються процеси дезамінування й трансамінування), при онкології, тяжких інфекційних хворобах, травмах, міопатіях, комі, гіпертиреозі, лікуванні АКТГ). **Гіпоаміноацидурія** спостерігається, наприклад, при захворюванні на квішиоркір (білкове голодування).

Підвищені рівні окремих амінокислот у крові та сечі виявляють у ряді спадкових розладів: фенілаланін (фенілкетонурия), тирозин (алкаптонурия), а також відповідні амінокислоти при гіперпролінемії, гіпервалінемії, цитрулінемії, цистинурії та гомоцистинурії.

Генералізоване порушення реабсорбції амінокислот у каналцевій системі нирок виникає при фільтрації амінокислот у ниркових каналцях не у вільному вигляді, а в комплексі з металами, оскільки амінокислоти легко утворюють комплекси з міддю, свинцем, кадмієм, ураном і при цьому виводяться з організму. Наприклад, при **хворобі Вільсона-Коновалова** – спадковому порушенні обміну міді – є дефектним ген АТР7В, що кодує АТФазу Р типу (мідь-транспортуюча АТФаза), яка включає мідь у церулоплазмін. За відсутності міді церулоплазмін швидко руйнується в кровотоці, і його вміст у крові зменшується. Вільна мідь накопичується в тканинах, і зростає екскреція комплексу амінокислот із міддю з сечею без одночасного підвищення вмісту аміноазоту в крові.

Синдром Фанконі (глюкозо-фосфат-аміновий діабет) – це ушкодження проксимальних ниркових каналців із порушенням каналцевої реабсорбції фосфату, глюкози, амінокислот і бікарбонату. Ця патологія супроводжується посиленням виведенням амінокислот (вміст аміноазоту в сечі збільшується в 30–40 разів), що поєднується з гіперфосфатурією та псевдорахітичними змінами в кістках. Причиною розладу є спадкові дефекти окисного фосфорилування в ниркових каналцях, які призводять до порушення процесів енергозабезпечення транспорту цих сполук у ниркових каналцях і підвищення їхньої екскреції з сечею.

При *хронічних нефритах* із сечею у надлишку виділяються лізин, аргінін, пролін, цитрулін, хоча їхній рівень у крові залишається нормальним. При *нефрозах* збільшується вміст у сечі етаноламіну, таурину та β-аміномасляної кислоти.

7.7. Молекули середньої маси як маркери протеолізу білків при ендогенній інтоксикації

При численних патологічних процесах, що супроводжуються *синдромом ендогенної інтоксикації*, у біологічних рідинах організму накопичуються патологічно високі концентрації метаболітів, які виявляють токсичну дію на організм. Більшість цих ендогенних токсинів належать до *молекул середньої маси* (МСМ).

МСМ – гетерогенна група речовин різної хімічної природи з М.м. 500–5000 Да. Основна частина МСМ представлена олігопептидами – продуктами деградації білків організму. Іншими представниками МСМ є похідні вуглеводів, ліпідів, у тому числі, фосфоліпідів. Склад олігопептидної фракції МСМ залежить від типу патології, його причини, природи його ускладнень, оскільки спектр протеаз, що активуються, і кінетичні параметри протеолізу для різних захворювань різні. МСМ підлягають

фільтрації у гломерулах нефронів, не реабсорбуються у канальцях нирок і видаляються з організму із сечею.

Усі МСМ у незначних кількостях наявні в біологічних рідинах організму і в нормі, але при патологіях, що супроводжуються розвитком ендогенної інтоксикації, вони накопичуються у великих кількостях залежно від типу хвороби, ступеня порушення функції органа або системи і природи ускладнень. До захворювань, які супроводжуються акумуляцією МСМ, зокрема, належать полінефропатія, фізичні травми, перикардити, анемія, порушення гемодинаміки та серцевого викиду, набряк легенів і головного мозку тощо.

Пептидні МСМ мають вазо-, кардіо-, нейро- та імуносупресивні властивості, інгібують такі метаболічні процеси, як мітохондріальне дихання, синтез ДНК, синтез та утилізацію глюкози, утворення гемоглобіну, активність ряду ферментів. Дія МСМ порушує транспорт амінокислот, спричиняє посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах мозку. Зростання рівня МСМ у 3–5 і більше разів впливає на процеси метаболізму, мембранного транспорту речовин, клітинний імунітет, фагоцитоз, гліколіз, глюконеогенез, еритропоез, тканинне дихання, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, синтез нуклеїнових кислот, цитопroteкцію, процеси антикоагуляції тощо.

Таким чином, показник вмісту МСМ є достатньо чітким критерієм наявності метаболічної інтоксикації і використовується як маркер патологічних процесів різного походження. Ступінь збільшення вмісту МСМ указує на тяжкість захворювання та його ускладнень, а також відображає ефективність лікування.

Тестові завдання

1. У хворого 27-ми років виявлені патологічні зміни з боку печінки та головного мозку. У плазмі крові спостерігається різке зниження, а в сечі – збільшення вмісту міді. Встановлено діагноз – хвороба Вільсона. Активність якого ферменту в сироватці крові необхідно досліджувати для підтвердження діагнозу?

- а) лейцинамінопептидази;
- б) алкогольдегідрогенази;
- в) церулоплазміну;
- г) карбоангідрази;
- д) ксантиноксидази.

2. При біохімічному дослідженні крові пацієнта з нефротичним синдромом встановлено вміст загального білка крові – 40 г/л. Що спричинило гіпопротеїнемію?

- а) підвищений протеоліз;
- б) порушення всмоктування білків;
- в) протеїнурія;
- г) вихід білка з судин у тканини;
- д) зниження синтезу білка у печінці.

3. У пацієнтки клінічна картина гострого панкреатиту. Діагностичним критерієм підвищення в сечі буде показник:

- а) амілазної активності;
- б) концентрації сечовини;
- в) вмісту креатиніну;
- г) рівнів альбуміну;
- д) концентрації сечової кислоти.

4. Госпіталізовано пацієнта з ураженням паренхіми печінки. Підвищення активності якого ферменту буде виявлено в сироватці крові при біохімічному дослідженні?

- а) кислої фосфатази;
- б) аланінамінотрансферази;
- в) ЛДГ¹;
- г) альфа-амілази;
- д) креатинфосфокінази.

5. Травма мозку викликала підвищене утворення аміаку. Яка амінокислота бере участь у видаленні аміаку з цієї тканини?

- а) валін;
- б) лізин;
- в) глютамінова;
- г) триптофан;
- д) тирозин.

6. Укажіть основний спосіб регуляції активності протеолітичних ферментів шлунково-кишкового тракту:

- а) хімічна модифікація;
- б) конкурентна активація;
- в) субстратна активація;
- г) обмежений протеоліз;
- д) білок-білкова взаємодія.

7. Продукційна азотемія виникає в результаті:

- а) порушення екскреції азотвмісних компонентів із сечею;
- б) посиленого розпаду тканинних білків;
- в) білкового голодування;
- г) порушення орнітинового циклу;
- д) важкої недостатності кровообігу.

8. Диспротеїнемія – це:

- а) збільшення концентрації загального білка;
- б) зменшення концентрації загального білка;
- в) зниження рівня фібриногену;
- г) порушення співвідношення фракцій білків плазми;
- д) збільшення рівня фібриногену.

9. Збільшення концентрації якого з гострофазових білків найбільш виражений при бактеріальному запаленні?

- а) гаптоглобіну;
- б) церулоплазміну;
- в) С-реактивний білок;
- г) трансферину;
- д) фібриногену.

10. У новонародженої дитини спостерігається зниження інтенсивності смоктання, часте блювання, гіпотонія. У сечі та крові значно підвищена концентрація цитруліну. Який метаболічний процес порушений?

- а) глюконеогенез;
- б) ЦТК;
- в) орнітиновий цикл;
- г) гліколіз;
- д) цикл Корі.

Розділ 8

ВІТАМІНИ, МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТИ

Вітаміни – це низькомолекулярні органічні сполуки, що в невеликих кількостях наявні в харчових продуктах і необхідні для нормальної життєдіяльності організму, забезпечуючи перебіг біохімічних та фізіологічних процесів через участь у регуляції обміну речовин. **Вітаміноподібні речовини** – холін, параамінобензойна кислота (ПАБК), ліпоєва й оротова кислоти, інозитол, кофермент Q, вітамін U (S-метилметіонін), L-карнітин, пангамова кислота – за біологічними функціями подібні до вітамінів, але їхня добова потреба значно більша.

Зазвичай один і той самий вітамін має декілька назв:

- **за літерами алфавіту** (давали при відкритті);
- **номенклатурна хімічна назва**;
- **за основним біологічним ефектом, іноді з префіксом "анти"**, що вказує на здатність цього вітаміну запобігати розвитку відповідної хвороби (напр., вітамін B₁, або антиневритний, або тіамін).

За фізико-хімічними властивостями виділяють:

- **вітаміни, розчинні у воді**;
- **вітаміни, розчинні у жирах**.

За хімічною будовою:

- **аліфатичні** (вітамін C, пантотенова кислота);
- **аліциклічні** (A, D);
- **ароматичні** (K);
- **гетероциклічні** (E, P, нікотинова кислота, B₆, B₁, B₂, H, фолієва кислота, B₁₂).

За особливостями функціонування в організмі:

- **вітаміни-коферменти** (B₁, B₂, PP, B₆, B₁₂, H, фолієва кислота, пантотенова кислота, C, певною мірою вітаміни K та A);
- **вітаміни-антиоксиданти** (C, E, A, P, K);
- **вітаміни-прогормони** (вітамін D; активна форма – 1,25-діокси-холекальциферол – діє як гормон у процесах обміну Ca²⁺) та вітамін A (відповідним гормоном є *ретиноєва кислота*, що впливає на ріст і диференціацію епітеліальних клітин).

Між водо- і жиророзчинними вітамінами існують принципові відмінності. *Водорозчинні вітаміни* виступають попередниками в утворенні коферментів і майже не спричиняють гіпервітамінозів, оскільки легко виводяться з організму, головним чином через нирки. *Жиророзчинні віта-*

міни, на противагу водорозчинним, не виконують коферментних функцій (є кілька винятків), а, діючи через специфічні рецептори в ядрі клітин, впливають на експресію генів, або ж, вбудовуючись у біологічні мембрани, виступають модуляторами їхньої структури і функцій. Більшість жиророзчинних вітамінів має антиоксидантні властивості та виявляє антимутагенну дію. Водночас деякі з них, зокрема, вітаміни А і D, можуть спричиняти гіпервітаміноз, оскільки мають здатність накопичуватися в організмі. Для всмоктування в кишечнику жиророзчинні вітаміни потребують фосфоліпідів і жовчних кислот, а для транспорту в плазмі крові – відповідних білків-переносників.

Існує багато факторів, які можуть спровокувати розвиток гіпо- та авітамінозів у організмі людини. Більшість із них загальні і неспецифічні щодо певної групи вітамінів.

Аліментарні гіпо-, гіпер- та авітамінози є наслідками незбалансованого харчування і легко усуваються корекцією дієти. До розвитку авітамінозів можуть призвести і *дисбактеріози*, при яких у кишечнику знижується кількість корисної мікрофлори, здатної синтезувати ті чи інші вітаміни.

До ендогенних причин виникнення зазначених станів належать:

- **збільшення потреби у вітамінах** за певних станів;
- **посилений розпад вітамінів у кишечнику** через надмірний розвиток у ньому флори;
- **порушення процесів всмоктування вітамінів** у результаті ушкодження секреторної та моторної функцій кишечника при повноцінному харчуванні;
- **захворювання печінки, підшлункової залози із закупоркою загальної жовчної протоки**, що супроводжується порушенням всмоктування жирів, жирних кислот, а тому і жиророзчинних вітамінів.

Існують і **спадкові гіпо- та авітамінози**, які є наслідками **генетичних дефектів**, пов'язаних з порушенням:

- всмоктування вітамінів у кишечнику;
- їхнього транспорту до органів-мішеней;
- перетворення вітамінів на коферменти (метаболічний авітаміноз);
- синтезу білкової частини ферменту;
- процесу взаємодії коферменту з апоферментом (формування голоферменту).

Для усунення спадкових розладів обміну вітамінів застосовують *введення коферменту* або *мегавітамінну терапію*, при якій дози вітамінів у 50–100 разів перевищують фізіологічні потреби, при *вітамінозалежних станах* (напр., вітамін D-залежний рахіт тощо). Якщо навіть введення мегадоз вітамінів не поліпшує перебіг хвороби, кажуть про *вітамінорезистентні стани*, які ведуть до загибелі організму (напр., вітамін D-резистентний рахіт).

Деякі вітаміни виробляються у вигляді попередників – **провітамінів**, які можуть міститися:

- **у харчових продуктах:**
 - провітамін А – рослинний пігмент β -каротин – у моркві;
 - провітамін D₂ – ергостерол – у дріжджах;
- **у самому організмі людини або тварини:**
 - провітамін D₃ – 7-дегідрохолестерин – є у шкірі.

Метаболічні шляхи різних вітамінів тісно пов'язані один з одним. Наприклад, деякі вітаміни можуть впливати на катаболізм інших:

- вітамін Е як антиоксидант перешкоджає окисненню вітамінів А і F;
- вітамін B₂ залучений до обміну піридоксину, тіаміну, фолієвої кислоти, пантотенової кислоти;
- вітамін С зменшує витрати вітамінів B₁, B₂, А, Е, фолієвої і пантотенової кислоти, знижуючи потребу організму в них.

Вітаміни також можуть впливати на утворення коферментних форм інших вітамінів, а отже, і на прояв їхньої біохімічної функції. При цьому дія одних вітамінів має синергічний характер, а інших антагоністичний. Зокрема, похідні вітаміну РР входять до складу ферментів, що каталізують утворення піридоксальфосфату із піридоксину (**синергічний характер**), тоді як при утворенні коферментних форм тіаміну і піридоксину – ТПФ і піридоксальфосфату – ці вітаміни конкурують між собою за АТФ (**антагоністичний характер**). Іншим прикладом останнього є конкуренція між нікотинамідом, рибофлавіном і пантотеновою кислотою в реакціях сполучення з аденіловою кислотою при утворенні коферментів, які є похідними нуклеотидів. При цьому найпоширенішою формою взаємодії між вітамінами є їхня спільна участь у єдиному біохімічному процесі. Зокрема, доведена спільна участь вітамінів А, B₂, B₅, B₆ в утворенні та регенерації родопсину (у біохімічному процесі світлосприйняття); фолієва кислота, вітамін С і піридоксин разом залучені до біохімічних реакцій, пов'язаних із проліферацією клітин крові; вітаміни B₁, B₂, B₃, РР, ліпоева кислота в поєднанні з відповідними білками входять до структури поліферментних комплексів піруватдегідрогенази та α -кетоглутаратдегідрогенази, які забезпечують перетворення кетокислот в організмі (див. п. 7.2.4, 8.2.1); вітаміни С та Р разом залучаються до утворення сполучної тканини та регуляції проникності капілярів.

У медицині для лікування гіпервітамінозів, ряду бактеріальних інфекцій, новоутворень, а також у наукових дослідженнях для створення експериментальних авітамінозів часом використовують антивітаміни – речовини, за структурою подібні до певних вітамінів, по суті аналоги вітамінів, що виконують антиферментну роль. Вони замінюють коферменти у ферментних системах, але при цьому не здатні виконувати їхні функції (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Антивітаміни та їхня характеристика

Вітамін	Антивітамін	Механізм дії антивітаміну	Застосування
К	Кумарини, варфарин	Блокування утворення факторів зсідання крові II, VII, IX, X	Профілактика і лікування тромбозів
РР	Ізоніазид	Включається замість нікотинаміду в структуру НАД і НАДФ, такі коферменти не можуть брати участь в окисно-відновних реакціях	Лікування туберкульозу (антивітамін легко проникає в туберкульозну паличку)
Фолати	Птеридини	Витісняють фолієву кислоту із фолатзалежних ферментативних реакцій, блокуючи синтез нуклеотидів і НК	Лікування лейкозів, при новоутвореннях
ПАБК	Сульфаніламід та їхні похідні	Включаються замість ПАБК у структуру фолієвої кислоти, що синтезується в мікроорганізмах, і блокують функції коферментів фолієвої кислоти і, як наслідок, розмноження мікроорганізмів	Норсульфазол, стрептоцид, фталазол – лікування інфекційних хвороб
В₁	Гідрокситіамін Піритіамін	Заміщують ТПФ та ТТФ у ферментативних реакціях і нейромедіаторних процесах	Експериментальні дослідження
В₂	Дихлоррибофлавін	Заміщує коферменти рибофлавіну в реакціях	Експериментальні дослідження
В₆	Дезоксипіридоксин	Заміщує піридоксальні коферменти в реакціях	Експериментальні дослідження
В₅	Гомопантотенова кислота	Заміщує пантотенові коферменти в реакціях	Експериментальні дослідження

Антивітаміни іншої групи, впливаючи на вітаміни, частково або повністю позбавляють їх біологічної активності (тіаміназа, аскорбатоксидаза, авідин тощо).

8.1. Жиророзчинні вітаміни

8.1.1. Вітамін А

Вітамін А (антиксерофтальмічний, вітамін росту) – це група речовин, що об'єднуються під загальною назвою "ретиноїди" і є похідними від каротинів – рослинних пігментів. За *хімічною природою* вони є **циклічними ненасиченими одноатомними спиртами**, що складаються із (рис. 8.1):

- β -іононового кільця;
- двох залишків ізопрену;
- первинної спиртової групи (ретинол);
- альдегідної групи (ретиаль);
- карбоксильної групи (ретиноєва кислота).

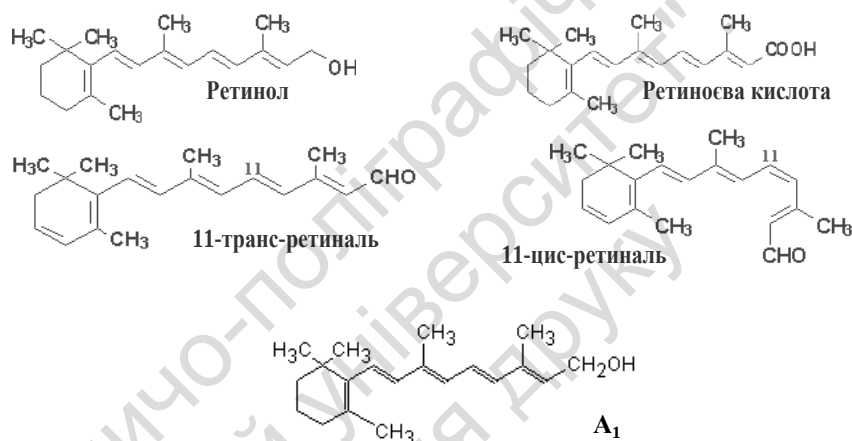


Рис. 8.1. Хімічна структура ретиноїдів

Згідно зі структурою всі ретиноїди поділяють на 4 групи: ретинол та його ізомери; ефіри ретинолу; ретиаль та його ізомери; ретиноєва кислота та її ізомери. Вітамін А міститься лише у тваринних продуктах; у рослинах наявні *провітаміни А* – **каротиноїди**, які при потрапленні в тваринний організм ферментативним шляхом перетворюються на вітамін А.

Найбільш поширеними каротиноїдами є каротини. Ланцюг каротинів містить 4 ізопреноїдні залишки і 2 іононові кільця по кінцях ланцюга (рис. 8.2):

- **α -каротин** – α - та β -іононові кільця (β -іононове кільце містить подвійний зв'язок у положенні 5,6, а α -іононове – у положенні 4,5);
- **β -каротин** – 2 β -іононових кільця;
- **γ -каротин** – 2 β -іононових кільця, одне з яких незамкнене:

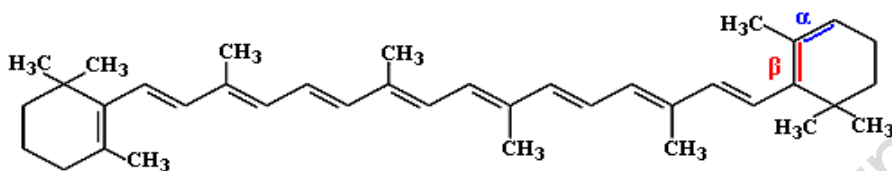


Рис. 8.2. Структура каротинів

β -каротин у тонкому кишечнику людини, окиснюючись у місці центрального подвійного зв'язку, перетворюється одразу на 2 молекули вітаміну А (фермент *каротиноксигеназа*), тому ця сполука має найбільшу біологічну активність. Основний шлях обміну ретинолу в клітині – окиснення, у результаті чого утворюється ретиналь; окиснення останнього дає ретиноеву кислоту.

Основною біологічною функцією вітаміну А є його зорова функція (участь у сприйнятті світла). За сприйняття світла в сітківці відповідають фоторецепторні клітини – *палички*, які містять складний білок-хромопротейн *родопсин*, або *зоровий пурпур*. Родопсин складається із білкової частини (*опсину*) та забарвленої простетичної групи – *цис-ретиналю*, зв'язаних через альдегідну групу вітаміну та вільну ϵ -аміногрупу білка з утворенням шифової основи.

Розглянемо роль вітаміну А при поглинанні молекулою родопсину кванта світла (рис. 8.3).

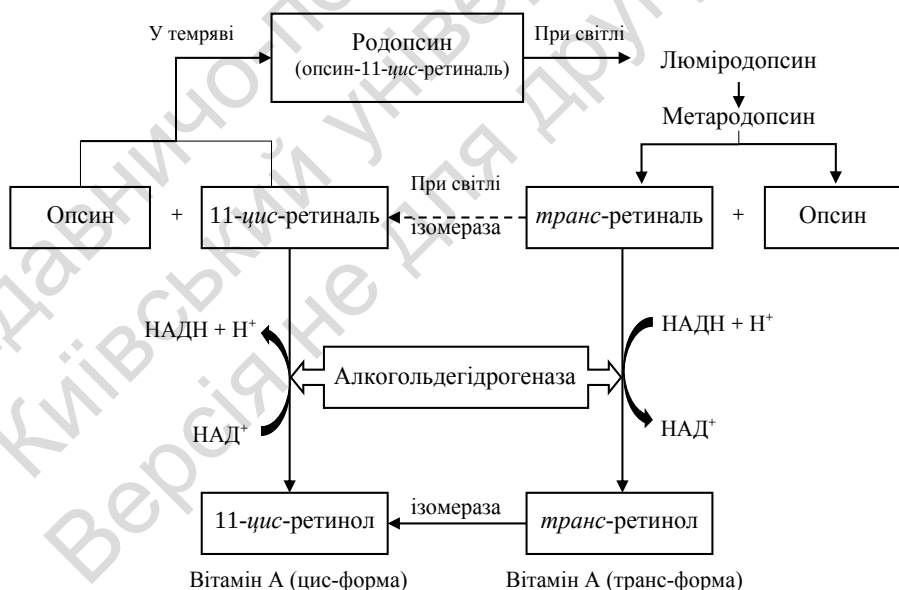


Рис. 8.3. Роль вітаміну А у світлосприйнятті

I. Цис-ретиналь → транс-ретиналь; одночасно родопсин розкладається на опсин і транс-ретиналь. При цьому мембрана деполяризується і виникає потенціал дії, що поширюється по зоровому нерву, зоровому перехрестю і досягає ділянки *fissura calcarina* головного мозку (*шпорна*, або *зорова борозна*), у якій здійснюється **первинний аналіз світловідчуття**.

II. У темряві за участю ферменту НАД-залежної алкогольдегідрогенази розпочинається зворотний процес – **утворення родопсину**. НАД-залежна алкогольдегідрогеназа відновлює **транс-ретиналь** до **транс-ретинолу**; **транс-ретинол** за участю *ізомерази* перетворюється на **цис-ретинол**. **Цис-ретинол** під впливом НАД-залежної алкогольдегідрогенази окиснюється до **цис-ретиналю**.

III. При взаємодії **цис-ретиналю** з білком *опсином* регенерується **родопсин**.

Вітамін А також виконує деякі с и с т е м н і ф у н к ц і ї :

- *стимулює утворення пуринових і піримідинових основ нуклеїнових кислот*, а отже, і біосинтез білка. Саме тому вітамін А отримав свою другу назву – "*вітамін росту*";

- *ретиноева кислота* впливає на активність експресії деяких генів, чим забезпечує ріст кісток та хрящів у довжину ("*енхондріальний ріст*");

- *регулює нормальну функцію одношарового плоского епітелію*, який відіграє бар'єрну функцію (епітелій шкірних покривів, очного яблука, слізозного каналу, вушних раковин, слухового проходу, дихального та шлунково-кишкового трактів, сечовидільної та статеві системи). Ретиноева кислота при цьому виступає гормональною формою вітаміну А, взаємодія якої зі специфічними ядерними рецепторами в тканинах-мішенях запускає синтез білкових факторів, що впливають на процеси проліферації та диференціювання епітеліальних тканин;

- *бере участь у регуляції синтезу глікопротеїнів поверхневих мембран клітин*, що визначає рівень процесів клітинного диференціювання.

Гіповітаміноз. У кожному циклі акту зору частина відщепленого від родопсину ретиналю руйнується, і тому є потреба в постійному надходженні нових порцій ретинолу для подальшого перетворення на ретиналь та утворення родопсину. Наслідок недостатності – "*куряча сліпота*", або *гемералопія*, або *сутінкова сліпота*.

Інші прояви гіповітамінозу А включають порушення синтезу пуринових і піримідинових основ нуклеїнових кислот та білка, що призводить до порушення процесів росту. Нестача ретиноевої кислоти змінює нормальний ріст кісток у довжину. Окрім того, гіпо- та авітаміноз А є причиною *розладів у функціонуванні одношарового епітелію*, він починає орогівати та злущуватися; при цьому виникають:

- **ксеродермія** (*сухість шкіри*);
- **гіперкератоз** (*орогівання*) епітелію всіх поверхонь, які ним укриті.

Унаслідок закупорки просвіту слізної протоки злушченим епітелієм слізної рідини не омиває очне яблуко, і тому виникають:

- **ксерофтальмія** (висихання рогівки, від грец. *xeros* – сухий, *oxtalmos* – око);
- **кератомалачія** (розм'якшення рогівки внаслідок інфекційного запалення кон'юктиви, від грец. *keras* – ріг, *malatia* – розпад).

Подібні процеси спостерігаються в дихальних шляхах, сечовидільному та травному трактах, через що всі ці тканини стають "воротами для інфекцій".

Гіпервітаміноз викликає важкі токсичні ефекти. Надлишкові дози вітаміну А спричиняють ушкодження мембрани лізосом, із яких вивільнюється ряд ферментів, у тому числі, кислі протеази та кисла фосфатаза. Також ушкоджуються мембрани мітохондрій і ядер. Для зняття токсичної дії вітаміну А призначають аскорбінову кислоту або тироксин.

Гострий гіпервітаміноз більш характерний для мешканців і дослідників Крайньої півночі унаслідок поширення випадків надлишкового вживання печінки білого ведмеда, полярних птахів, моржа, тюленя або кита. Одноразовий прийом 100–150 г цієї страви викликає інтоксикацію у дорослих.

8.1.2. Вітамін D

Вітамін D (кальциферол, антирахітичний вітамін) – це ряд сполук, які утворюються під впливом ультрафіолетового випромінювання із відповідних ненасичених стеринів. Найактивнішими із них є два вітаміни: ергокальциферол (D₂) і холекальциферол (D₃). За хімічною природою це стероїди, в основі яких лежить циклічний вуглеводень *стеран* – стереоізомер циклопентанпергідрофенантрена (рис. 8.4).

Попередниками в утворенні вітаміну D – провітамінами – є:

- **ергостерол для D₂** (міститься у рослинних продуктах, зокрема, у дріжджах);

- **7-дегідрохолестерин для D₃** (наявний у шкірі людини і деяких тварин, але не собаки).

Під впливом ультрафіолетового випромінювання зазначені попередники перетворюються на відповідні вітаміни. Кількість вітаміну D, що при цьому синтезується, залежить від:

- **довжини хвилі світла** (найефективніший середній спектр хвиль, який випромінюється вранці і під час заходу сонця);
- **початкової пігментації шкіри** (чим темніша шкіра, тим менше вітаміну виробляється);
- **віку** (старіюча шкіра має меншу здатність синтезувати кальциферол);
- **рівня забрудненості атмосфери** (промислові викиди та пил не пропускають ультрафіолет).

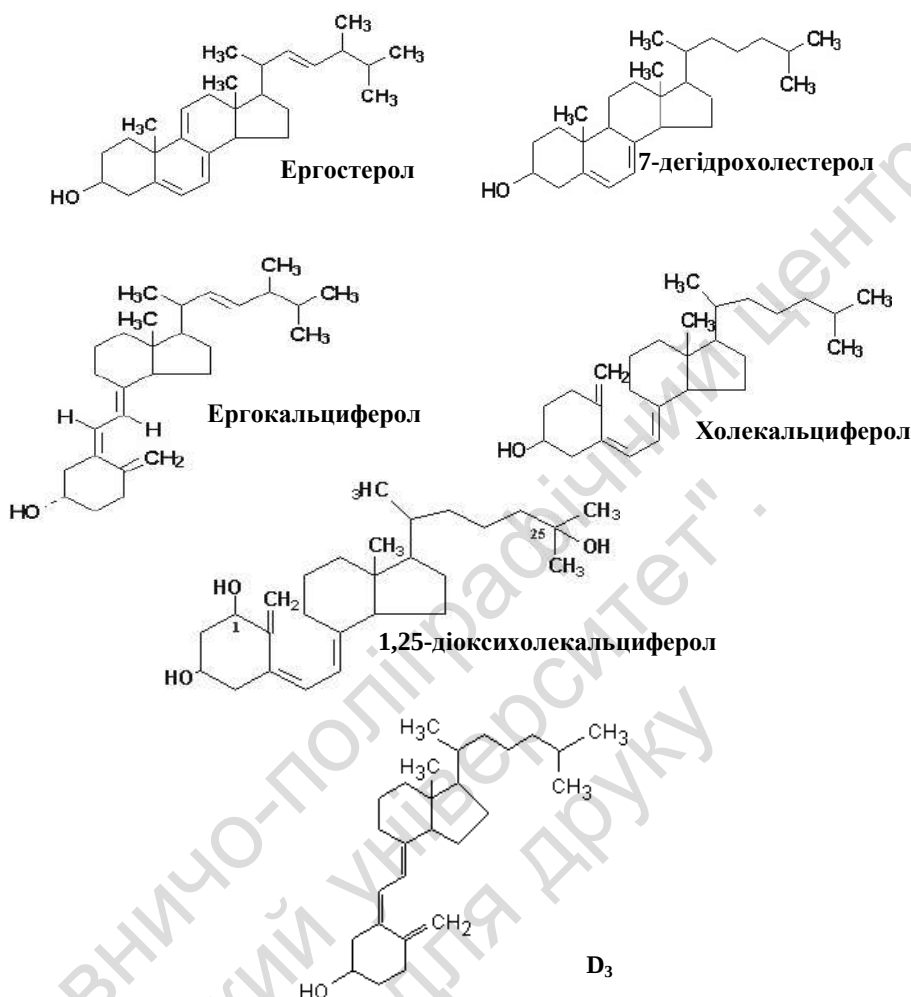


Рис. 8.4. Структура сполук з активністю вітаміну D, їхніх попередників та активної форми – 1,25-діоксихолекальциферолу

З ергостеролу утворюється *ергокальциферол* (вітамін D₂), а з 7-дегідрохолестерину, наявного у шкірі людини і тварин – *холекальциферол* (вітамін D₃). При подвійному гідроксилуванні холекальциферолу в печінці та нирках утворюється активний метаболіт – **1,25-діоксихолекальциферол** (1,25(OH)₂D₃; **кальцитріол**), який регулює на генетичному рівні біосинтез білків, що відповідають, зокрема, за всмоктування кальцію. Метаболізм ергокальциферолу (вітаміну D₂) відбувається за подібним механізмом.

Вітамін D, що надійшов з їжею, всмоктується ентероцитами в тонкому кишечнику (пасивна дифузія за участю жовчних кислот і фосфоліпідів),

надалі у складі *хіломікронів* (див. п. 3.1.4, 6.4.1) надходить до лімфи, звідти у кров, де зв'язується зі специфічним протеїном – **вітамін D-зв'язувальним білком (ВДЗБ)** – і з кров'ю транспортується в печінку. У печінці шляхом гідроксилювання утворюється 25-гідроксихолекальциферол (фермент *D₃-25-мікросомальна гідроксилаза*), який надалі з кров'ю надходить у нирки, де під дією *25-гідроксихолекальциферол-1-монооксигенази* повторно гідроксилюється з утворенням *1,25-діоксихолекальциферолу*. Зниження вмісту Са і Р у харчових продуктах підвищує активність 25-гідроксихолекальциферол-1-монооксигенази нирок, і навпаки; цей фермент також активується паратгормоном.

Роль вітаміну D у регуляції кальцію та фосфору. 1,25-діоксихолекальциферол реалізує свій ефект, сполучаючись зі своїми рецепторами, розташованими в клітинах-мішенях. Утворений комплекс діє як транскрипційний фактор, що змінює експресію генів, які кодують транспортні білки, залучені до реабсорбції кальцію в кишечнику та нирках. Діючи за цими механізмами, 1,25(OH)₂D₃ регулює вміст кальцію в кістковій тканині та підвищує концентрації іонів кальцію і фосфору в крові, впливаючи на рівнях:

- всмоктування кальцію і фосфору в тонкому кишечнику;
- їхньої резорбції із кісток;
- реабсорбції даних іонів у нирках.

Дія кальцитріолу спрямована на:

- стимуляцію всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику;
- мобілізацію Ca²⁺ із кісткової тканини за рахунок підвищення кількості остеокластів;

- посилення реабсорбції кальцію і фосфору в нирках.

Такі ефекти 1,25(OH)₂D₃ аналогічні дії паратгормону (гормону парашитоподібної залози, див. п. 9.2.3) і протилежні впливу кальцитоніну (гормону щитоподібної залози, див. п. 9.2.3).

Системні функції вітаміну D включають:

- *регуляцію синтезу білків кісткової тканини*, зокрема, колагену;
- *стимуляцію синтезу фосфоліпідів та тригліцеридів, гальмування синтезу ефірів холестерину в м'язах*;
- *підвищення імунітету* (рівень вітаміну D у крові є одним із критеріїв оцінки тривалості життя хворих на СНІД);
- *запобігання росту ракових клітин*.

Г і п о в і т а м і н о з . Недостатність вітаміну D у дітей проявляється **рахітом** (від грец. *rhachis* – хребет, спинномозковий стовбур) – патологією, що характеризується такими симптомами:

- *зниженням вмісту іонів Са і Р у плазмі крові майже вдвічі*;
- *порушенням мінералізації кісток* (кістки нижніх кінцівок утворюють О- чи Х-подібні вигини; викривляється хребет, утворюються "рахі-

тичні чотки" на кістково-хрящовій межі ребер; унаслідок затримки зрощення кісток черепа спостерігається великий розмір голови);

- *затримкою появи перших зубів та дентину;*
- *втратою тонусу м'язів і, як наслідок, утворенням великого живота, оскільки розслаблені м'язи черевного пресу не спроможні підтримувати внутрішні органи;*
- *про початкові стадії рахіту свідчать розлади ЦНС із переважанням процесів збудження.*

У дорослих при нестачі вітаміну D розвивається **остеомаляція** (розм'якшення кісток) та **остеопороз**: вимиваються вже відкладені солі, кістки стають крихкими, зростає ймовірність переломів. Кількість рецепторів до кальцитріолу, а отже, і адекватна відповідь на фізіологічні рівні вітаміну D знижується з віком.

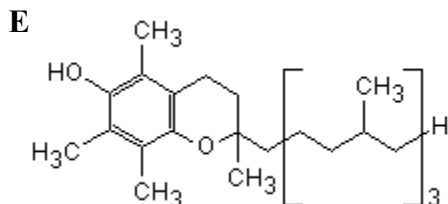
Спадковий авітаміноз представлений **природженим вітамін D-залежним рахітом** – порушенням синтезу активної форми вітаміну D – 1,25-(ОН)₂D₃ через порушення синтезу в нирках 25-гідроксихолекальциферол-1-монооксигенази. Наслідки – порушення всмоктування кальцію в тонкому кишечнику з розвитком гіпокальціємії. Терапія – високі дози вітаміну D, за яких вкрай низької активності 25-гідроксихолекальциферол-1-монооксигенази стає достатньо для утворення мінімально необхідних кількостей 1,25-діоксихолекальциферолу.

Існує також рідкісна спадкова хвороба, зчеплена з X-хромосомою – **гіпофосфатемічний вітамін D-резистентний рахіт**, що характеризується різким зниженням реабсорбції неорганічного фосфору в ниркових канальцях з посиленням його виділенням із сечею за нормального вмісту іонів кальцію в крові. Усі інші функції ниркових канальців у нормі. Також ушкоджується всмоктування фосфору в тонкому кишечнику. Причина – мутація в гені *PHEX* (*phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked; нейтральна ендопептидаза, що регулює вміст фосфатів, зчеплена з X-хромосомою*), що кодує відповідний білок, залучений до процесів мінералізації кісток і зубної тканини, а також до реабсорбції фосфатів у нирках. Зниження вмісту цього білка спричиняє втрату фосфатів із сечею, а також накопичення в кістковій тканині білка остеопонтину та його фрагментів, що призводить до розвитку остеомаляції.

Гіпервітаміноз D, який, зокрема, часом виникає при лікуванні рахіту, спричиняє зростання вмісту іонів Ca²⁺ у плазмі крові, які, проникаючи у стінки судин, сприяють утворенню *атеросклеротичних бляшок*. Тривале застосування мегадоз кальциферолу призводить до *кальцифікації внутрішніх органів* – нирок, серця, легенів, кишечника, деформації зубів та щелеп, що порушує їхнє функціонування.

8.1.3. Вітамін E

Вітамін E (токоферол) був відкритий як активна речовина, що запобігає безпліддю.



Відомо декілька природних сполук, які мають вітамінну активність. Це близькі за хімічною природою сполуки, метильні похідні токолу, що у своєму складі містять *хроманове біциклічне ядро* і *залишок спирту фітолу* (16 атомів вуглецю), який приєднаний до другого атома вуглецю ядра. Існують вісім близьких за структурою природних речовин з активністю вітаміну E (рис. 8.5):

- **α -, β -, γ -, δ - токоферолі** (від *tocos* – потомство, *fero* – несу);
- **α -, β -, γ -, δ -токотрієнолі**.

Бічний ланцюг токотрієнолів має подвійні зв'язки; у бічному ланцюзі токоферолу всі зв'язки насичені. Найбільшу активність має α -токоферол. Такі сполуки є тільки в рослинах, особливо їх багато в паростках пшениці, рослинних оліях.

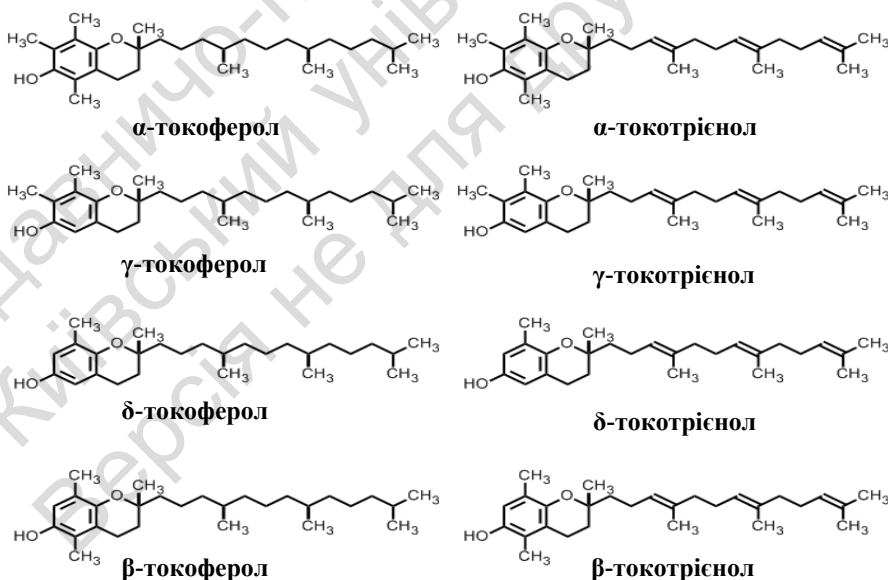


Рис. 8.5. Структура сполук з активністю вітаміну E

Вітамін Е, що надійшов із харчовими продуктами, всмоктується через клітинні мембрани ентероцитів шляхом пасивної дифузії в комплексі із жовчаними кислотами, жирами і фосфоліпідами, надалі у складі хіломікронів потрапляє до лімфи і через грудну лімфатичну протоку надходить у кров портальної вени та в печінку. Близько 90 % спожитого токоферолу депонується у печінці, скелетних м'язах і жировій тканині.

Токоферолі входять до системи антиоксидантного захисту організму від пошкоджувальної дії активних вільнорадикальних форм кисню й є головними природними жиророзчинними антиоксидантами. *Антиоксидант* – сполука, яка здатна захищати клітинні структури, у тому числі, і мембрани, від руйнування вільними радикалами. *Перекисне окиснення ліпідів* (ПОЛ) – це окисні процеси в мембранних ліпідах, ініційовані дією вільних радикалів (зокрема, $\text{HO}^\bullet$) (див. також підрозд. 6.5). В основі ПОЛ лежить постійне окиснення активними формами кисню поліненасичених жирних кислот (лінолева, ліноленова, арахідонова), які містяться в клітинних мембранах у складі фосфоліпідів. У результаті утворюються *продукти ПОЛ* – гідропероксиди ліпідів, дієнові кон'югати поліненасичених жирних кислот. Вони ушкоджують внутрішньоклітинні мембранні структури, а також білки та нуклеїнові кислоти. За фізіологічних умов така ушкоджувальна дія продуктів ПОЛ обмежена дією *природних антиоксидантів*:

- ряду вітамінів і вітаміноподібних сполук (Е, А, К, F, С, Р, кофермент Q (Ко Q));
- антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази.

При дефіциті антиоксидантів ушкоджуються мембрани еритроцитів (гемоліз), лізосом (у цитоплазму звільнюються лізосомальні гідролази), мітохондрій тощо.

Системні функції вітаміну Е (токоферолу):

- *регулює експресію генів* (у ядрі та цитозолі клітини є специфічні ретинолзв'язувальні білки, що виконують роль ядерних рецепторів);
- *регулює функцію ядра та перебіг вільнорадикальних процесів у ядрі* через безпосереднє зв'язування з ліпідами ядерної мембрани та ядерного матриксу, а також із хроматином;
- *стабілізує структури і функції мітохондрій* через безпосереднє зв'язування з ними:
 - підтримує процеси окисного фосфорилювання і синтезу АТФ;
 - захищає компоненти мітохондрій від ефектів вільних радикалів.

Гіпoвiтaмiнoзu зустрічаються переважно у мешканців тропічних країн, що харчуються здебільшого рослинною їжею і споживають мало жирів. При нестачі вітаміну Е знижується споживання мітохондріями кисню, порушується спряження дихання й окисного фосфорилюва-

ння, зменшується рівень утворення АТФ. Водночас посилюються окисні процеси з розвитком оксидативного стресу. Унаслідок цього гіповітаміноз Е супроводжується:

- м'язовою дистрофією;
- скороченням тривалості життя еритроцитів;
- порушенням роботи серцевого м'язу;
- ушкодженням репродуктивної функції організму.

Згідно з експериментальними даними, які були отримані на тваринах, в останніх спостерігаються:

- втрата здатності до відтворення потомства;
- складний перебіг вагітності;
- переродження статевих залоз у самців;
- нервові розлади.

При додаванні вітаміну Е всі ці ознаки усуваються. Синтетичний препарат вітаміну Е – **токоферолу ацетат** – застосовують для запобігання викиднів у вагітних, при виснаженні ЦНС.

Гіпервітамінози в людини виявляються вкрай рідко і можуть проявлятися змінами в активності щитоподібної залози, порушенням гемостазу, діареєю, нудотою, підняттям кров'яного тиску.

8.1.4. Вітамін К

Вітамін К – загальна назва групи речовин, що включає дві природні сполуки (рис. 8.6):

- **філохінон (К₁)**, уперше виділений із люцерни, міститься в зелених рослинах та насінні;
- **менахінон (К₂)**, уперше виділений із гниючого рибного борошна, синтезується мікроорганізмами товстого кишечника.

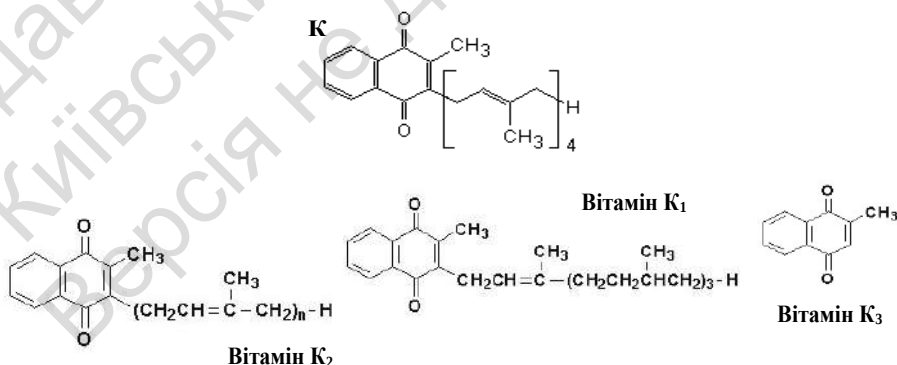


Рис. 8.6. Структура сполук з активністю вітаміну К

За хімічною природою обидві вітамери є похідними 2-метил-1,4-нафтохінону, що в третьому положенні містить бічний поліізопреноїдний ланцюг:

- K₁ – 4 ізопренові ланки;
- K₂ – 6 ланок.

Синтетичний аналог вітамінів K₁ та K₂ – **менадіон**, або **вітамін K₃** – не містить бічного ланцюга, тобто є 2-метил-1,4-нафтохіноном. Із лікувальною метою застосовують похідну менадіону – **менадіон натрій бісульфат**, або **вікасол**, який синтезував О. В. Палладін.

Подібно до інших жиророзчинних вітамінів, вітамін K, що надійшов із їжею, всмоктується в тонкому кишечнику у вигляді мішаних міцел, що містять жовчні кислоти і жири, шляхом пасивної дифузії. В ентероцитах він включається до складу новоутворених хіломікронів і в такому стані транспортується у лімфу, а далі у кров і печінку – депо жиророзчинних вітамінів. У мітохондріях печінки вітамін K підлягає перебудовам. Зокрема, вітамін K₃ може приєднувати бічний поліізопреновий ланцюг, перетворюючись на вітамін K₂; аналогічних змін може зазнавати і вітамін K₁.

Вітамін K як кофермент залучається до утворення у структурі деяких білків залишків γ -карбоксиглутамінової кислоти шляхом карбоксилювання глутамінової кислоти (фермент *вітамін K-залежна карбоксилаза*). Ця реакція здійснюється в ЕПР клітин печінки, нирок та інших органів. Роль вітаміну K у цій реакції полягає в утилізації водню в γ -положенні залишку глутамінової кислоти, унаслідок чого вона набуває здатності карбоксилюватися (рис. 8.7).

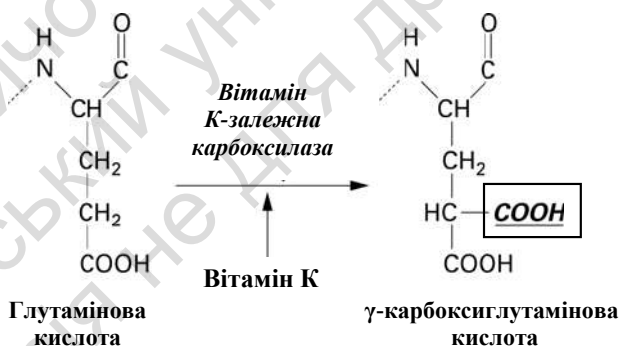


Рис. 8.7. Роль вітаміну K в утворенні γ -карбоксиглутамінової кислоти

Залишки γ -карбоксиглутамінової кислоти (т. зв. *Gla-радикали*) через наявність двох вільних карбоксильних груп здатні зв'язувати іони кальцію. Gla-радикали зумовлюють біологічну активність всіх відомих Gla-білків. На сьогодні в людини ідентифіковано близько 15 **Gla-білків**, серед

них коагулянти (фактори зсідання крові – протромбін (фактор II), а також фактори VII, IX, X); антикоагулянти (білок С, білок S і білок Z); білок, що залучений до метаболізму кісткової тканини – *остеокальцин* та ін.

У печінці наявні три форми вітаміну К: *хінон*, що не має біологічної активності; *гідрохінон* – активна форма; *епоксидна форма*. При гамма-карбоксилюванні залишків глутамінової кислоти **вітамін К-гідрохінон** перетворюється на **вітамін К-епоксид**, який потім перетворюється на **вітамін К-хінон** (фермент *епоксидредуктаза*). Відновлення хінону до гідрохінону здійснює фермент *хінонредуктаза* (рис. 8.8).

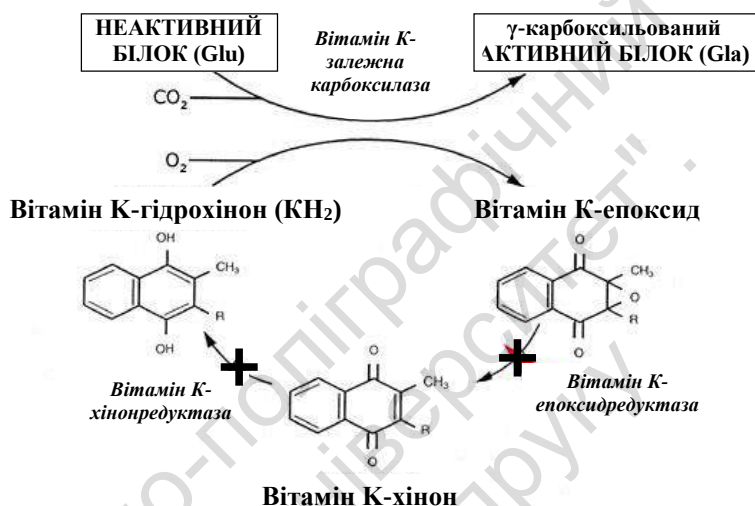
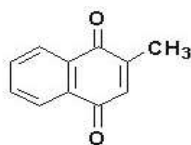


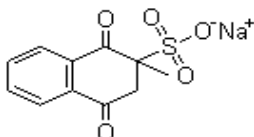
Рис. 8.8. Цикл вітаміну К

Непрямі антикоагулянти (варфарин) порушують функціонування циклу вітаміну К, пригнічуючи активності вітамін К-епоксидредуктази та хінонредуктази. При цьому не відбувається утворення активної форми вітаміну К і послаблюється синтез всіх чотирьох залежних від вітаміну К факторів зсідання крові (II, VII, IX, X). У клініці **препарати вітаміну К (вікасол)** використовують для запобігання кровотеч (рис. 8.9). У протилежних випадках – при тромбозах, емболіях – застосовують **антагоністи вітаміну К (антивітаміни)**, зокрема, **дикумарол і варфарин**.

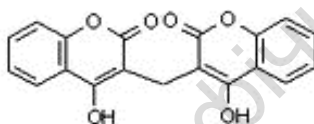
Дикумарол продукують цвільові гриби, що вражають свіжу конюшину – споживання тваринами зіпсованого цвілью сіна, яке містить дикумарол, викликає численні крововиливи і часом загибель тварин. Варфарин також застосовують і як отруту для щурів. Подібно до α -токоферолу, вітамін К також виявляє антиоксидантні властивості. Він спроможний утворювати з вільними радикалами неактивні форми й обривати вільнорадикальний ланцюг.



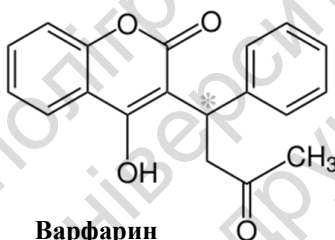
Вітамін К₃



Менадіон натрій бісульфат, або Вікасол



Дикумарол



Варфарин

Рис. 8.9. Препарати вітаміну К та його антивітаміни як лікарські препарати

Гіповітаміноз. Недостатність вітаміну К спостерігається досить рідко, тому що ці речовини виробляються мікрофлорою кишечника. За нестачі цього вітаміну молекули вищенаведених факторів зсідання крові не містять залишків γ -карбоксиглутамінової кислоти і перетворюються на активні форми дуже повільно, що спричиняє підвищену кровоточивість. Такі стани можуть виникати при:

- порушенні синтезу вітаміну К мікрофлорою кишечника;
- вживанні антибіотиків, які пригнічують розвиток флори кишечника, викликаючи дисбактеріоз;
- зниженні всмоктування в кишечнику жирів внаслідок недостатнього синтезу чи секреції жовчних кислот.

Гіпервітаміноз. Гіпервітаміноз К не спричиняє таких наслідків, як високі дози вітамінів А і D, проте часом може спостерігатися анемія.

8.1.5. Вітамін F

Вітамін F представлений сполуками із групи *поліненасичених вищих жирних кислот* – **арахідоною** (найактивніша), **лінолевою** та **ліноленовою кислотами** (рис. 8.10). Лінолева кислота не синтезується в організмі людини, і тому має надходити з їжею. Дві інші за наявності достатньої кількості лінолевої кислоти можуть утворюватися із неї. Лінолева і ліноленова кислоти наявні в рослинних оліях у складі тригліцеридів, а у тваринних продуктах – як складові фосфоліпідів. Арахідонова кислота зустрічається тільки у тканинах тварин.

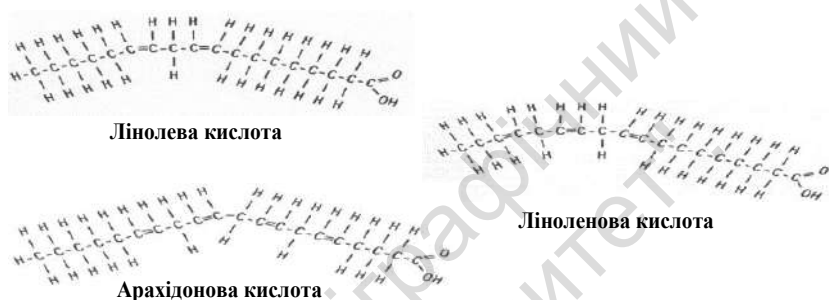


Рис. 8.10. Структура сполук з активністю вітаміну F

Арахідонова кислота є попередником гормоноподібних речовин місцевої дії – **ейкозаноїдів** (простагландини, тромбосани та лейкотрієни), що мають ауто- і паракринну дію (рис. 8.11). Основні ефекти ейкозаноїдів наведено в табл. 8.2.

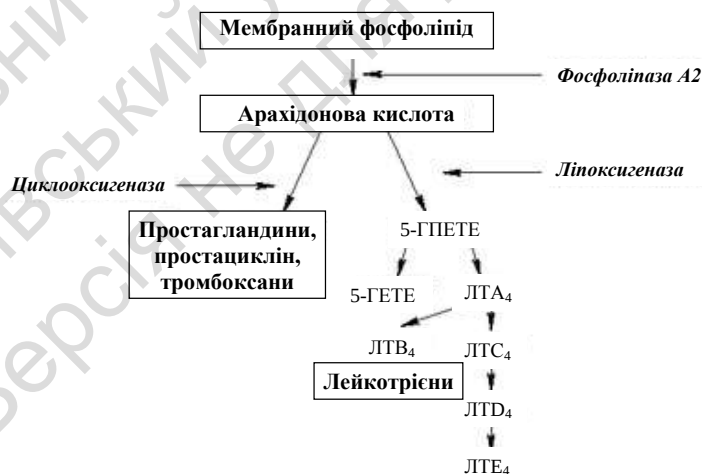


Рис. 8.11. Схема утворення ейкозаноїдів

Основні ефекти ейкозаноїдів

- **Простагландини** регулюють:
 - скорочення і послаблення гладенької мускулатури;
 - синтез і секрецію гормонів кори наднирників;
 - активність щитоподібної залози;
 - ліполіз;
 - секрецію HCl слизовою оболонкою шлунка;
 - імунну відповідь.
- **Тромбоксани:**
 - сприяють агрегації тромбоцитів;
 - регулюють скорочення гладеньких м'язів судин і утворення тромбу.
- **Лейкотрієни і простагландини:**
 - є медіаторами запалення, залучаючись до поширення процесів запалення.

Іншими функціями вітаміну F є:

- участь у побудові клітинних мембран завдяки включенню їх у структуру фосфо- і гліколіпідів;
- забезпечення нормального росту і регенерації епітелію шкіри;
- підтримка вмісту в печінці вітаміну A;
- посилення ефективності антиоксидантних систем організму;
- сприяння виведенню з організму холестерину та лікуванню атеросклерозу. Завдяки вираженій антиатеросклеротичній дії для профілактики цього захворювання у клініці знайшли застосування препарати вітаміну F – **лінетол** і **лінол**.

А вітамінозу F у людини не виявлено. Гіпервітамінозу спостерігається дуже рідко і характеризується надмірним ороговінням епітелію шкіри навколо фолікулів (*фолікулярний гіперкератоз*), що супроводжується гіперхолестеринемією та утворенням атеросклеротичних бляшок.

8.2. Водорозчинні вітаміни

8.2.1. Вітамін B₁

Вітамін B₁ (тіамін, антинеуритний фактор) був уперше виділений у 1926 р. із рисових висівок. Назва цього вітаміну зумовлена наявністю в його структурі сірки (від грец. *tion*) та азоту (*amin*). На початку 30-х років ХХ ст. Р. Уільямс встановив, що молекула вітаміну B₁ побудована з двох циклічних систем – тіазолового та піримідинового кілець, поєднаних між собою метиленовою групою (рис. 8.12).

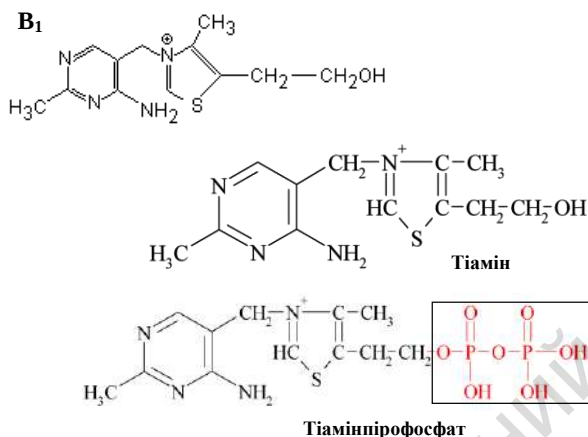


Рис. 8.12. Хімічна структура молекули вітаміну B₁ та його коферментної форми

Джерелами вітаміну B₁ є хліб, м'ясо, картопля, борошно (висівки), дріжджі, неочищений рис; його добова потреба становить 1,8 мг. Після всмоктування в тонкому кишечнику вітамін B₁ з кров'ю надходить до печінки, де шляхом фосфорилювання (фермент *тіамінпірофосфокіназа*) утворюються його коферментні форми:

- **тіамінмонофосфат (ТМФ);**
- **тіамінпірофосфат (ТПФ, або тіаміндифосфат, ТДФ, або кокарбоксилаза);**
- **тіамінтрифосфат (ТТФ).**

Зазвичай як кофермент використовується ТПФ, який виступає *проміжним переносником альдегідної групи* в реакціях *окисного декарбоксилювання кетокислот* (звідси назва *кокарбоксилаза*) (рис. 8.13).

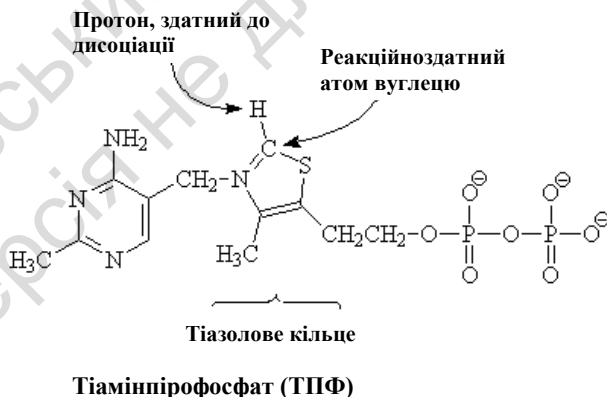


Рис. 8.13. Принципи функціонування коферментної форми вітаміну B₁

ТПФ входить до складу трьох важливих мультиферментних систем – піруват- та α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів, а також комплексу дегідрогенази розгалужених альфа-кетокислот, які каталізують окисне декарбоксилювання відповідних кетокислот. При цьому **піруватдегідрогеназний комплекс**, перетворюючи піруват на ацетил-КоА, бере участь в обміні вуглеводів, **α -кетоглутаратдегідрогеназний комплекс** залучений до циклу Кребса, а **дегідрогеназа розгалужених альфа-кетокислот** причетна до катаболізму валіну, лейцину та ізолейцину. Окиснення кетокислот пірувату та кетоглутарату в мітохондріях є одним з основних джерел енергії для організму людини.

Існує ряд спадкових станів, пов'язаних із порушенням обміну вітаміну В₁, його коферментних форм та відповідних ферментів. Наприклад, **підгостра некротизуюча енцефалопатія (хвороба Лея)**, що супроводжується ураженням стовбурової частини головного мозку, спричинена відсутністю ТТФ за нормального вмісту ТМФ і ТПФ через появу інгібітора мозкової ізоформи тіаміндіфосфокінази – глікопротеїну з М.м. 30 000, що унеможливує синтез ТТФ із ТПФ та АТФ. Згаданий інгібітор виявляють у крові, сечі та лікворі хворих.

Інша патологія – **природжений дефект піруватдегідрогеназного комплексу** – пов'язана з різким зниженням активності *ТПФ-залежної піруватдегідрогенази* і, як наслідок, зниженням інтенсивності окисного декарбоксилювання пірувату та одночасним накопиченням пірувату, лактату й аланіну в крові та сечі (піруват перетворюється на лактат, а оскільки піруват є одним із продуктів обміну аланіну, то гальмування його утилізації спричиняє накопичення аланіну). Накопичення пірувату в мозку призводить до неврологічних зрушень. Введення тіаміну є одним із важливих терапевтичних заходів за такої патології. **Тіамінзалежна мегалобластична анемія** є наслідком порушення структури тіамін-залежного ферменту, що бере участь у біосинтезі ДНК і кровотворенні. Для терапії використовують мегадози тіаміну. **Хвороба кленового сиропу (кетоацидурія кислот із розгалуженим ланцюгом)** є наслідком спадкового дефекту гена, що відповідає за синтез ТПФ-залежного комплексу *дегідрогенази розгалужених α -кетокислот* (див. також підрозд. 7.2).

Гіповітаміноз та авітаміноз В₁ мають прояви хронічних периферійних невритів, різних форм захворювання бері-бері та набряків. Через зниження вмісту ТПФ гальмується перетворення пірувату на ацетил-КоА. При цьому в плазмі крові та у сечі зростає вміст пірувату і лактату (розвивається метаболічний ацидоз, див. п. 3.1.6).

Хвороба бері-бері супроводжується порушеннями з боку нервової, серцево-судинної, м'язової систем і шлунково-кишкового тракту та має три форми:

- 1) **суха** (поліневрити);
- 2) **набрякова**;
- 3) **перніційна з гострою серцевою недостатністю**.

На сьогодні існують гіпотези, згідно з якими хворобу бері-бері розглядають як один із симптомів поліавітамінозів В₁, В₂, С, РР. Недостатність В₁ у хворих на алкоголізм (основну частину енергії вони отримують зі спиртними напоями, у яких немає цього вітаміну) проявляється **синдромом Верніке–Корсакова** із втратою пам'яті, загальними розладами ЦНС і психопатіями.

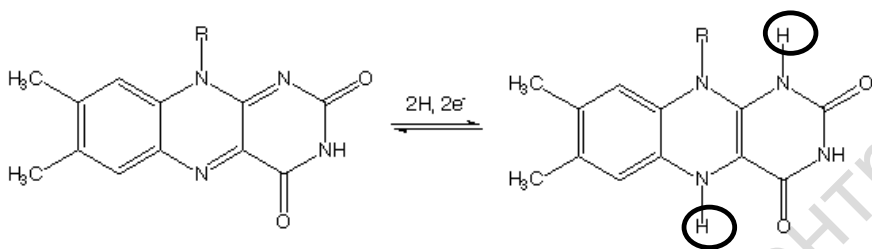
Медпрепарати з активністю вітаміну В₁ (**тіамін, кокарбоксілаза**) застосовують при терапії гіповітамінозу, цукрового діабету, уражень центральної та периферійної нервової системи, серцево-судинної системи, м'язів, для покращення засвоєння вуглеводів.

8.2.2. Вітамін В₂

Вітамін В₂ (рибофлавін) було вперше виділено з молока і названо *лактофлавін*. Залежно від джерела виявлення раніше використовувалися й інші назви цього вітаміну: *овофлавін* (із білка яєць), *гепатофлавін* (із печінки), *вердофлавін* (рослинного походження). Друга назва вітаміну – рибофлавін – зумовлена жовтогарячим забарвленням і жовто-зеленою флуоресценцією його розчинів (від "*флавос*" – жовтий), а також наявністю у його молекулі спирту рибітолу. У 1935 р було встановлено будову і здійснено хімічний синтез цієї сполуки. В основі молекули вітаміну В₂ лежить гетероциклічна сполука ізоалоксазин, до якої приєднаний спирт рибітол.

Отже, за хімічною структурою рибофлавін є 6,7-диметил-9-*D*-рибітілізоалоксазином. Ізоалоксазинове кільце в молекулі рибофлавіну складається із сполучення трьох кілець (бензольного, піразинового, піримідинового) та має 3 замісники: у 6 та 7 положенні – метильні групи, а в 9-му положенні – залишок спирту рибітолу (рис. 8.14, див. кольорову вкладку). Вітамін синтезується дріжджами, грибами, бактеріями, вищими рослинами, не синтезується в тканинах людини і тварин, але частково синтезується кишковою мікрофлорою. Джерелами вітаміну є печінка, нирки, яйця, зерно пшениці, морква, дріжджі; добова потреба становить 2-3 мг.

Рибофлавін служить структурним елементом **флавінмононуклеотиду (ФМН)** і **флавінаденідинуклеотиду (ФАД)**, які є простетичними групами численних *оксидоредуктаз (дегідрогеназ)*. Синтез ФМН та ФАД відбувається за участю АТФ та ферментів рибофлавінкінази та ФМН-аденілілтрансферази. Рибофлавін-залежні ферменти є *окисно-відновними ферментами*, які належать до флавопротеїнів і беруть участь в обміні білків, жирів та вуглеводів. Під час відновлення флавінових коферментів до двох атомів N ізоалоксазинового кільця приєднуються *два атоми водню*:



Приклади флавін-залежних ферментів наведено в табл. 8.3.

Таблиця 8.3

Найважливіші флавін-залежні ферменти та їх функції

Фермент	Функція
Ферменти мітохондріального електронотransпортного ланцюга	Мітохондріальне дихання
Ферменти електронотransпортного ланцюга ЕПР	Детоксикація ендо- та екзогенних токсинів
Глюкозооксидаза	Окиснення глюкози до глюконової кислоти
Оксидази амінокислот	Окисне дезамінування амінокислот
Сукцинатдегідрогеназа	у циклі Кребса здійснює дегідрування сукцинату до фумарату

Гіповітамінози вітаміну В₂ проявляються порушеннями процесів біологічного окиснення з пригніченням тканинного дихання. При цьому специфічні захворювання, пов'язані з дефіцитом рибофлавіну, що призводять до небезпечних наслідків, невідомі. Експериментальні авітамінози (у тварин) супроводжуються характерними захворюваннями очей, шкірними хворобами, гіпоплазією яєчок. У людини типові такі симптоми:

- **алопеція** (випадіння волосся);
- **глосит** (запальні процеси слизової язика);
- **хейлоз** (запалення в куточках рота);
- стоматити;
- дерматити;
- захворювання очей (свербіж, слъозоточивість із переходом у кератит і катаракту);
- м'язова слабкість.

Через порушення функцій ферментів електронотransпортного ланцюга, розташованого в ЕПР гепатоцитів, порушується детоксикаційний потенціал печінкових ферментів у ЕПР відносно ряду лікарських препаратів. У дітей гіповітаміноз В₂ часто супроводжується анемією і лейкопенією.

8.2.3. Фолієва кислота

Фолієва кислота (від лат *folium* – листок; вітамін B₁₀, вітамін B₉, фолацин, антианемічний фактор) була вперше виділена у 1941 р. із листків шпинату. За хімічною будовою це *птероїлглутамінова кислота*, що містить залишки (рис. 8.15, див. кольорову вкладку):

- гетероциклічної сполуки **птеридину**;
- **параамінобензойної кислоти (ПАБК)**;
- **глутамінової кислоти**.

У людини фолієва кислота синтезується мікроорганізмами кишечника; іншими її джерелами є листя рослин, овочі, фрукти, суниця, печінка, м'язи, серце. Добова потреба вітаміну становить 0,2–0,5 мг.

Після всмоктування у тонкій кишці через ворітну вену B₁₀ надходить до печінки, де перетворюється на свою коферментну форму – **5,6,7,8-тетрагідрофолієву кислоту (ТГФК)** (рис. 8.16, див. кольорову вкладку), синтез якої відбувається у два етапи:

I – утворення дигідрофолієвої кислоти (фермент *фолатредуктаза*);

II – утворення ТГФК (фермент *дигідрофолатредуктаза*).

Коферментні функції ТГФК пов'язані з *перенесенням одновуглецевих груп*, першоджерелами яких є:

- β-вуглецевий атом серину;
- α-вуглецевий атом гліцину;
- вуглець метильних груп метіоніну, холіну;
- другий вуглецевий атом імідазольного кільця гістидину;
- формальдегід, мурашина кислота, метанол.

При цьому субстратами такого перенесення є шість одновуглецевих груп, які долучаються до різноманітних перетворень у складі ТГФК:

- формільна (–CHO);
- метильна (–CH₃);
- метиленова (–CH₂–);
- метенільна (–CH=);
- оксиметильна (–CH₂OH);
- форміміногрупа (–CH=NH).

Одновуглецеві групи приєднуються ковалентним амідним зв'язком до 5-го чи 10-го атома азоту ТГФК, або до обох атомів:

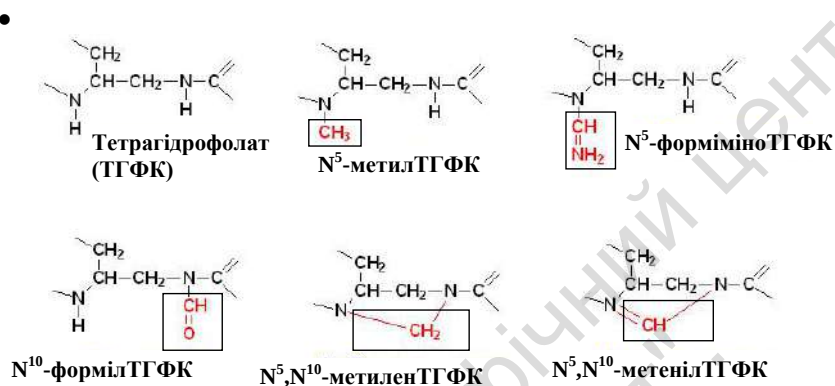
- формімінова, метильна група – до N⁵;
- формільна – до N¹⁰;
- метиленова та метенільна – до обох одночасно.

Через здатність переносити вищенаведені одновуглецеві групи ТГФК бере участь у:

- біосинтезах холіну, тиміну, креатину, метіоніну (–CH₃);
- пуринових основ нуклеїнових кислот (–CHO);

- оберненому перетворенні серин $\leftrightarrow$ гліцин ($-\text{CH}_2\text{OH}$) тощо.

Завдяки цьому фолієва кислота *необхідна для метаболізму амінокислот, білків та нуклеїнових кислот*, а отже, і для нормального росту організму (звідси інша назва вітаміну В₁₀ – фактор росту).



У клініці використовуються як **препарати самої фолієвої кислоти** (при терапії гіповітамінозів, отруєнь метанолом, стимуляції росту клітин), так і її синтетичні аналоги – **антивітаміни**. Зокрема, у дитячій онкології використовують **4-аміноптерин**, що гальмує синтез нуклеїнових кислот і розвиток лейкозів. Деякі інші протиракові препарати є одночасно інгібіторами як *дигідрофолатредуктази* – ферменту, що відповідає за утворення ТГФК, так і процесів реплікації ДНК у ракових клітинах. Іншими антивітамінами фолатів є **сульфаніаміди**, які за структурою подібні до параамінобензойної кислоти і, створюючи конкуренцію з нею при синтезі фолієвої кислоти, гальмують ріст патогенних бактерій (рис. 8.17).

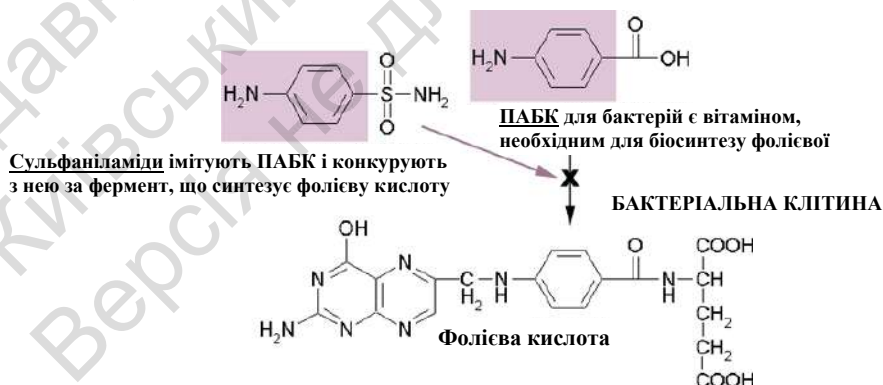


Рис. 8.17. Механізми дії сульфаніамідних препаратів

Адже, на відміну від людини і тварин, мікроорганізми спроможні синтезувати фолієву кислоту *de novo*. Тому ріст мікроорганізмів пригнічується сульфаніламідними препаратами, які як конкурентні інгібітори блокують включення параамінобензойної кислоти до біосинтезу фолієвої кислоти.

Гіпо- та авітамінози фолієвої кислоти супроводжуються зниженням синтезу нуклеїнових кислот. Насамперед це впливає на клітини зі швидким поділом, зокрема, знижує дозрівання попередників еритроцитів у кістковому мозку. Через те, що вітамін у достатній кількості синтезується кишковою мікрофлорою, найчастішими причинами розвитку таких станів є:

- застосування антибіотиків і сульфаніламідних препаратів (перші викликають пригнічення кишкової мікрофлори, а другі діють як антивітаміни);
- у вагітних – розвиток плоду;
- у дитячому та юнацькому віці – швидкий ріст організму;
- хронічні захворювання тонкого кишечника (порушення всмоктування);
- хронічні гемолітичні анемії та інші розлади, що супроводжуються розвитком кістково-мозкового еритропоезу.

Ознаками недостатності фолієвої кислоти є підвищення вмісту у крові *гомоцистеїну* внаслідок блокування його перетворення на метіонін та розвиток **макроцитарної мегалобластичної анемії**, що за симптомами схожа на перніційну анемію (дефіцит В₁₂; п. 8.2.7), за винятком відсутності порушень з боку нервової системи і виділення із сечею метилмалонової кислоти. Гомоцистеїн є одним із факторів виникнення атеросклерозу, тромбозів, гіпертензії.

Існують також **генетичні порушення**, пов'язані з порушенням обміну фолієвої кислоти, її коферментних форм і фолат-залежних ферментів. Зокрема, **дефект транспортера фолієвої кислоти в еритроцитах** спричиняє порушення реабсорбції фолатів із кишечника. Із метою терапії застосовують великі дози (у 200–1000 разів вищі за норму) фолієвої кислоти, за яких вона може транспортуватися шляхом пасивної дифузії. **Н5-форміл-ТГФК-залежна мегалобластична анемія** пов'язана з дефектом *дигідрофолатредуктази*, унаслідок чого порушується перетворення фолієвої кислоти у формі дигідрофолату на тетрагідрофолат. Зазначену патологію усувають введенням N5-форміл-ТГФК. **Недостатність формініотрансферази** зумовлена зниженням активності *формініотрансферази*, що бере участь в утворення форміміно-ТГФК із ТГФК та формілглутамінової кислоти, і проявляється підвищеною екскрецією форміміноглутамінової кислоти із сечею.

8.2.4. Нікотинова кислота та нікотинамід

Перші відомості про **нікотинову кислоту** (антипелагричний фактор, вітамін РР, вітамін В₃) датуються 1867 р. Назва "вітамін РР" зумовлена його вираженою антипелагричною дією (від англ. *Pellagra Preventing vitamine* – вітамін, що запобігає пеллагрі), за його відсутності розвивається захворювання на **пелагру** (від італ. *Pelle agra* – шершава шкіра). У 1873 р. вітамін було вперше синтезовано.

Активність вітаміну РР мають дві сполуки (рис. 8.18):

- **нікотинова кислота (ніацин)** – сполука піридинового ряду, що містить карбоксильну групу;
- **амід нікотинової кислоти (нікотинамід)**.

Попередником цих сполук є триптофан, з якого вони частково можуть синтезуватися в тканинах людини і тварин. Іншими джерелами вітаміну РР є хліб, крупи та м'ясо; добова потреба становить 20–30 мг.

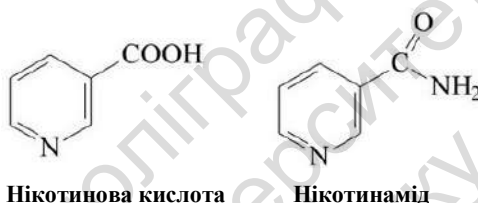


Рис. 8.18. Хімічна структура вітаміну РР

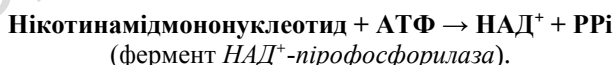
Вітамін В₃ необхідний для біосинтезу в печінці та інших органах двох коферментів – **нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД⁺)** і **нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ⁺)**, які входять до складу великої кількості *дегідрогеназ*, що каталізують *окисно-відновні реакції* (рис. 8.19).

Синтез НАД⁺ може відбуватися двома шляхами:

- *de novo* із триптофану;
- із нікотинамиду – у два етапи:



(фермент *нікотинамідфосфорибозилтрансфераза*, або *нікотинамідмононуклеотидпірофосфорилаза*);



Синтез НАДФ⁺ відбувається шляхом фосфорилування НАД⁺ ферментом *НАД⁺-кіназою*.

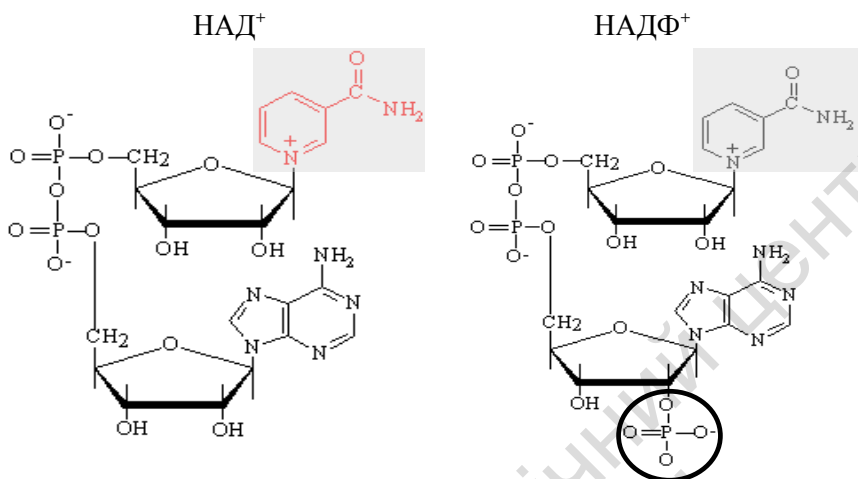
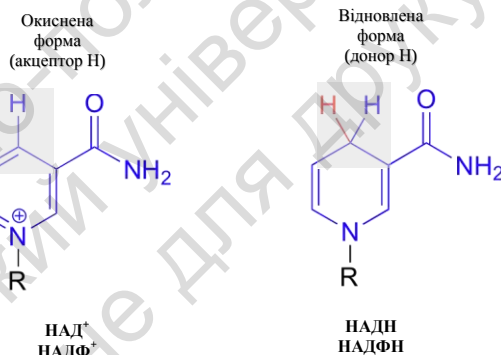


Рис. 8.19. Хімічна структура коферментів, які є похідними вітаміну РР

При дегідуванні субстрат віддає коферментам NAD^+ і NADP^+ два атоми водню, але *приєднується до коферменту лише один* із них (у положенні 4), а інший віддає коферменту електрон з одночасним вивільненням протона:



NAD^+ і NADP^+ є коферментами багатьох ферментів, які каталізують *окисно-відновні реакції* та необхідні для утворення енергії в клітинах (табл. 8.4). Як коферменти, NAD^+ і NADP^+ виконують роль проміжних переносників електронів і протонів між субстратом, що окиснюється, та флавіновими ферментами.

Гіпо- та авітамінози РР проявляються у вигляді **пелагри** з ознаками **дерматиту**, ушкодження шлунково-кишкового тракту (**діарея**) і нервової діяльності (**деменція** – порушення інтелекту) ("хвороба трьох Д"), а також стоматитами, гінгвінітами й ушкодженнями язика.

Оскільки для синтезу нікотинаміду із триптофану необхідні вітаміни В₂ та В₆, дефіцити цих сполук поряд з дефіцитом вітаміну РР є важливим фактором у виникненні пелагри.

Деякі генетичні захворювання спричиняють порушення обміну триптофану і розвиток пелагри, незважаючи на нормальне споживання триптофану та ніацину. Прикладом таких патологій є **хвороба Хартнуна** (див. п. 7.1.2) – порушення механізмів мембранного транспорту триптофану в тонкому кишечнику та його реабсорбції в нирках.

Таблиця 8.4

Найважливіші НАД⁺- і НАДФ⁺-залежні ферменти

- Ферменти окиснення вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, гліцеролу (гліколітичні ферменти *лактатдегідрогеназа* і *гліцераальдегід-3-фосфатдегідрогеназа* (НАД⁺)).
- Ферменти циклу Кребса (*малатдегідрогеназа* і *ізоцитратдегідрогеназа* (НАД⁺)).
- Ряд ферментів дихального ланцюга мітохондрій (НАД⁺).
- Ряд ферментів детоксикаційної системи окиснення сполук у гладенькому ЕПР гепатоцитів (НАД⁺, НАДФ⁺).
- Ферменти синтезу стероїдів і вищих жирних кислот (НАДФ⁺).
- Алкогольдегідрогеназа (бере участь у сприйнятті світла; НАД⁺).

8.2.5. Пантотенова кислота

Назва **пантотенова кислота** (грец. *pantothenos* – всюди, скрізь; антидерматитний фактор, вітамін В₅) пов'язана зі значним поширенням цього вітаміну у природі. Його природними джерелами є дріжджі, горох, пшеничне борошно, печінка, серце, нирки, яйця; добова потреба становить 7–12 мг. За хімічною структурою вітамін В₅ є комплексною сполукою β-аланіну та D-α-γ-діокси-β,β-диметилмасляної кислоти, що з'єднані між собою кислотно-амідним зв'язком (рис. 8.20).

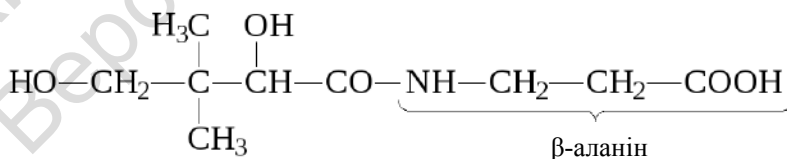


Рис. 8.20. Хімічна структура пантотенової кислоти

В основі КоА – залишок пантотенової кислоти, поєднаний через γ -ОН групу із 3'-фосфо-АДФ, а через карбонільну групу – із залишком *тіоетиламіну* (β -меркаптоетиламіну). Реакційноздатною ділянкою молекули КоА є SH-група *тіоетиламіну* (тому КоА позначають як КоА-SH). Після ацилювання цієї групи утворюється *ацил-КоА*, у такому стані КоА виконує багато коферментних функцій, зокрема, стає донором ацетильних груп (*ацетил-КоА*). Кофермент А у формі ацетил-КоА бере участь у великій кількості біохімічних процесів; деякі з них наведено в табл. 8.5, а приклади реакцій за участю КоА – на рис. 8.22.

Процеси, що потребують коферменту А

- цикл Кребса;
- біосинтез нейтральних жирів, фосфоліпідів, стеролів, ацетилхоліну, гему;
- окиснення та синтез вищих жирних кислот;
- окисне декарбоксилювання кетокислот;
- ацилювання ароматичних амінів, глюкозамінів;
- синтез гіпурової кислоти



Окрім КоА, є ще одна коферментна форма вітаміну В₅: він входить до складу **фосфопантотеїну** – коферменту ацилпереносного білка синтази жирних кислот. Препарати пантотенової кислоти застосовують у медицині для лікування хвороб шкіри, печінки, депігментації волосся, а також у парфюмерії, зокрема, при виготовленні шампунів. Гіповітaмiнoзy цього вітаміну в людини не виявлено (частково синтезується мікрофлорою кишечника). Для експериментальних авітамінозів характерно:

- 372

- депігментація шкіри і пір'я;
- порушення в роботі ЦНС;
- посивіння волосся;
- затримка в рості та жирова інфільтрація печінки.

8.2.6. Вітамін B₆

Вітамін B₆ (піридоксин, антидерматитний фактор) уперше виділив А. Сент-Джоржі в 1934 р., а в 1938 р. він був виділений у кристалічній формі та отримав другу назву – піридоксин. У 1966 р. Голдбергер описав захворювання у шурів, назване *акродинією* (одну з форм дерматитів), викликане дефіцитом вітаміну B₆. Джерелами піридоксину є пшеничне та кукурудзяне борошно, дріжджі, печінка, нирки, м'ясо; добова норма становить 2-3 мг.

Активність вітаміну B₆ проявляють три сполуки, які є похідними 3-оксипіридину (рис. 8.23):

- **піридоксин** (2-метил-3-гідрокси-5-гідроксиметилпіридин);
- **піридоксамін**;
- **піридоксаль**.



Рис. 8.23. Хімічна структура сполук з активністю вітаміну B₆ та його коферментної форми

Коферментні функції виконують фосфорильовані похідні піридоксалью та піридоксаміну – **піридоксальфосфат** і **піридоксамінфосфат**, між якими відбувається взаємоперетворення. Синтезуються ці форми у печінці. Піридоксальфосфат та піридоксамінфосфат є найважливішими коферментами в метаболізмі амінокислот. За їхньою участю проходять реакції перерамінування та декарбоксілювання амінокислот (див. п. 7.2.1, 7.2.2).

Обернене трансамінування амінокислот – це взаємне перетворення амінокислот і відповідних їм кетокислот; найважливішими *транс-аміназами* є аспартатамінотрансфераза (АсАТ) і аланінамінотрансфераза (АлАТ). **Незворотнє декарбоксілювання** амінокислот потребує ферментів *декарбоксилаз* і призводить до утворення біогенних амінів, більшість з яких є важливими нейротрансмітерами і гормонами (напр., із глутамату утворюється ГАМК).

Піридоксальфосфат також входить до складу *глікогенфосфорилази*, що бере участь у розщепленні глікогену, та *γ-амінолевулінатсинтетази* (залучається до утворення γ-амінолевулінової кислоти – попередника в утворенні гему). Коферменти на основі вітаміну В₆ необхідні для перебігу реакцій перетворення фосфатидилсерину на фосфатидилетаноламін, синтезу та окиснення ненасичених жирних кислот, метаболізму сірковмісних амінокислот і триптофану, утворення нікотинаміду.

Дефіцит вітаміну В₆ зустрічається зрідка і найповніше досліджений в експериментальних умовах у шурів, у яких проявляється зниженням росту й апетиту, уповільненням утилізації їжі, аномаліями шкіри, демієлінізацією периферійних нервів, анемією, нервовими нападами, слабкістю, **акродинією** (дерматитом навколо очей, вух і хвоста). У немовлят можливість гіповітамінозу виникає при вигодовуванні штучними сумішами; в цих випадках можлива поява таких симптомів, як дерматити та епілептоподібні ураження нервової системи, що розвиваються через порушення реакції декарбоксілювання глутамату, у якій формується ГАМК – головний гальмівний нейромедіатор ЦНС. У дорослих основною причиною дефіциту вітаміну В₆ є лікування туберкульозу **ізоніазидом**, який є структурним аналогом піридоксалью, а отже, антагоністом (*антивітаміном*) вітаміну В₆ (рис. 8.24). При цьому можливі такі симптоми:

- втрата ваги;
- зниження імунітету;
- слабкість;
- периферійні нейропатії;
- себореяподібний дерматит у ділянках очей, губ;
- пелагроподібний дерматит;
- на слизових оболонках ротової порожнини – ознаки глосситу і стоматиту.

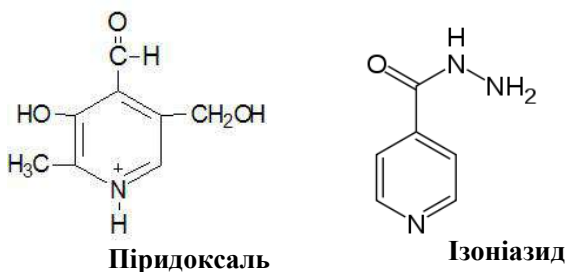


Рис. 8.24. Хімічна структура ізоніазиду – структурного аналога піридоксалу

Відомі також спадкові розлади, пов'язані з порушенням обміну вітаміну В₆, його коферментних форм і відповідних ферментів. Наприклад, **спадкові дефекти молекул аміотрансфераз і декарбоксилаз** ведуть до порушення, відповідно, транс- і дезамінування амінокислот із розвитком гіпераміноацидемії та аміноацидурії. **Піридоксальфосфат-залежна анемія** виникає через порушення біосинтезу гему (піридоксальфосфат – кофермент *синтетази γ-амінолевулінової кислоти*) і лікується введенням піридоксальфосфату. **Піридоксин-залежний судомний синдром (ПЗСС)** характеризується переважанням процесів збудження над гальмівними у ЦНС. Він є наслідком порушення біосинтезу ГАМК через зниження активності *глутаматдекарбоксилази* – піридоксаль-залежного ферменту, що каталізує декарбоксилювання глутамату (такий стан викликаний спадковим дефектом молекули цього ферменту, що утруднює його взаємодію з коферментом); терапевтичні заходи передбачають введення піридоксину. **Спадкова ксантуренурія (синдром Кноппа–Комровера)** виникає внаслідок зниження активності піридоксаль-залежного ферменту *кінуренінази* (також через ускладнення його взаємодії з коферментом). При цьому порушується перетворення триптофану на нікотинову кислоту, а його метаболіти – ксантуренова кислота, кінуренін, кінуренова кислота й оксикінуренін – накопичуються в тканинах. Недостатність утворення нікотинової кислоти призводить до нестачі НАД⁺ і НАДФ⁺, необхідних для енергетичного обміну в нервовій тканині, і, як наслідок, до порушення інтелекту. Із метою лікування зазвичай вводять піридоксин.

Гомоцистинурія – гетерогенна група спадкових розладів, що може бути спричинена:

- недостатністю *N⁵-метил-ТГФК-гомоцистеїнілметилтрансферази*;
- недостатністю *метилен-ТГФК-редуктази*;
- дефектом, недостатністю або відсутністю піридоксаль-залежного ферменту *цистатіонінсинтази*, що каталізує конденсацію гомоцистеїну

і серину з утворенням цистатіоніну, із накопиченням гомоцистеїну в тканинах, у крові, у сечі (у вигляді гомоцистину).

Унаслідок порушення синтезу цистатіоніну ушкоджується синтез цистеїну, тому істотну роль у патогенезі може відігравати нестача цих сірковмісних сполук. Проявами патології є зміни у скелеті, нервовій, серцево-судинній системі, розлади зору, тромбоемболія (посилена агрегація тромбоцитів, активація ряду факторів зсідання крові). *Нестача цистатіоніну* в мозковій тканині хворих поряд із високим його вмістом у здорових людей доводить роль цієї нестачі в розвитку розумових і психічних порушень. *Нестача цистеїну*, що входить до складу колагену та ряду інших білків сполучної тканини, є причиною скелетних порушень і зміни структури судинних стінок. *Накопичення гомоцистеїну та аномальних продуктів його обміну* (надлишково сульфатованих протеогліканів) також впливає на структуру і функції сполучної тканини.

Терапія гомоцистеїнурії, пов'язаної з дефектом цистатіонінсинтази, передбачає застосування піридоксину. За умови відсутності апоферменту цистатіонінсинтази або деяких змін у його структурі вітамінна терапія не дає успіху, розвиваються вітамінрезистентні стани.

Цистатіонінурія є наслідком дефекту іншого піридоксаль-залежного ферменту – *цистатіонази*, що каталізує розщеплення цистатіоніну на цистеїн та оксобутират, унаслідок спадкового ушкодження апоферменту, що знижує його спорідненість до коферменту. Захворювання супроводжується збільшенням вмісту цистатіоніну в крові і сечю; терапія потребує введення піридоксину.

Гіпервітамінози можливі при застосуванні зазначеного вітаміну як харчового додатка або при використанні вітаміну В₆ у допоміжній терапії при лікуванні гормональних розладів у жінок. Застосування мегадоз (2 000–7 000 мг/добу) викликає появу **сенсорних нейропатій** (поколювання в кінцівках, нечутливість, оніміння тощо). Відміна препарату сприяє поверненню сенсорних функцій нервів, але інколи залишається остаточне ураження. При вживанні доз порядку 200 мг/добу також часом виникають подібні стани.

8.2.7. Вітамін В₁₂

У XIX ст. Т. Аддісон та А. Бірмер ідентифікували *злаякісну анемію*, що мала ознаки *мегалобластної* (пов'язаної зі збільшенням діаметра незрілих еритроцитів) і супроводжувалася ахілічним гастритом з атрофією слизової шлунка. У 1926 р Ж. Міно та У. Мерфі встановили можливість виліковування інших випадків мегалобластної анемії вживанням великої кількості печінки, але неефективність такої дієтотерапії при хворобі Аддісона–Бірмера. У 1928 р В. Касл висунув гіпотезу, згідно з якою розвиток хвороби залежить від нестачі як *зовнішнього фактора їжі*, так і

внутрішнього фактора, який виділяється слизовою оболонкою шлунка. У 1948 р із печінки був виділений **зовнішній фактор Касла**, у подальшому ідентифікований як кобальтовмісна гемоподібна сполука **вітамін В₁₂** (кобаламін, антианемічний фактор). Пізніше виявили хімічну природу **внутрішнього фактора Касла** – це *мукопротеїн парієтальних клітин слизової шлунка*, що зв'язує вітамін В₁₂ і виступає лігандом для рецептор-опосередкованого ендцитозу вітаміну клітинами кишечника (ентероцитами), сприяючи засвоєнню вітаміну. Цей вітамін не синтезують ні рослини, ні тварини, а лише мікроорганізми. Водночас він має здатність накопичуватися у тваринних продуктах, зокрема, у нирках, серці, м'язах, у печінці, яйцях, молоці, які є джерелами кобаламіну, але цілком відсутній у рослинній їжі. Окрім того, він у достатній кількості синтезується в кишечнику під дією кишкової мікрофлори. Добова потреба цього вітаміну становить 3–10 мкг.

Хімічна структура вітаміну В₁₂ характеризується наявністю двох частин – кобальтовмісного **коринового ядра** (хромоформної частини, представленої тетрапірольною сполукою, у пірольних кільцях якої наявні метильні, ацетамідні та пропіонамідні замісники) і **нуклеотидної ділянки** (5,6-диметилбензімідазолрибонуклеотиду). **Центральний атом Со** координаційними зв'язками поєднаний з атомами азоту чотирьох пірольних кілець, а також з атомом азоту нуклеотидної ділянки (рис. 8.25).

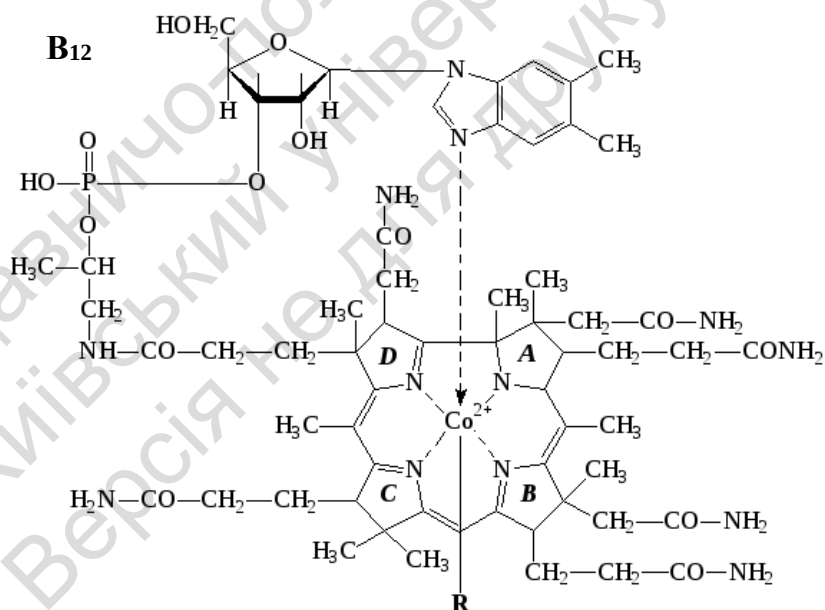


Рис. 8.25. Хімічна структура вітаміну В₁₂

Шостим координаційним зв'язком до атома кобальту приєднується замісник R. Залежно від хімічної природи цього радикала розрізняють:

- ціанокобаламін ($R = \text{CN}-$);
- гідроксикобаламін ($R = \text{OH}-$);
- аквакобаламін ($R = \text{H}_2\text{O}$);
- метилкобаламін ($R = \text{CH}_3-$);
- 5'-дезоксиаденозилкобаламін ($R = 5'\text{-дезоксиаденозин}$).

Для всмоктування вітаміну B_{12} необхідні два білки, що його зв'язують. HCl і пепсин шлункового соку відокремлюють вітамін від білків їжі, після чого він взаємодіє з першим білком, що секретується слиною – **кобалафіліном**, або *R-зв'язувальним глікопротеїном*. У дванадцятипалій кишці цей комплекс руйнується за рахунок дії протеолітичних ферментів підшлункової залози, а вивільнений вітамін B_{12} утворює новий комплекс із **внутрішнім фактором Касла**, що синтезується парієтальними клітинами шлунка і виконує роль білка-носія. Такий комплекс стійкий до дії протеаз і транспортується в дистальні відділи тонкого кишечника, де здійснюється його рецептор-опосередкований ендоцитоз в ентероцити (у цьому процесі внутрішній фактор відіграє роль ліганду, що стимулює рецептор-опосередкований ендоцитоз). У клітинах кишечника комплекс розщеплюється, і вивільнений вітамін сполучається зі *специфічним транспортним білком* **транскобаламіном II**, що синтезується в ентероцитах. Цей комплекс надалі переноситься у капіляри, через ворітну вену надходить до печінки, кісткового мозку та інших органів, у клітинах яких поглинається рецептор-опосередкованим ендоцитозом (транскобаламін при цьому також виступає лігандом для рецептор-залежного поглинання вітаміну). Спадковий дефіцит вітаміну B_{12} може розвинутися внаслідок нестачі транскобаламіну, фактора Касла, а також рецепторів до транскобаламіну II та внутрішнього фактора Касла.

Коферментними формами вітаміну B_{12} , які утворюються головним чином у печінці та нирках і звідти переносяться в інші органи та тканини, є:

- **метилкобаламін** (залучений до *реакцій метилювання*);
- **5'-дезоксиаденозилкобаламін** (бере участь у *реакціях ізомеризації*).

Реакція метилювання і метилкобаламін. Прикладом такої реакції є **метіонінсинтазна реакція** (синтез метіоніну із гомоцистеїну); метилкобаламін при цьому виступає проміжним переносником метильної групи (рис. 8.26). Вітамін B_{12} у цій реакції функціонально пов'язаний із фолієвою кислотою: під час перебігу реакції N^5 -метил-ТГФК (донор метильної групи) перетворюється на коферментну форму фолієвої кислоти – ТГФК. При авітамініозі B_{12} метіонінсинтазна реакція блокується, що призводить до накопичення гомоцистеїну та N^5 -метил-ТГФК і виключає із інших реакцій ТГФК як кофермент.

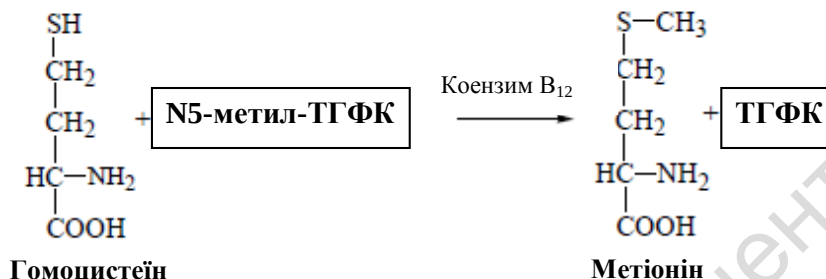


Рис. 8.26. Роль вітаміну B₁₂ і ТГФК у метіонінсинтазній реакції

За рахунок сприяння утворенню коферментних форм фолієвої кислоти вітамін B₁₂ бере участь у здійсненні основних функцій фолату – у синтезі ДНК і проліферації кровотворних клітин. Недостатність метіоніну за дефіциту B₁₂ призводить до розвитку неврологічних ускладнень – це є результатом того, що метіонін є необхідним для синтезу холіну і холінвмісних фосфоліпідів, а також для метилювання білка в мієліні.

Реакція ізомеризації і 5'-дезоксиаденозилкобаламін. Подібні реакції ізомеризації передбачають обмін між зв'язаним з атомом С атомом водню та будь-якою групою (алкільною, карбоксильною, гідроксильною, метильною, аміногрупою) біля сусіднього вуглецевого атома:



Прикладом є метилмалонілмутазна реакція (рис. 8.27). При дефіциті вітаміну B₁₂ ця реакція порушується, унаслідок чого із сечею виділяється надлишок метилмалонові кислоти.

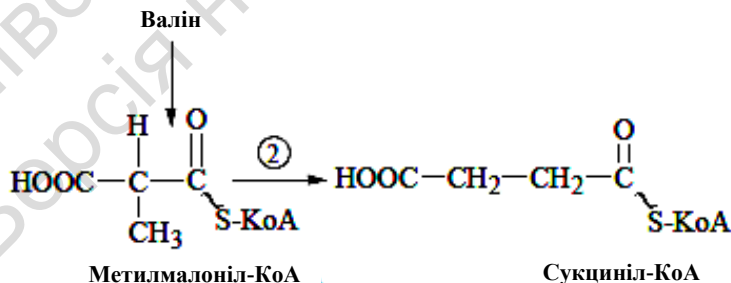


Рис. 8.27. Роль вітаміну B₁₂ і ТГФК у метилмалонілмутазній реакції

Гіпо- та авітаміноз вітаміну В₁₂ спричиняє розвиток **перніційної анемії** (*анемія Адіссона–Бірмера, злаякісна мегалобластна анемія*). Такий стан може виникати внаслідок:

- аутоімунної деструкції шлункових парієтальних клітин із дефіцитом внутрішнього фактора Касла і зниженням абсорбції вітаміну в кишечнику (у цьому варіанті хвороба супроводжується *ахлогідрією*), повною відсутністю у шлунковому соку соляної кислоти;
- ускладнення гастриту;
- оперативного втручання через посилений ріст патогенної мікрофлори або видалення великої кількості парієтальних клітин;
- захворювання кишечника з порушенням всмоктувальної здатності;
- харчового дефіциту в людей, що дотримуються строгої вегетаріанської дієти;
- надлишкового росту бактеріальної мікрофлори в ділянках шлунково-кишкового тракту, у яких спостерігається стаз або аномальна рухливість кишечника (напр., при цукровому діабеті). Це призводить до зниження утилізації вітаміну В₁₂ через зменшення його кількості в ділянці всмоктування.

Ознаки перніційної анемії аналогічні дефіциту фолієвої кислоти:

- зменшення кількості еритроцитів;
- у периферійній крові зниження вмісту гемоглобіну та лейкоцитів;
- поява великих клітини – *мегалобластів* (причина – нестача вітаміну спричиняє дефіцит фолієвої кислоти, що особливо впливає на кровотворні клітини, які швидко проліферують). При цьому, зокрема, порушується утворення пуринових нуклеотидів і метилювання нуклеїнових кислот.

Характерними ознаками дефіциту вітаміну В₁₂ (на відміну від фолатів) є виділення із сечею метилмалонової кислоти та порушення з боку нервової системи. Терапія передбачає введення вітаміну В₁₂ або поза шлунково-кишковим трактом (парентерально), або з їжею у сполученні із нейтралізованим шлунковим соком, у якому міститься внутрішній фактор.

Відомі також і випадки спадкового дефіциту кобаламіну. **Анемія, зумовлена дефектом утворення фактора Касла** (повна відсутність, утворення аномального неактивного білка) під час лікування потребує внутрішньовенного введення вітаміну чи його перорального прийому в комплексі з внутрішнім фактором. **Хвороба Імерслунда–Гресбека** пов'язана з вибіркоким порушенням всмоктування вітаміну В₁₂ у кишечнику внаслідок ушкодження транспортних систем, що відповідають за його транспорт в ентероцит та з нього, і лікується внутрішньом'язовим введенням вітаміну В₁₂. За **природженого дефекту транскобаламіну II**, на відміну від інших форм мегалобластних анемій, вміст вітаміну В₁₂ і фолату в сироватці крові в нормі, що свідчить про нормальний перебіг всмоктування кобаламіну. Терапія пов'язана із

застосуванням мегадоз вітаміну В₁₂, оскільки при значному зростанні вмісту вітаміну в його транспортуванні можуть брати участь й інші білки, які мають нижчу до нього спорідненість.

Природжені метилмалонатацидемії залежно від причини мають декілька форм:

- **метилмалонатацидемія, зумовлена порушенням утворення дезоксиаденозилкобаламіну** – коферменту *метилмалонілмутази*, що перетворює метилмалоніл-КоА на сукциніл-КоА (рис. 8.27). У тканинах, крові і сечі виявляють надлишок метилмалонової кислоти, для терапії застосовують мегаدوزи вітаміну;

- **метилмалонатацидемія, зумовлена дефектом апоферменту метилмалоніл-КоА-мутази** (*вітамінрезистентна метилмалонатацидемія*, не усувається мегавітамінною терапією);

- **метилмалонатацидемія, поєднана із гомоцистинурією**, – порушене утворення дезоксиаденозилкобаламіну і метилкобаламіну, необхідного для нормального функціонування гомоцистеїнметилтрансферази – поряд із накопиченням метилмалонату розвивається гомоцистинурія.

Вітамін В₁₂ застосовують разом із фолієвою кислотою і залізом у комплексній терапії для підтримки функціональної активності кровотворних органів.

8.2.8. Вітамін С

Вітамін С (L-аскорбінова кислота, антискорбутний фактор) є γ-лактоном 2,3-дегідрогулонової кислоти. Для більшості тварин вітамін С не є необхідним компонентом харчування, вони здатні синтезувати його з глюкози. Щоденне надходження аскорбінової кислоти необхідне для людини, деяких приматів, мурчаків, кажанів та риб, оскільки ці види втратили в процесі еволюції фермент *гулонолактоноксидазу*, який каталізує останню стадію перетворення глюкози на аскорбат. Мікроорганізми не містять цієї сполуки і не потребують її наявності.

Назва "аскорбінова кислота" вказує на його **антискорбутну дію** (від англ. *scorbut*, *scurvy* – цинга). Джерелами вітаміну С є шипшина, чорна смородина, томати, цитрусові, капуста, зелені овочі, грецький горіх, перець червоний; добова потреба становить 50–70 мг. За хімічною структурою вітамін С є γ-лактоном 2,3-дигідро-L-гулонової кислоти. При окисненні аскорбінова кислота перетворюється на *дегідроаскорбінову*, унаслідок чого може вступати в окисно-відновні реакції, виступаючи у ролі переносника протонів (рис. 8.28). При цьому окиснення може бути:

- **ферментативним** (пероксидаза, фенолоксидаза, система цитохромів, аскорбаза);

- **неферментативним** (киснем повітря, іонами Cu (II) та Fe (III), хінонами).

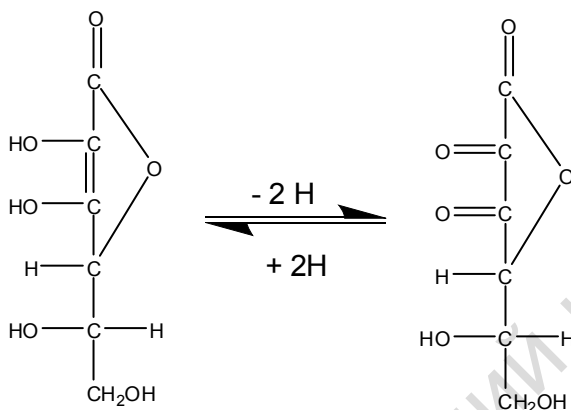
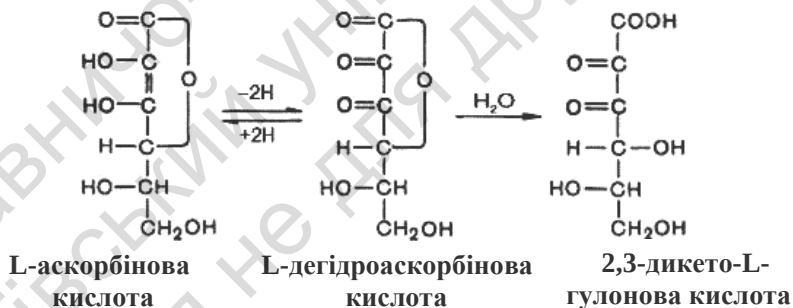


Рис. 8.28. Структурні формули аскорбінової та дегідроаскорбінової кислот

Біологічну активність має і дегідроаскорбінова кислота. Відновлення дегідроаскорбінової кислоти здійснює *дегідроаскорбатредуктаза*. При подальшому окисненні утворюються кислоти, що незворотно втрачають активність вітаміну С:

- 2,3-дикето-L-гулонова кислота
($\text{COOH}-\text{CO}-\text{CO}-\text{CHON}-\text{CHON}-\text{CH}_2\text{OH}$);
- L-треонова ($\text{COOH}-\text{CHON}-\text{CHON}-\text{CH}_2\text{OH}$) кислота;
- щавлева ($\text{COOH}-\text{COOH}$) кислота:



Подібні перетворення характерні для аскорбінової кислоти і в організмі. Приготування їжі із застосуванням термічної обробки їжі також руйнує вітамін С.

Вітамін С виступає **коферментом у реакціях гідроксилювання** молекул ряду біологічних речовин. Наприклад, у реакціях **біосинтезу катехоламінів** (норадреналін та адреналін) із тирозину в мозковій частині надниркових залоз та ЦНС діє *мідьвмісний фермент дофамін-β-монооксигеназа*. При гідроксилюванні Cu^+ окиснюється до Cu^{2+} , а відновлення

Cu^{2+} відбувається за участю аскорбінової кислоти, яка при цьому окиснюється до дегідроаскорбінової кислоти. Остання регенерує у вітамін С за наявності відновленого глутатіону і ферменту глутатіон-залежної дегідроаскорбатредуктази. *Проколагенпроліл-* та *проколагенлізидіоксигенази* (залізовмісні ферменти) необхідні для **перетворення проколагену на колаген** шляхом утворення "нестандартних" амінокислот гідроксилізіну та гідроксипроліну із лізину та проліну, відповідно. Антиоксидантні властивості вітаміну С схематично зображено на рис. 8.29.

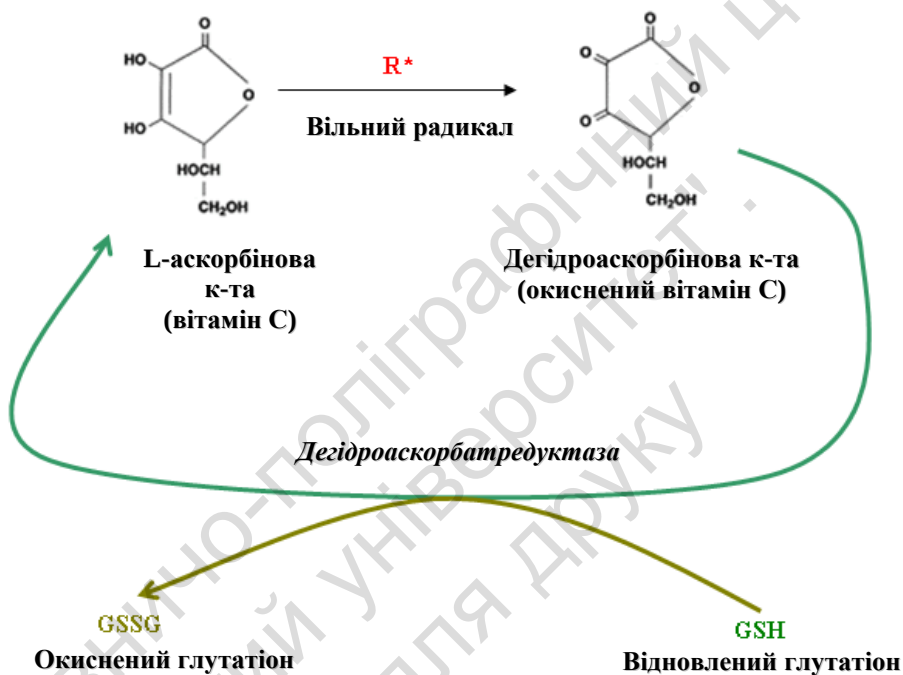


Рис. 8.29. Антиоксидантні властивості аскорбінової кислоти

Вітамін С також виконує ряд системних функцій, а саме:

- запобігає окисненню вітамінів B_1 , B_2 , А, Е, пантотенової та фолієвої кислот і виявляє *антиатеросклеротичну дію*, захищаючи холестерин ліпопротеїнів низької щільності від окиснення, а стінки судин від відкладення окисненого холестерину;
- бере участь в утворенні ТГФК;
- регулює зсідання крові;
- нормалізує проникність капілярів;
- має протизапальну та протиалергічну дію;
- посилює репаративні процеси;

- збільшує стійкість до інфекцій;
- підвищує здатність організму засвоювати кальцій і залізо, виводити мідь, свинець та ртуть, зокрема, сприяє вивільненню іонів заліза із ферритину та трансферину і проникненню їх у тканини.

Гіпо- та авітамінози аскорбінової кислоти проявляються захворюванням на **скорбут (цингу)** (*скорбут* з давньодатської – виразки у роті). До основних симптомів скорбуту належать:

- кровоточивість ясен (через підвищену проникність і ламкість кровоносних судин);
- крововиливи у шкірі (дрібнокраплинні *petechii*) та внутрішніх органах;
- порушення функцій м'язів через крововиливи у їхню товщу;
- хрупкість і ламкість кісток;
- порушення процесів мінералізації та ремінералізації зубів.

Причини більшості симптомів пов'язані із втратою організмом здатності виробляти колаген та порушенням синтезу мукополісахаридів.

У дитячому віці розвивається **хвороба Мюллера–Барлод**. При цьому затримується утворення кістки на місці хряща, який при цьому розростається і мінералізується. Під впливом механічних навантажень грудна клітина деформується з появою коритоподібного западання груднини і виступаючих чітко виражених кінців ребер ("*цинготні чотки*", які, на відміну від рахітичних, болісні на дотик); довгі трубчасті кістки нижніх кінцівок викривляються, уздовж них утворюються хворобливі піднадкосткові гематоми.

8.2.9. Вітамін Р

У 1936 р. А. Сент-Джоржі виділив із соку лимона кристалічну речовину *цитрин*, яка впливала на проникність капілярів, і тому отримала ще одну назву – вітамін Р (від *permeability vitamin*). За хімічною структурою представники групи **вітаміну Р** (біофлавоноїди, фактор проникності, капіляростроїтельний вітамін) є сполуками фенольної природи, в основі яких лежить дифенілпропановий вуглецевий скелет хромону чи флаво-ну, звідси пішла їхня загальна назва "**біофлавоноїди**" (рис. 8.30).

Відомо більше сотні різних флавоноїдів рослинного походження, серед яких виділяють катехіни, халкони, дигідрохалкони, флавіни, флаво-ни, ізофлаво-ни, флавонони. Найважливішими представниками сполук, що мають активність вітаміну Р, є (рис. 8.31):

- гідроксильований флаво-н **кверцетин**;
- глікозид кверцетину **рутин** (виділений із листя гречки);
- флавоноглікозид **гесперидин (цитрин)**, міститься у цедрі цитрусових;
- **катехін** листя чаю.

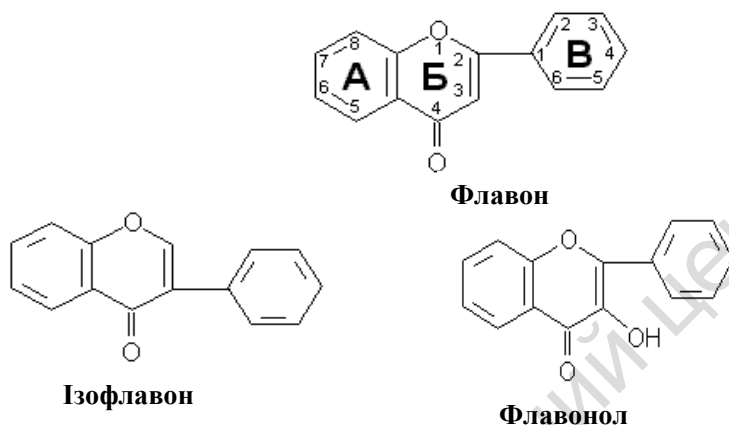


Рис. 8.30. Хімічна структура вуглецевого скелета біофлавоноїдів

Симптоми дефіциту вітаміну Р схожі на прояви авітамінозу С. Тому в 1949 р. дослідник С. Сильва зробив припущення стосовно того, що скорбут є поліавітамінозом С і Р, адже ці вітаміни створюють єдину окисно-відновну систему, у якій доповнюють один одного.

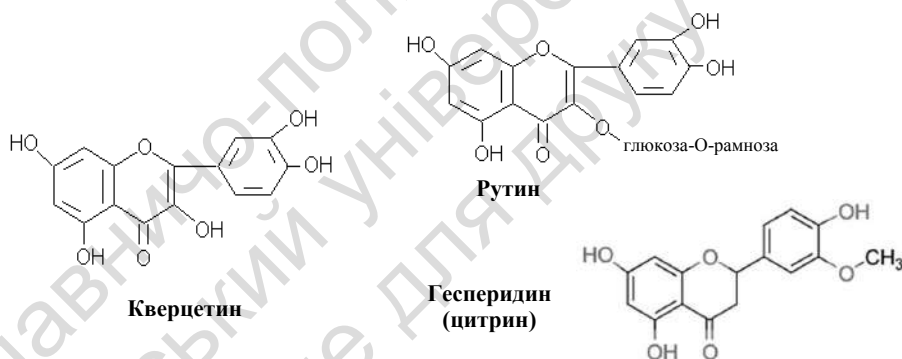


Рис. 8.31. Хімічна структура основних представників біофлавоноїдів

Застосовують біофлавоноїди при гіпертонії, діабеті, геморагіях, крововиливах у сітківку та шкіру, алергічних васкулітах, променевій хворобі. Поряд з індивідуальними препаратами вітаміну Р призначають і його комплекси з вітаміном С (**аскорутин, катехіни з аскорбіновою кислотою**), оскільки така полівітамінна терапія покращує лікувальний ефект.

8.2.10. Вітамін Н

У 1870 р. Ю. Лібіх встановив, що дріжджі для свого росту на цукрово-мінеральному середовищі потребують м'ясного екстракту, і висловив гіпотезу, що у цьому екстракті є невідома небілкова речовина, якій він дав назву "*bios*" (від грец. *bios* – життя). У 1936 р. Р. Кьогль виділив цю сполуку в кристалічному стані; її було названо **біотином** (вітамін Н – від нім. *haut* – шкіра, оскільки його гіповітаміноз супроводжується дерматитами та випадінням шерсті; антисеборейний).

За хімічною структурою вітамін Н є монокарбоною кислотою гетероциклічної будови. Гетероцикл складається з *імідазолінового* та *тіофенового* кілець, до яких приєднана *валеріанова кислота* (рис. 8.32).

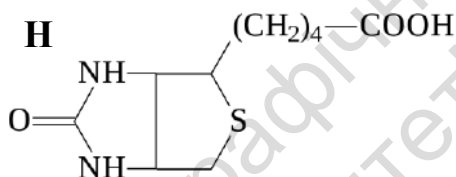


Рис. 8.32. Хімічна структура вітаміну Н

Вітамін Н є в печінці, яєчному жовтку, бобових рослинах та інших харчових продуктах, окрім того, він синтезується мікрофлорою кишечника. Біотин їжі під дією протеолітичних ферментів відокремлюється від харчового білка, з яким він зазвичай зв'язаний (винятком є білок курячого яйця *авідин*), і всмоктується у кишечнику. У крові він у комплексі з альбуміном транспортується до тканин, у першу чергу, у печінку та нирки, де і накопичується. Біотин також синтезує мікрофлора кишечника. Добова потреба цього вітаміну становить 10–20 мкг.

Похідна біотину виступає **коферментом у реакціях карбоксилювання**. У біотин-залежних ферментах молекула біотину ковалентно зв'язується з ϵ -аміногрупою лізину активного центру ферменту з утворенням *біотиніллізинового залишку* (ϵ -**біотиніллізин**, або **біоцитин**) (рис. 8.33, див. кольорову вкладку). Після акцепції діоксиду вуглецю CO_2 з утворенням **N-карбокси-біотину** (або **N-карбоксибіоцитину**) вітамін Н стає біологічно активною формою, що залучається до біосинтезу вищих жирних кислот, глюконеогенезу, біосинтезу ядра пуринових нуклеотидів.

Гіповітаміноз вітаміну Н зустрічається зрідка. Зокрема, він спостерігається при згодовуванні лабораторним щурам великої кількості сирого яєчного білка (але не вареного). У сирому білку курячого яйця міститься глікопротеїн **авідин**, і біотин із високою спорідненістю та специфічністю зв'язується з ним, утворюючи нерозчинний у воді

комплекс, що запобігає всмоктуванню біотину в кишечнику. При кип'ятінні авідин денатурує, тому дефіцит вітаміну Н може статись тільки при вживанні в їжу сирих яєць. Основними причинами виникнення гіповітамінозу Н у людини може бути застосування *сульфаніламідних препаратів* та *антибіотиків*, які пригнічують кишкову мікрофлору, а також вживання великої кількості сирого яєчного білка. Синтез біотину в кишечнику гальмується при виключенні з дієти рибофлавіну і пантотенової кислоти. Ознаками недостатності біотину є:

- **лускатий дерматит**, що характеризується надлишковим утворенням сала у сальних залозах, шелушінням і блідістю шкіри, випадінням волосся, ураженням нігтів;
- набряки повік;
- прийом незвичних поз із розвитком прогресуючого паралічу кінцівок;
- сонливість, втрата апетиту, біль у м'язах.

Препарати біотину застосовують у медичній практиці при терапії дерматитів різної етіології як протизудний та антидерматитний засіб.

8.3. Макро- та мікроелементи

В організмі людини і тварин існують понад 75 хімічних елементів. Частина мінеральних речовин міститься в розчиненому стані у біологічних рідинах (*електроліти*) і відповідає за підтримку гомеостазу внутрішнього середовища. Інші утворюють сполуки з біомакромолекулами та низькомолекулярними речовинами і функціонують у таких комплексах. **Біогенні елементи** – це елементи, необхідні для побудови та життєдіяльності клітин і органів організму.

Вуглець, водень, азот, кисень, фосфор і сірка (C, H, N, O, P, S), які входять до складу вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, належать до *органогенних елементів*. Натрій, калій, кальцій, магній і хлор (Na, K, Ca, Mg, Cl) належать до *іонів електролітів*. Органогенні елементи та іони електролітів разом формують групу **макроелементів**, масова частка яких перевищує 0,01 % маси тіла, а щоденна потреба в них – 100 мг/добу. Вони містяться у тканинах у формі іонів та мінеральних солей. Щоденна потреба в **мікроелементах** (залізо, цинк, мідь, марганець, молібден, йод, фтор, селен, кобальт, хром) становить декілька міліграмів (мг) або мікрограмів (мкг). Їхній вміст в організмі дорівнює або менший 0,01 % від маси тіла. Мікроелементи є важливими компонентами у структурі активних центрів ферментів і гормонів. **Ультрамикроелементи** – Ga, Ti, F, Al, As, Cr, Ni, Se, Ge, Sn, Te, Sc, In, W, Re та інші виявлені в організмах людини і тварин, але дані щодо їхньої кількості та біологічної активності остаточно не з'ясовані.

За накопиченням в організмі виділяють *елементи, що акумулюються в організмі* (Hg, Pb, Cd), і *ті, що не акумулюються в організмі* (Al, Ag, Ge, Ti, F).

8.3.1. Натрій, калій, хлор

Натрій і калій. У плазмі крові та міжклітинному просторі вміст натрію в 15 разів більший за його концентрацію в клітині, тоді як вміст калію всередині клітини в 30–40 разів перевищує відповідний показник у плазмі крові та інтерстиційній рідині. Такий градієнт, що створюється завдяки роботі Na^+ , K^+ -АТФази (*первинно-активний транспорт*), є рушійною силою для *вторинно-активного транспорту* інших іонів, глюкози, амінокислот (зокрема, під час всмоктування цих сполук у кишечнику, їхньої реабсорбції в ниркових канальцях та при утворенні жовчі гепатоцитами), а у збудливих тканинах необхідний для проведення нервових імпульсів і скорочення м'язів. Ці іони залучені до регуляції об'єму клітин, розподілу води в організмі та осморегуляції (зокрема, потужна реабсорбція натрію в нирках спричиняє затримку води в організмі, збільшення об'єму плазми крові і, як наслідок, розвиток гіпертонії (про роль іонів у водно-сольовому обміні див. розд. 3)). Вони є складовими буферних систем крові, які беруть участь у регуляції кислотно-лужної рівноваги.

Референтні значення вмісту натрію у плазмі крові становлять 135–155 ммоль/л у плазмі крові. Шляхом виведення натрію з організму є нирки та потові залози. Найпоширеніші причини збільшення плазматичного рівня натрію (**гіпернатріємії**) та його зниження (**гіпонатріємії**), а також їхні прояви наведено в табл. 8.6.

Таблиця 8.6

Найпоширеніші причини гіпо- та гіпернатріємії

	Гіпернатріємія	Гіпонатріємія
Причини	• аліментарні; • первинний альдостеронізм (посилена реабсорбція натрію в ниркових канальцях); • гломерулонефрити (обмеження виведення натрію через нирки); • гіперсекреція реніну, ангіотензину (вплив на сечоутворення);	• позаниркові втрати натрію через потовиділення; • нефрити; • низькі рівні секреції альдостерону і глюкокортикоїдів, осмотичний діурез; • зниження об'єму циркулюючої плазми крові через нефротичний синдром, застійну серцеву недостатність; • хронічна ниркова недостатність;

	Гіпернатріємія	Гіпонатріємія
Прояви	• набряки через затримання води у позаклітинному просторі (збільшення осмотичного тиску позаклітинної рідини); • збільшення осмотичного тиску крові та її об'єму; • дегідратація і зморщування клітин; • гіпертонія.	• зазвичай безсимптомна або з підвищеною втомлюваністю; • можливі надходження води у клітини (за осмотичним градієнтом) і розвиток набряків; • зниження об'єму крові.

Деякі лікарські засоби здатні змінювати *рівень іонів натрію у плазмі крові, підвищуючи їх* (андрогени, кортикостероїди, АКТГ, естрогени, метилдофа, натрію гідрокарбонат, резерпін) *чи навпаки, знижуючи* (діуретики (фуросемід), хлорид амонію, гепарин, вазопресин, циклофосфамід, вінкристи́н).

Фізіологічна норма вмісту калію у плазмі крові становить 3,6–5,0 ммоль/л. Калій виводиться із організму переважно нирками (із потом та калом незначні кількості). Із первинної сечі калій реабсорбується у проксимальних звивистих канальцях, а в дистальних частково секретується. Деякі причини збільшення плазматичного рівня калію (**гіперкаліємії**) і його зниження (**гіпокаліємії**), а також їхні прояви наведено в табл. 8.7. **Коли вміст калію у плазмі крові перевищує** 6,5–7,5 ммоль/л, кажуть про загрозливу гіперкаліємію; більше 7,5–10,5 ммоль/л – про токсичну, а понад 10,5 ммоль/л – про смертельну гіперкаліємію. Для усунення дефіциту калію, що розвинувся, застосовують хлорид калію, калій-нормін, панангін, аспаркам.

Х л о р. Це головний іон позаклітинного простору (97–108 ммоль/л), всмоктування й екскреція якого, а також зміни вмісту у плазмі крові, тісно пов'язані зі значеннями відповідних показників для іонів натрію. Хлор є компонентом соляної кислоти, яка створює сприятливе середовище для дії протеолітичних ферментів шлункового соку, чинить у шлунку бактерицидну дію та денатурує білки, що полегшує їхнє перетравлення; спільно з натрієм підтримує водно-електролітний баланс організму, сприяє накопиченню води в тканинах. Хлорні канали наявні у численних типах клітин і в мітохондріальних мембранах. Ці канали залучені до регуляції об'єму рідини, до трансепітеліального транспорту іонів та стабілізації мембранних потенціалів, беруть участь у підтримці рН внутрішньоклітинної рідини. Під впливом нейромедіатора ГАМК іони хлору здійснюють гальмуючі ефекти на нейрони шляхом створення гіперполя-

ризації. Головні причини збільшення плазмового рівня хлору та його зниження, а також їхні прояви наведено в табл. 8.8.

Підвищують вміст хлору в крові андрогени, кортикостероїди, теофілін, естрогени, метилдофа, тіазидні діуретики, тріамтерен, а знижують – гідрокарбонати, кортикотропін, ртутні діуретики, фуросемід, манітол, проносні засоби при тривалому вживанні.

Таблиця 8.7

Найпоширеніші причини гіпо- та гіперкаліємії

	Гіперкаліємія	Гіпокаліємія
Причини	• зниження виділення із сечею (гостра і хронічна ниркова недостатність, гіпофункція кори наднирників, за олігоурії); • внутрішньовенне введення калієвмісних розчинів, особливо за ушкоджених нирок; • посилений катаболізм білків і вуглеводів; • некроз клітин (опіки, панкреатит, печінкова кома, гемоліз); • метаболічний ацидоз; • первинна чи вторинна недостатність надниркових залоз, що призводить до втрат натрію і компенсаторної затримки калію;	• аліментарні; • втрата калію через травний канал (блювота, діарея, порушення реабсорбції); • новоутворення товстої кишки і підшлункової залози (підвищене виділення калію слизовою оболонкою кишечника); • втрата калію через нирки внаслідок дії діуретиків, гіпотензивних засобів, хініну; при захворюваннях нирок, ендокринних захворюваннях; • первинний чи вторинний гіперальдостеронізм, стимуляція продукції альдостерону при хворобах серця, печінки, нирок (калієвий діабет); • стреси; • нецукровий діабет; • порушення розподілу калію при метаболічному алкалозі;
Прояви	• нудота; • брадикардія; • порушення серцевого ритму; • метаболічний ацидоз.	• адинамія; • астенія; • м'язова гіпотонія; • апатія; • сухість шкіри, зниження шкірної чутливості; • тахікардія, зниження артеріального і зростання венозного тиску, аритмії, зниження толерантності до серцевих глікозидів.

Таблиця 8.8

Найпоширеніші причини надлишку та нестачі хлору

	Надлишок	Нестача
Причини	• вдихання концентрованих парів із вмістом хлору на шкідливих виробництвах (текстильне, фармацевтичне, хімічне); • прийом деяких лікарських препаратів, а також ряд захворювань: гіперфункція кори надниркових залоз, пошкодження гіпоталамуса тощо; • дезінфекція питної води за допомогою хлору, у результаті чого утворюються сполуки, що сприяють розвитку респіраторно-вірусних захворювань, гастритів, пневмонії, і за деякими даними навіть онкозахворювань; • припускають, що існує велика небезпека отруєння хлором при вдиханні концентрованих токсичних речовин під час тривалого прийому гарячого душу;	• див. недостатність натрію (табл. 8.5);
Прояви	• спричиняє затримку води в тканинах і органах, що веде до підвищення кров'яного тиску; • болі в голові і грудях, сухий кашель, слезотеча, різь в очах; • можливе виникнення токсичного набряку легенів і бронхопневмонії з підвищенням температури.	• гіпотонія; • перевага процесів збудження над гальмівними у ЦНС.

8.3.2. Кальцій, магній, фосфор

Кальцій. Вміст кальцію в організмі дорослої людини становить 1,4 % від маси тіла; 98-99 % цієї кількості міститься у скелеті, 1-2 % – в інших органах і тканинах, частково в іонізованому стані, а частково у зв'язаному з білками та іншими біомолекулами. Внутрішньоклітинними депо кальцію є мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум (ЕПР), а у м'язових клітинах – саркоплазматичний ретикулум (СР). Вміст кальцію у цитоплазмі в 10^3 – 10^5 разів менший, ніж у міжклітинній рідині. Такий градієнт кальцію підтримують Ca^{2+} -АТФази плазматичної мембрани і ЕПР (первинно-активний транспорт), а також Ca^{2+} -канали (полегшена дифузія), через які іони надходять до цитоплазми за градієнтом концентрації. Кальцієві канали можуть відкриватися внаслідок зміни трансмембранного потенціалу при збудженні клітин (потенціалозалежні кальцієві

канали, що характерні для збудливих тканин) або при активації мембранних рецепторів сигнальними молекулами (гормонами тощо).

Іони кальцію залучаються до численних процесів, що проходять в організмі. Вони забезпечують жорстку структуру кісток і зубів (мінеральну частину кістки становить *гідроксиапатит* – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Кісткова тканина служить депо кальцію. В інших тканинах кальцій виступає вторинним посередником (медіатором) у відповіді клітин на зовнішні сигнали: унаслідок відкриття Ca^{2+} -каналів рівень Ca^{2+} у цитоплазмі швидко зростає, іони кальцію зв'язуються зі специфічними внутрішньоклітинними регуляторними білками (*тропонін С* – регулятор скорочення скелетних м'язів і міокарда; *легкий ланцюг міозину* – регуляція скорочення гладеньких м'язів; *кальмодулін* – активація ферментів тощо), що приводить до фізіологічної відповіді. Іони кальцію беруть участь у процесі згортання крові, зв'язуючись із білками-факторами згортання крові II, VII, IX та X і забезпечуючи сполучення останніх із фосфоліпідами. Оптимум вмісту Ca^{2+} для нормального процесу згортання крові становить 2,5 ммоль/л, і будь-яке відхилення від цього рівня негативно впливає на стан гемостазу. Вміст кальцію впливає і на *пори́г збудження нервових клітин* – при гіперкальціємії нервово-м'язова збудливість знижується, а при гіпокальціємії підвищується.

Кальцій їжі всмоктується в тонкій кишці (20–25 %) або виділяється з калом. Для всмоктування кальцію потрібний вітамін D в активній формі (1,25-діоксихолекальциферол, див. п. 8.1.2), який стимулює утворення в клітинах слизової оболонки кишечника особливого Ca^{2+} -зв'язувального білка, який необхідний для всмоктування кальцію з кишечника. Концентрацію у плазмі вільного іонізованого кальцію регулюють: паратгормон; кальцитонін; активна форма вітаміну D (1,25-діоксихолекальциферол, = кальцитріол).

Паратгормон стимулює процес кісткової резорбції і виходу кальцію у кров; у нирках – реабсорбцію Ca^{2+} , а в кишечнику – всмоктування Ca^{2+} (впливаючи опосередковано через активацію утворення 1,25-діоксихолекальциферолу); 1,25-діоксихолекальциферол є синергістом паратгормону, діючи на ділянках кишечника та нирок. Таким чином, ці дві сполуки збільшують вміст кальцію у крові. *Кальцитонін* – антагоніст паратгормону, що знижує активність остеокластів і гальмує кісткову резорбцію та вихід кальцію у кров, зменшуючи його вміст у крові. Швидкість секреції паратгормону та кальцитоніну регулюється вмістом іонів Ca^{2+} у плазмі крові.

Референтні значення вмісту кальцію у плазмі крові становлять 2,12–2,6 ммоль/л (загальний кальцій) і 1,03–1,27 ммоль/л (іонізований кальцій) у плазмі крові. Найпоширеніші причини гіпер- та гіпокальціємії, а також їхні прояви наведено у табл. 8.9.

Підвищують екскрецію кальцію аспарагіназа, кадмій, кальцитонін, хлорид амонію, солі кальцію, кортикостероїди, кортикотропін, глюкоза, ПТГ, вітамін D, а знижують – гідрокарбонати, діуретики в разі постійного застосування. При дефіциті кальцію застосовують кальцію хлорид, кальцію глюконат, кальцію лактат.

Таблиця 8.9

Найпоширеніші причини гіпер- та гіпокальціємії

	Гіперкальціємія	Гіпокальціємія
Причини	• спадкова або набута підвищена чутливість до вітаміну D; • первинний гіперпаратиреоїдизм – надмірна продукція ПТГ через гіперплазію парашитоподібних залоз; • недостатність надниркових залоз і пов'язане з ним зниження антагоністичної дії глюкокортикоїдів; • передозування вітаміну D; • зниження виділення кальцію при захворюваннях нирок;	• недостатність парашитоподібних залоз через їхнє видалення; • порушення всмоктування чи посилене виведення кальцію при порушеннях травлення або всмоктування; • дефіцит вітаміну D чи резистентність до нього при рахіті через порушення синтезу його активної форми – 1,25-діоксихолекальциферолу; • хвороби нирок; • порушення утворення кальцитоніну;
Прояви	• поліурія; • блювота; • астенія; • адинамія; • депресивні стани; • порушення серцевого ритму; • нефрокальциноз; • смерть.	• підвищена нервово-м'язова збудливість; • судоми.

Магній. Половина всієї кількості магнію в організмі міститься в кістках, 1/3 – у м'язах, решта – у біологічних рідинах, особливо в крові. Більша частина магнію у клітинах зв'язана з білками, нуклеотидфосфатами (АМФ, АДФ, АТФ та ін.) та моносахаридами. Ці іони є активаторами ряду ферментів (регулюють реакції фосфорного обміну, гліколізу, багато етапів синтезу білків, жирних кислот і ліпідів, синтез і розпад нуклеїнових кислот), стабілізують структуру нуклеїнових кислот, рибосом, хроматину. У ферментативних реакціях за участю АТФ і АДФ справжніми субстратами є їхні комплекси з магнієм. Позаклітинна фракція магнію важлива для підтримки нормальної нервово-м'язової збудливості.

Причинами зниження вмісту магнію у плазмі крові можуть бути порушення всмоктування в кишечнику, хронічний панкреатит, цироз печінки, хронічний алкоголізм, гіперальдостеронізм, гіпертиреоз. До гіпермагніємії може привести уремія, хвороба Кушинга, зневоднення та діабетична кома. Зміни вмісту магнію клінічно не виявляються, хоча за деяких фізіологічних станів, наприклад, під час вагітності, гіпомагніємія може викликати нічні напади судом.

У клініці зазвичай використовують препарати магнію як *добре розчинні у воді* (магній сульфат, магній тіосульфат, магній аскорбінат), так і *майже в ній нерозчинні* (магній карбонат, магній трисилікат). На ЦНС препарати магнію першої групи мають гальмівні впливи, викликаючи снодійний, наркотичний і протисудомний ефект. У серцево-судинній системі вони викликають гіпотензивний ефект, а також зменшують хвилинний об'єм серця, пригнічують дихання, знижують тонус скелетної мускулатури. Ці ефекти з'являються при парантеральному введенні препаратів. Препарати магнію другої групи призначаються в основному для перорального застосування.

Фосфор міститься в організмі у вигляді органічних і неорганічних фосфатів, причому 85 % його вмісту в організмі є компонентом гідроксиапатиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ і входить до складу кісток. Фосфор є компонентом фосфопротеїнів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, нуклеотидних коферментів. Макроергічні фосфати (АТФ, АДФ, креатинфосфат) є джерелом енергії для біохімічних реакцій та фізіологічних процесів. Моно- та дигідрофосфати K^+ чи Na^+ створюють фосфатну буферну систему. Приєднання або відокремлення залишку фосфорної кислоти є головною подією при регуляції активності білків шляхом фосфорилування/дефосфорилування, оскільки така модифікація протеїну змінює його властивості (активність, стабільність, локалізацію, здатність взаємодіяти з іншими білками тощо).

Вміст фосфору контролюється ПТГ, кальцитоніном і кальцитріолом – активною формою вітаміну D (див. п. 8.1.2). *Паратгормон* стимулює процес кісткової резорбції і виходу фосфатів у кров, а також знижує їхню реабсорбцію в нирках; *кальцитонін* знижує активність остеокластів і гальмує кісткову резорбцію та вихід фосфатів у кров; *кальцитріол* сприяє всмоктуванню фосфору в кишечнику.

Гіперфосфатемія може розвиватися як наслідок ниркової недостатності, гіпопаратиреоїдизму, передозування вітаміну D, акромегалії, гіпертиреозу. До **гіпофосфатемії** можуть призвести порушення всмоктування фосфору в кишечнику, рахіт, первинний гіперпаратиреоїдизм, синдром Фанконі (глюкозо-аміно-фосфатний діабет), родинна гіпофосфатемія.

У медичній практиці препарати фосфору мають обмежене призначення. Для практичних цілей використовують препарати, які або доставляють в організм фосфор, або полегшують його доставку. Інколи достатньо введення у харчовий режим продуктів із високим вмістом фосфору, наприклад риби. Серед препаратів фосфору поширені АТФ, фітин, кальцій гліцерофосфат. Препарати фосфору в малих дозах посилюють ріст і розвиток кісткової тканини, стимулюють кровообіг, гальмують окисні процеси, беруть участь в обміні речовин.

8.3.3. Сірка

Сірка входить до складу амінокислот *цистеїну* та *метіоніну*, які, у свою чергу, входять до складу майже всіх білків. Цистеїн, що містить сірку, частково *відповідає за утворення третинної структури білка* (оскільки залучається до формування дисульфідних містків), а у складі ферментів зазвичай **виступає каталітично необхідною групою**, що залучається до окисно-відновних реакцій та регуляції активності ферментів. До того ж, сірка входить до складу багатьох вітамінів і коферментів (тіаміну, біотину, ліпоєвої кислоти, глутатіону, коферменту А), а сульфати печінки знешкоджують токсичні продукти метаболізму, зокрема, феноли. З організму сірка виводиться із сечею і калом.

Найпоширенішими причинами підвищення вмісту сірки в організмі є її надмірне надходження (в основному через гострі та хронічні отруєння такими сполуками сірки, як сірководень, сірковуглець, сірчистий газ) або порушення регуляції обміну сірки. За високих концентрацій *сірководню* у вдихуваному повітрі виникають судоми, втрата свідомості, зупинка дихання. Пізніми наслідками отруєння є стійкі головні болі, порушення психіки, паралічі, розлади функцій системи дихання і шлунково-кишкового тракту. Токсичність сполук сірки, що потрапили в шлунково-кишковий тракт, пов'язана з перетворенням їх кишковою мікрофлорою на *сульфід водню*. При хронічних інтоксикаціях (*сірковуглець, сірчистий газ*) спостерігаються порушення психіки, органічні і функціональні зміни нервової системи, слабкість м'язів, погіршення зору і розлади діяльності інших систем організму. До ряду харчових продуктів і напоїв як консерванти додають сірковмісні сполуки *сульфіти*. Їх багато в копченостях, картоплі, свіжих овочах, пиві, готових салатах, оцті, барвниках вин. Уживання цих продуктів може спричинити розвиток захворювання на бронхіальну астму. Для зниження негативної дії сульфідів на організм рекомендується збільшувати вміст у раціоні сирів, яєць, жирного м'яса, птиці.

До препаратів, які використовуються в медичній практиці, належать лікарські засоби, які містять елементарну сірку. Сама по собі у фармако-

логічному значенні вона майже неактивна, однак при її взаємодії з деякими органічними речовинами в організмі утворюються сполуки, які мають фармакологічний ефект. Як препарати сірки також використовують очищену і осаджену сірку; для зовнішнього вживання випускають очищену сірку.

8.3.4. Мікроелементи

Більшість мікроелементів є простетичною групою або кофактором ферментів (металоферментів) і можуть виконувати у структурі останніх каталітичну, структурну або регуляторну роль. При цьому **іони перехідних металів** (залізо, мідь, молібден, кобальт, марганець), зазвичай входять до складу *оксидоредуктаз*, а **неперехідні метали** (цинк, нікель), а також у деяких випадках *марганець* і *кобальт*, причетні до *реакцій гідролізу* та *перенесення груп*. Іони мікроелементів також можуть бути *активаторами* чи *інгібіторами певних ферментів*.

Серед інших мікроелементів найважливішими є *йод* (входить до складу гормонів щитоподібної залози), *фтор* (складова фторопатиту кісток і зуба), *цинк* (необхідний для роботи підшлункової залози), *молібден* (використовується при функціонуванні нирок) і *кобальт* (що активний лише у складі вітаміну В₁₂). Депо більшості мікроелементів – печінка.

Недостатність мікроелементів може проявлятися у людей, що проживають у районах з низьким вмістом йоду, цинку, фтору тощо; у хворих, які тривалий час отримують парентеральне харчування без достатньої кількості певного елемента; у дітей при голодуванні. На відміну від органогенних і макроелементів, при надлишковому надходженні мікроелементи можуть проявляти токсичну дію. Наприклад, при надмірному вживанні фтору розвивається флюороз зубів ("крапчастість емалі"). Тривала робота зі сполуками, що містять мікроелементи, може призвести до *хронічного отруєння*. Часто це трапляється зі свинцем, ртуттю, кадмієм, берилієм, арсенієм, талієм.

Залізо. 70–75 % заліза в організмі міститься у складі гемоглобіну еритроцитів, 20–25 % – у феритині і гемосидерині, 3 % – у міоглобіні м'язів, тисячні частки представлені залізом цитохромів і залізосірчаних білків. У плазмі крові вміст заліза становить 18 мкмоль/л (1 мг/л). Усе залізо плазми міститься у складі білка *трансферину*. За нормального вмісту заліза у плазмі насиченість ним трансферину становить лише 33 %. За дефіциту заліза в організмі й у плазмі крові вміст трансферину підвищений. Молекула трансферину має два центри зв'язування іона заліза. Цей білок транспортує залізо у вигляді Fe³⁺ до кісткового мозку та інших тканин для використання чи депонування. Fe²⁺, що вивільнюється

при руйнуванні гемоглобіну, окиснюється до Fe^{3+} під впливом ферменту *церулоплазміну*. Накопичується залізо у печінці, селезінці, кістковому мозку у складі білків *феритину* та *гемосидерину* (також у вигляді Fe^{3+}).

Надлишок заліза в організмі може бути спричиненим спадковими, промисловими та ятрогенними причинами (див. п. 3.1.1, 3.2.3, 6.3.1). Як наслідок, можуть розвинутися гемохроматоз, міокардіопатія, гепатоз з пігментним цирозом, сидероз і фіброз підшлункової залози, бронзовий діабет, спленомегалія, гепатомегалія, сидероз легенів і очей, нічна пароксизмальна гемоглобінурія, ятрогенний трансфузійний сидероз.

За нестачі заліза в організмі при різних показаннях використовують заліза гліцерофосфат, лактат заліза, сахарат заліза, ферітал, заліза закисного сульфат, таблетки "Гемостимулін". При цьому показаннями до застосування препаратів заліза можуть бути:

- **залізодефіцитні анемії різної етіології** (анемії від крововтрати, хлороз, анемії вагітних), які проходять із пониженим вмістом заліза в крові, а також стан латентного безсимптомного дефіциту заліза, що зустрічається у 20–30 % практично здорових жінок;
- **тривалий внутрішньосудинний гемоліз із постійною втратою заліза**, яке виводиться із сечею;
- **захворювання системи крові;**
- **складні кровотечі;**
- **розвиток вторинної недостатності заліза.**

М і д ь входить до складу *цитохромоксидази*, *амінооксидази*, *тирозинази*, *цитозольної супероксиддисмутази*, *церулоплазміну*, необхідна для реабсорбції та утилізації заліза, синтезу сполучної тканини, формування і зміцнення кісток, передачі нервового імпульсу. Вона має проти-запальні властивості, бере участь в окисно-відновних процесах, синтезі гемоглобіну та катехоламінів, реакціях клітинного дихання, сприяє підвищеній активності інсуліну і більш повній утилізації вуглеводів, стимулює еритропоез, підвищує захисні сили організму, перешкоджає утворенню АФК, має противиражкову, протиракову, антидіабетичну дію.

До захворювань і станів, які можуть розвинутися при дефіциті міді, належать анемія, водянка, дерматози, затримка росту, депігментація волосся, часткове облісіння, втрата апетиту, сильне схуднення, зниження рівня гемоглобіну, атрофія серцевого м'яза, слабкість, шкірні виразки, порушення діяльності кісток, сполучної тканини, ураження ЦНС. Протилежний стан – надлишкове надходження міді, або **недостатність церулоплазміну (хвороба Вільсона)** призводить до її відкладення у тканинах; при цьому можливе виникнення бро-

нхіальної астми, захворювань нирок, печінки, а також інтоксикація організму. Мідь і цинк конкурують один з одним під час засвоєння у травній системі, тому надлишок одного із цих елементів у їжі може викликати недостачу іншого. Препарати міді у формі сульфату в певних дозах діють бактеріостатично, протигрибково, антитоксично.

Марганець входить до складу ферментів *піруватдекарбоксилази, аргінази, мітохондріальної супероксиддисмутази*, сприяє метаболізму білків і вуглеводів, енергетичному обміну, впливає на засвоєння кальцію і фосфору. Дефіцит марганцю може призвести до виникнення паралічу, конвульсій, запаморочень, послаблення слуху, глухоти та сліпоти у дітей, порушення травлення.

Хром разом із інсуліном бере участь у метаболізмі глюкози, сприяє росту, запобігає діабету та гіпертонії; його дефіцит може спричинити появу симптомів діабету.

Селен є компонентом *глутатіонпероксидази* та інших ферментів. Він знижує ризик судинних розладів, підвищує опір організму до розвитку новоутворень, забезпечує еластичність тканин, запобігає появі лупи. Дефіцит приводить до появи м'язової (зокрема, серцевої) слабкості, порушень роботи мозку, нирок, печінки. Надмірне споживання селену (понад 5 мг/кг) викликає розвиток токсичної реакції, оскільки селен може замінювати сірку в цистеїні та метіоніні.

Молібден сприяє метаболізму вуглеводів і жиру, входить до складу *альдегідоксидази, сульфітоксидази, ксантиндегідрогенази, ксантинооксидази* (пуриновий обмін), запобігає анемії. Підвищення вмісту молібдену в організмі призводить до надлишкового утворення ксантиоксидази, сечової кислоти і розвитку подагричних симптомів ("**молібденова подагра**").

Йод є складовою гормонів щитоподібної залози (65 %), забезпечує стійкість організму до шкідливих чинників навколишнього середовища (радіації, хімічних інтоксикацій, травм), підвищує активність лейкоцитів, сприяє оздоровленню волосся, шкіри, зубів, нігтів, правильному росту. Нестача йоду спричиняє розвиток гіпотиреозу й ендемічного зобу (найпоширенішою причиною є нестача йоду в ґрунті та питній воді). У клініці використовують різноманітні препарати йоду – *засоби, що містять елементарний йод* і чинять протимікробну дію (5 %-й спиртовий розчин йоду, розчин Люголя), *неорганічні йодиди* (йодид калію, йодид натрію), *органічні речовини, що відщеплюють елементарний йод* (йодоформ, йодинол), а також *йодовмісні органічні речовини, у молекулах яких йод міцно зв'язаний* (рентгеноконтрастні речовини).

8.3.5. Мікроелементози

Вміст мікроелементів в організмі дуже малий, а їхні біологічні ефекти значні. **Мікроелементози** – це стани, пов'язані з надлишком, дефіцитом або дисбалансом мікроелементів у організмі людини. Класифікацію і причини виникнення мікроелементозів наведено в табл. 8.10, а характерні симптоми дефіциту мікроелементів – у табл. 8.11. **Оліготерапія** – це застосування різних засобів для усунення дисбалансу та ліквідації дефіциту мікроелементів.

Таблиця 8.10

Класифікація і причини виникнення мікроелементозів

Основні групи	Основні форми захворювань	Характеристика
Природні ендогенні	Спадкові	Мікроелементози, спричинені мутаціями в генах
Природні екзогенні	Спричинені дефіцитом, надлишком, дисбалансом мікроелементів	Природні – не пов'язані з діяльністю людини (ендемичні розлади, симптоми збігаються з відповідними змінами в організмах рослин і тварин певної місцевості)
Техногенні	Промислові (професійні)	Спричинені надлишком мікроелементів у зоні виробництва
Ятрогенні	Спричинені дефіцитом, надлишком, дисбалансом мікроелементів	Спричинені інтенсивним лікуванням різних розладів препаратами, що містять мікроелементи

Вплив мікроелементів на структуру кісткової та зубної тканини є яскравим прикладом біологічних наслідків порушень іонного складу організму. Наприклад, фтор підвищує стійкість зуба до карієсу, оскільки *фторапатит*, що утворюється за наявності достатньої кількості фтору, погано розчинний в органічних кислотах. Тому утворення фторапатиту збільшує твердість емалі, знижує її проникність, а отже, підвищує резистентність зубів до карієсогенних факторів. Окрім того, фтор виявляє інгібувальні впливи на ферменти гліколізу у бактерій, що затримує утворення органічних кислот та запобігає зниженню рН середовища. Водночас при надлишковому надходженні фтору розвивається *флюороз* ("крапчастість" емалі).

Таблиця 8.11

Характерні симптоми дефіциту мікроелементів

Елемент	Типовий симптом при дефіциті
Co	Злоякісна анемія
Zn	Ушкодження шкіри, сповільнення росту і статевого дозрівання
Cu	Порушення функцій серцево-судинної системи, кісток, сполучної тканини, ураження ЦНС, вторинна анемія
Mn	Безпліддя, порушення росту скелета, паралічі, конвульсії, глухота і сліпота у дітей
Mo	Сповільнення клітинного росту, схильність до карієсу
Ni	Депресія, дерматити
Cr	Симптоми діабету
Si	Порушення росту скелета
F	Карієс зубів
I	Порушення функцій щитоподібної залози
Se	М'язова, у т.ч. серцева слабкість

Існують декілька причин токсичності великих доз фтору: він є ферментативною отрутою, що знижує активність фосфатаз; може спричинити порушення функції щитоподібної залози; здатний утворювати з іонами Ca^{2+} комплекс, який виводиться з організму, як наслідок, вміст Ca^{2+} в організмі та у зубній тканині зменшується, і порушується мінералізація зуба (останній факт пояснює, чому застосування препаратів кальцію зменшує токсичність фтористих сполук). Недостатність фтору викликає затримку розвитку зубів.

За надлишку *с т р о н ц і ю* у складі апатиту порушується архітектура кристала, кісткова тканина зуба стає крихкою: адже стронцій за його надлишку в навколишньому середовищі здатний витіснити Ca^{2+} із кристалічної решітки та замінювати його там.

Ц и н к, *б а р і й* активують декальцинацію й інгібують мінералізацію; *с е л е н* є карієсогенним елементом, за надлишку якого у ґрунті виявляється висока захворюваність на карієс у населення; *м а г н і й*, *м а р г а н е ц ь*, *в а н а д і й*, *с т р о н ц і й* посилюють мінералізацію; *м о л і б д е н* у мікродозах посилює стійкість до карієсу. Великий вміст усіх мікроелементів погано діє на стан зубів.

8.3.6. Важкі метали та їхня токсичність

Єдиного визначення терміну "важкі метали" не існує. Відомо близько 40 різних його трактувань, тому перелік важких металів згідно з різними визначеннями буде містити різні елементи. При використанні як критерію *атомної ваги понад 50* до переліку важких потрапляють всі метали, починаючи з ванадію, незалежно від щільності. Якщо ж за критерій беруть *щільність, що дорівнює чи перевищує щільність заліза (8 г/см^3)*, тоді у список потрапляють свинець, ртуть, мідь, кадмій, кобальт, а, наприклад, більш легке олово до нього не входить. Існують класифікації, що базуються й на інших значеннях щільності або атомної ваги. Деякі з них роблять виняток для благородних та рідкісних металів (не вважають їх важкими), а інші виключають некольорові метали (залізо, марганець). Водночас термін *"важкі метали"* зазвичай розглядають не з хімічного, а з медичного та природоохоронного погляду, тому при включенні у цю категорію враховуються не лише хімічні та фізичні властивості елементів, але й їхня біологічна активність, токсичність, обсяг їхнього використання в господарській діяльності.

Загалом, важкі метали (*ртуть, свинець, кадмій, цинк, мідь, арсен тощо*) – це складові поширених і досить токсичних забруднювальних речовин, які широко застосовуються на промислових підприємствах, і тому, незважаючи на очисні заходи, вміст цих сполук у промислових стічних водах досить високий. У процесі еволюції живі організми виробили ряд механізмів для накопичення важких металів, оскільки в навколишньому середовищі їх було мало. Через погіршення екології здатність до накопичення спричинила надмірне нагромадження важких металів в організмі людини. Ця ж "накопичувальна" властивість організму людини запобігає виведенню надлишку цих сполук із нього.

Існують три шляхи потрапляння токсичних важких металів до організму людини:

- через атмосферне повітря з токсичним пилом;
- через харчові продукти;
- через питну воду.

Найбільш токсична дія іонів металів виникає під час вдихання пилу, особливо на території промислових зон та автострад. Захистити людину від дії токсичних речовин у таких зонах неможливо. У повсякденному житті накопичувальне отруєння організму людини важкими металами відбувається переважно через харчові продукти та воду.

С в и н е ц ь . Надлишковий вміст свинцю у повітрі є результатом виробничої діяльності (вихлопні гази автотранспорту, спалювання кам'яного вугілля) або його осідання з атмосфери. В організм свинець потрапляє

з їжею та питною водою. Свинець подібно до ртуті має кумулятивні властивості: 90 % свинцю, що всмоктався, накопичується в кістках у вигляді нерозчинних трьохосновних фосфатів і не спричиняє отруйної дії. Проте під впливом певних умов (підвищена кислотність, дефіцит кальцію в їжі, зловживання спиртними напоями) запаси його в кістках стають мобільними, він переходить у кров і може викликати отруєння, навіть у загостреній формі. Проявами хронічної інтоксикації є зміни в нервовій системі (головні болі, біль у животі, анемія, порушення функціонування нирок, запаморочення, втомлюваність, дратівливість, порушення сну, погіршення пам'яті), м'язова гіпотонія, пітливість. При неповноцінному харчуванні надходження свинцю в кров збільшується. Пектини апельсинових кірок на сьогодні вважаються високоефективними щодо виведення з організму свинцю.

К а д м і й . Солі кадмію характеризуються *мутагенними та канцерогенними властивостями* і становлять потенційну генетичну небезпеку. Кадмій блокує роботу деяких важливих для життєдіяльності організму ферментів. Він вражає печінку, нирки, підшлункову залозу, здатний викликати емфізему, рак легенів. Шкідливість кадмію підсилюється його кумулятивністю, при потраплянні в організм незначної кількості цього елемента його вміст у *нирках* або *печінці* може через деякий час досягнути небезпечної концентрації.

Х р о м . Хронічне отруєння хромом супроводжується головним болем, схудненням, ураженням нирок. Організм набуває схильності до запальних процесів (катаральне запалення легенів).

Н і к е л ь накопичується у печінці, підшлунковій, щитоподібній залозах та інших тканинах. Для інтоксикації нікелем характерний розвиток алергій, дерматитів, бронхіальної астми, ринітів. Тривалий контакт з нікелем підвищує ризик розвитку новоутворень.

Р т у т ь характеризується спорідненістю до SH-груп. Із цим пов'язана її небезпека для організму. При ртутній інтоксикації блокується синтез білка. Ртуть накопичується в нирках, достатньо велика її кількість проникає до головного мозку та інших тканин, що збагачені ліпідами.

Б р о м . При хронічному отруєнні бромом розвиваються неврологічний синдром, бромодерма. Бром, заміщаючи йод у процесі синтезу гормонів щитоподібною залозою, може стати причиною відносного гіпотиреозу.

Р у б і д і й . Основні прояви надлишку рубідію в організмі: хронічне запалення верхніх дихальних шляхів, аритмія, протейнурія тощо.

С т р о н ц і й . За механізмами всмоктування, розміщення та виведення цей елемент подібний до кальцію. Тому він здатний заміщати кальцій у кістках, хрящовій тканині, призводячи до розвитку остеопорозу, остеохондрозу. При надлишку стронцію в організмі розвивається *стронцієвий рахіт*.

Існують такі напрями хімічної детоксикації важких металів:

- **хелатотерапія** – хелатуючі реагенти забезпечують детоксикацію організму шляхом безпосередньої взаємодії з токсином, утворення між ними зв'язаної, міцної форми, придатної для транспортування та виведення з організму (виведення іонів важких металів *тетрацином, три-мефацином, пентацином*);

- **реакції осадження** – найпростішими протиотрутами для іонів барію і стронцію є *водні розчини сульфату натрію та тіосульфату натрію*, унаслідок чого утворюються важкорозчинні *сульфіди*. Для виведення важких металів також використовують *водний розчин сульфиду натрію* ("*основне сірководневе пиття*"), через утворення важкорозчинних сполук іони важких металів ізолюються і виводяться із організму.

8.3.7. Вплив іонізуючого випромінювання на мінеральний баланс організму

Небезпека радіоактивних нуклідів для людини визначається здатністю організму поглинати та накопичувати ці нукліди. Тому при їхньому потрапленні в організм уражаються ті органи та тканини, у яких відкладаються ті чи інші радіонукліди:

- йод – у щитоподібній залозі;
- стронцій – у кістках;
- уран і плутоній – у нирках, товстому кишечнику, печінці;
- цезій – у м'язах;
- натрій поширюється по всьому організму.

При недостатньому забезпеченні організму стабільними нуклідами кальцію, калію, йоду тощо у разі радіаційного впливу в організмі можуть посилено накопичуватись радіоактивні нукліди – "двійники", або антагоністи цих життєво важливих хімічних елементів. Наприклад, при недостатньому надходженні Ca^{2+} в організмі накопичуються радіоактивні стронцій, свинець та інші хімічні елементи, за структурою подібні до Ca^{2+} . Недостатнє надходження K^{+} призводить до накопичення радіоактивного Cs; нестача стабільного I – до накопичення радіоактивного I.

Якщо клітинам забезпечений достатній доступ до елементів, необхідних для їх життєдіяльності, імовірність поглинання ними подібних за структурою, але небезпечних для організму, радіоактивних елементів знижується.

Тестові завдання

1. У сироватці крові встановлено підвищення концентрації пірвіноградної кислоти. У пацієнтки домінує дефіцит вітаміну:

- а) В₂;
- б) В₉;
- в) В₁₂;
- г) В₆;
- д) В₁.

2. У сироватці крові пацієнта виявлено підвищення концентрації загального та прямого білірубіну. Концентрація стеркобіліну в калі знижена. Дефіцит яких вітамінів спостерігатиметься в організмі?

- а) В₂, В₉, С;
- б) К, D, А;
- в) В₂, В₆, Н;
- г) РР, В₁, В₉;
- д) В₁, В₆, В₁₂.

3. У сироватці крові дитини встановлено гіпокальціємію, гіпофосфатемію та підвищення активності лужної фосфатази. Для верифікації якого діагнозу характерні такі зміни біохімічних показників?

- а) рахіту;
- б) гіпотиреозу;
- в) гіпертиреозу;
- г) гіпопаратиреозу;
- д) цукрового діабету.

4. Чому у людини не зустрічається авітаміноз вітаміну Е?

- а) він у достатній кількості синтезується в організмі людини;
- б) інші вітаміни можуть виконувати його функції в організмі;
- в) авітаміноз зустрічається здебільшого в дитячому віці;
- г) його достатньо у продуктах харчування;
- д) потреба в ньому дуже мала.

5. Відомо, що в деяких біогеохімічних зонах поширене захворювання на ендемічний зоб. Дефіцит якого біоелемента викликає це захворювання?

- а) йоду;
- б) кобальту;
- в) цинку;
- г) заліза;
- д) міді.

6. При операції на щитоподібній залозі помилково були видалені паращитоподібні залози. Розвинулась тетанія. Обмін якого біоелемента було порушено?

- а) кальцію;
- б) натрію;

- в) заліза;
- г) магнію;
- д) калію.

7. Після лікування запального процесу антибіотиками у хворого порушилося згортання крові внаслідок ураження мікрофлори кишечника. Дефіцит якого вітаміну спостерігається у хворого?

- а) Р;
- б) С;
- в) К;
- г) В₁;
- д) D.

8. Після видалення 2/3 шлунка в крові зменшилася кількість еритроцитів, зріс їхній обсяг, знизився рівень гемоглобіну. Дефіцит якого вітаміну призводить до таких змін картини крові?

- а) Р;
- б) В₁₂;
- в) С;
- г) В₆;
- д) РР.

9. У хворого помічені такі зміни: порушення зору в сутінках, підсихання кон'юнктиви і рогової оболонки. Такі порушення можуть бути за нестачі:

- а) вітаміну В₁₂;
- б) вітаміну С;
- в) вітаміну В;
- г) вітаміну А;
- д) вітаміну D.

10. Для дефіциту фолієвої кислоти і вітаміну В₁₂ характерні:

- а) шизоцитоз;
- б) базофільна пунктація еритроцитів;
- в) еритроцити з тільцями Жоллі та кільцями Кебота;
- г) мегалоблицитоз;
- д) усе перераховане.

Розділ 9

ГОРМОНИ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

Гормони – це хімічні сигнали-регулятори, що секретуються (вивільнюються) з ендокринних залоз у кров і впливають на інші клітини організму, інтегруючи процеси, що реалізуються в різних його частинах. На відміну від впливів іншого регулятора функцій організму – нервової системи, яка діє швидко (рефлекторно), а її ефекти можуть швидко припинятися, гормони діють повільніше, а їхній ефект триває довше.

Ендокринні залози – це органи ендокринної системи, локалізовані в різних ділянках організму (рис. 9.1). На відміну від *екзокринних залоз* (напр., слинних залоз або печінки, що мають протоки для виділення секретів у певні порожнини, відповідно, у ротову порожнину чи порожнину кишечника), вони синтезують і секретують гормони безпосередньо у кров. **Гормони** – це сигнальні молекули, що контролюють:

- репродукцію;
- ріст і розвиток;
- загибель клітин;
- обмін речовин та енергії.

Також гормони залучені до мобілізації захисних сил організму.

Гормони можуть потрапляти в будь-яку ділянку тіла, проте лише певні клітини – **клітини-мішені** – можуть на них відповідати, оскільки вони мають рецептори до відповідних гормонів.

Отже, клітини-мішені мають специфічні рецептори, які "розпізнають" гормони. При цьому рецептор взаємодіє з гормоном, як ключ із замком (рис. 9.2).

Відповідь клітини на дію гормону дуже різноманітна та визначається як хімічною будовою гормону, так і типом клітини, на яку спрямована ця дія. Концентрація гормонів у крові дуже низька і може швидко змінюватися. Це забезпечується, по-перше, регуляцією їхнього синтезу і секреції, а, по-друге, великою швидкістю інактивації циркулюючих гормонів.

Синтез і секреція гормонів стимулюються зовнішніми і внутрішніми сигналами, які надходять із ЦНС. Ці сигнали по нервових шляхах надходять до гіпоталамуса, де стимулюють синтез пептидних гормонів (т. зв. *рилізинг-гормонів*) – *ліберинів* і *статинів* (кортиколіберин, тироліберин, соматоліберин, соматостатин тощо). Ліберини і статини транспортуються в передню частку гіпофіза, де стимулюють або гальмують синтез тропних гормонів. *Тропні гормони* гіпофіза стимулюють синтез і секрецію гормонів периферійних ендокринних залоз, які надходять до загального кровотоку.

Деякі гіпоталамічні гормони зберігаються в задній частині гіпофіза, а потім надходять у кров (вазопресин, окситоцин).

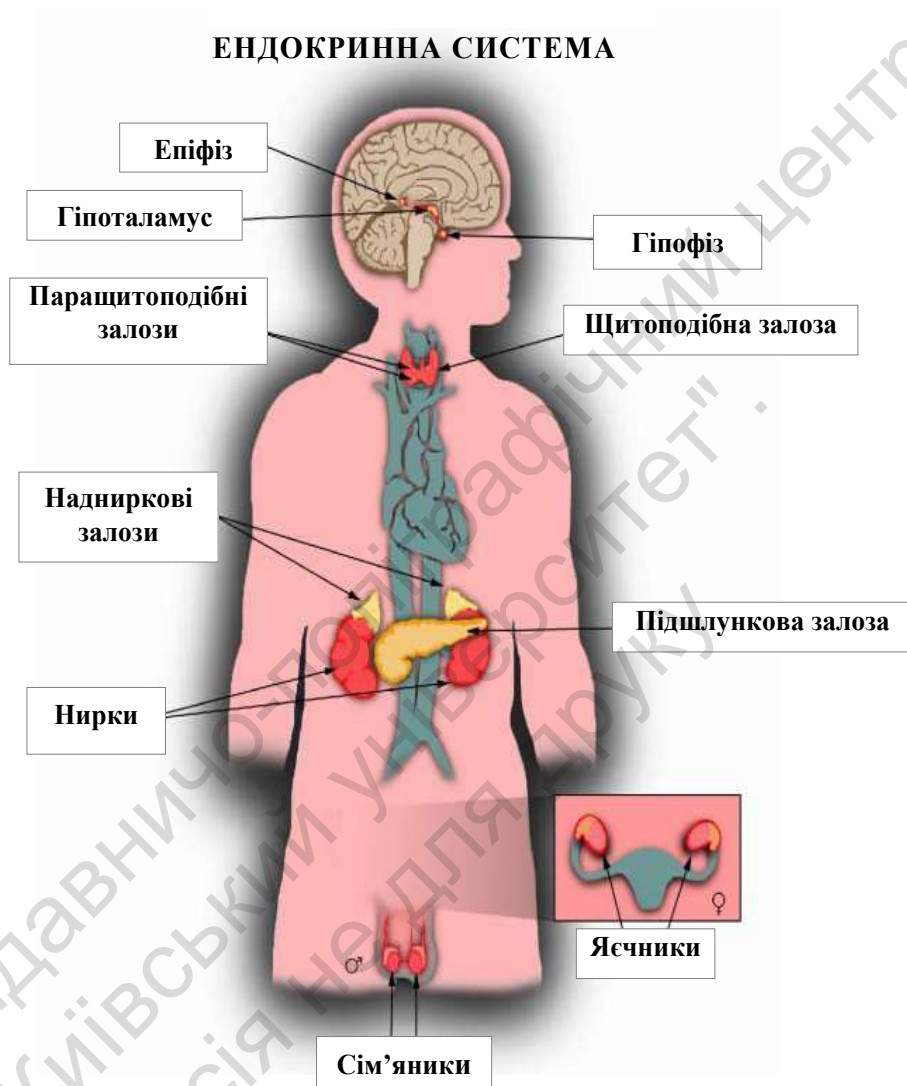


Рис. 9.1. Локалізація ендокринних залоз в організмі людини

Зміна концентрації метаболітів у клітинах-мішенях за механізмом від'ємного зворотного зв'язку пригнічує синтез гормонів, діючи або на ендокринні залози, або на гіпоталамус; синтез і секреція тропних гормонів пригнічується гормонами периферичних залоз.

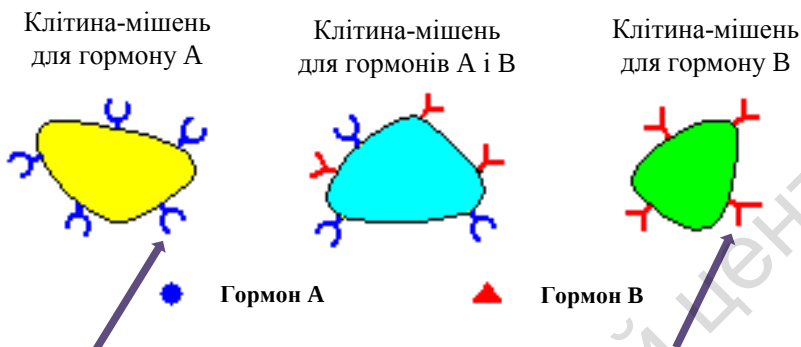


Рис. 9.2. Схематичне зображення гормонів та їхніх клітин-мішеней

Для підтримання нормальної роботи організму необхідні:

- адекватний рівень гормонів;
- достатня кількість рецепторів до цих гормонів;
- нормальне функціонування внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, які зумовлюють відповідь клітин на гормон-рецепторну взаємодію.

Порушення, що виникають в одній із цих ланок, зумовлюють загибель клітин, їхню посилену проліферацію, розвиток новоутворень.

Найпоширеніші захворювання спричинені генетичними дефектами синтезу і виділення гормонів. Вони дуже важко піддаються терапевтичній корекції. Набуті захворювання ендокринних залоз є другою причиною порушення синтезу гормонів та їхнього дисбалансу. Інші патології ендокринної системи можуть бути пов'язані з ушкодженням транспорту гормонів до клітин-мішеней, природженими або набутими порушеннями рецепторів та внутрішньоклітинних ферментних систем у клітині-мішені.

9.1.Механізми дії гормонів

За хімічною структурою гормони можуть бути **білками** і **пептидами** (напр., *інсулін* і *глюкагон* підшлункової залози, *вазопресин*, що утворюється гіпоталамусом, а вивільнюється нейрогіпофізом), **похідними амінокислот** (**похідні тирозину** – *катехоламіни* мозкового шару наднирників, до яких належать *адреналін*, *норадреналін*, *дофамін*; **тиреοїдні гормони**) або **стероїдами** (це *похідні холестерину* – *глюко-* і *мінералокортикоїди* кори надниркових залоз, а також *статеві гормони*). Білкові гормони, гормони-пептиди та більшість гормонів, які є похідними амінокислот, гідрофільні, тоді як гормони-стероїди і тиреоїдні гормони – гідрофобні сполуки.

Передача сигналів за участю гормонів потребує трьох етапів:

- рецепції (клітини-мішені повинні мати специфічні рецептори);
- сигнальної трансдукції;
- відповіді (зв'язування гормону впливає на роботу клітин-мішеней).

Сигнали від водорозчинних гормонів, які називають "*первинними месенджерами*", передаються через ряд універсальних каскадів, початком яких стає їхня взаємодія з рецепторами, розташованими у плазматичних мембранах клітин. Рецептори для більшості водорозчинних гормонів не мають ферментативної активності. Каскади за їхньою участю – аденілатциклазний (більш простий, містить один вторинний посередник) та інозитол-3-фосфатний, або фосфоінозитидний (складніший, кілька посередників).

Рецептори *адреналіну* і *глюкагону* не мають ферментативної активності, вони *метаботропні*, тобто сполучені з G-білками (рис. 9.3).

Наслідком активації зазначених рецепторів стає опосередкована G-білком активація ферменту (*аденілатциклаза*, *фосфоліпаза C*), залученого до утворення вторинного месенджера (*цАМФ*, *інозитол-1,4,5-трифосфату* або *діацилгліцеролу*).

Вторинний месенджер виконує свою дію, активуючи серин/треонінові протеїнкінази (*протеїнкіназа A, C*, *кальцій/кальмодулін-залежні протеїнкінази*), які, у свою чергу, фосфорилують білки-мішені за залишками серину і треоніну. Фосфорильований білок змінює свої властивості (активність (білок-фермент), локалізацію (напр., деякі транскрипційні фактори), стабільність, здатність взаємодіяти з іншими білками тощо).

Рецептори *інсуліну* також розташовані у плазматичній мембрані, але володіють ферментативною активністю (є трансмембранними тирозиновими протеїнкіназами). Після зв'язування інсуліну вони активуються і набувають здатності безпосередньо фосфорилувати білки-мішені за залишками тирозину, тому сигнальні шляхи інсуліну для впливу на функціональну активність білків-мішеней не потребують G-білка, ферменту, що синтезує вторинний посередник, самого вторинного посередника і додаткових протеїнкіназ.

Стероїдні та тиреоїдні гормони вільно перетинають плазматичну мембрану й у цитозолі сполучаються зі своїми рецепторами. Надалі гормон-рецепторний комплекс прямує до ядра і за допомогою ДНК-зв'язувальної ділянки у структурі рецептора сполучається з ядерною ДНК (рис. 9.4). Наслідком цього стає стимуляція або пригнічення експресії ряду генів (експресія гена – це сукупність процесів, які починаються транскрипцією (синтезом іРНК на матриці ДНК) і завершуються трансляцією – біосинтезом білка, амінокислотна послідовність якого кодується цим геном).

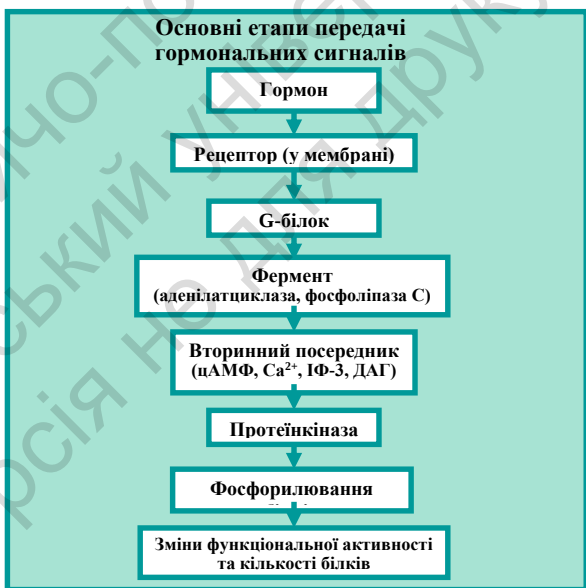
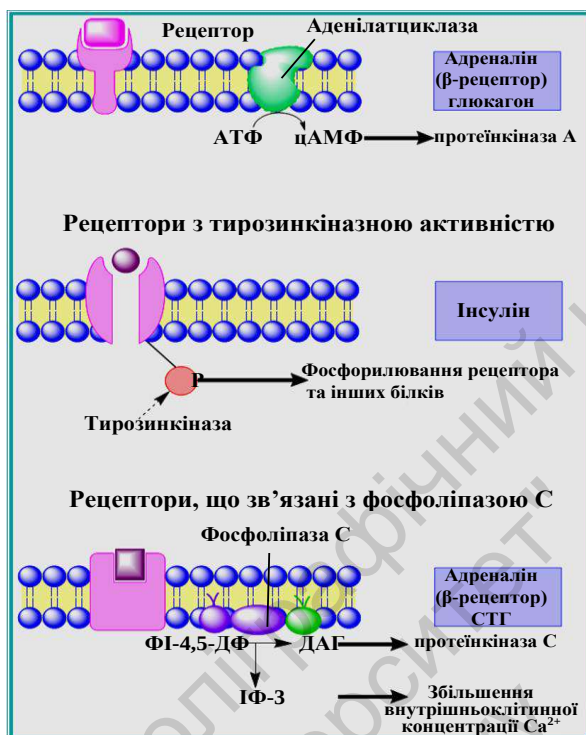


Рис. 9.3. Механізми передачі сигналів від водорозчинних гормонів (А) та основні етапи передачі сигналів від метаботропних рецепторів (Б)

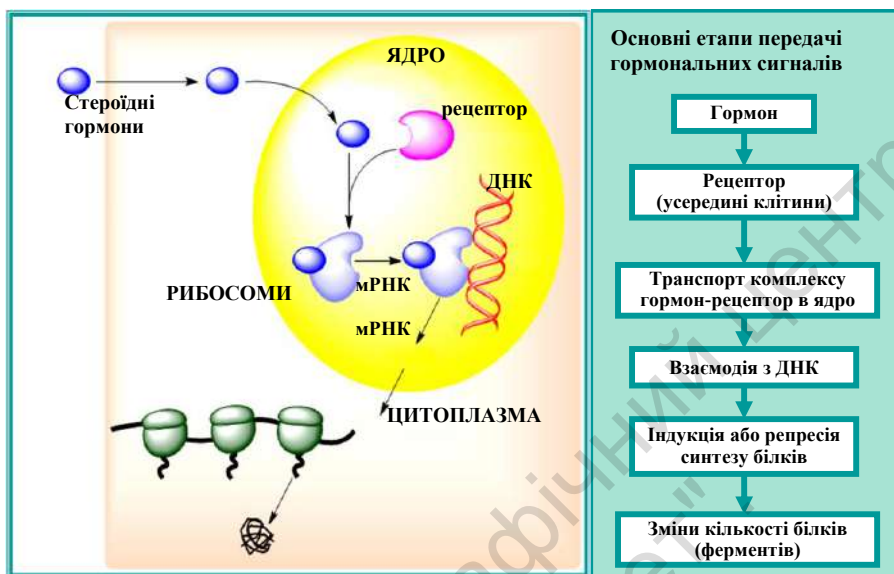


Рис. 9.4. Механізми передачі сигналів від стероїдних гормонів

Таким чином, під впливом гормонів у клітинах-мішенях швидкість метаболізму змінюється в результаті зміни або активності, або кількості ряду білків (головним чином ферментів).

9.2. Біологічні ефекти гормонів

9.2.1. Регуляція вивільнення гормонів: гормони гіпоталамуса та передньої частки гіпофіза

Гіпоталамічні гормони виробляються *нейросекреторними клітинами* (ліберини і статини – сполуки, що регулюють секреторну діяльність гіпофіза) та клітинами *крупноклітинних ядер передньої гіпоталамічної області – супраоптичним* (вазопресин, або антидіуретичний гормон, що регулює водно-сольовий обмін на рівні ниркових каналців) та *паравентрикулярним* (окситоцин – стимулятор скорочень гладеньких м'язів матки). Загальні відомості про гіпоталамічні гормони наведено на рис. 9.5. Кожний релізінг-гормон стимулює вивільнення *передньою часткою гіпофіза* відповідного гормону (**тропного гормону**), який надалі прямує до відповідної ендокринної залози і, у свою чергу, стимулює утворення та секрецію відповідного гормону (напр., тиреотропін-релізінг гормон (ГТ) → тиреотропний гормон (ГП) → тиреоїдні гормони T_3 і T_4 (ЩЗ)).

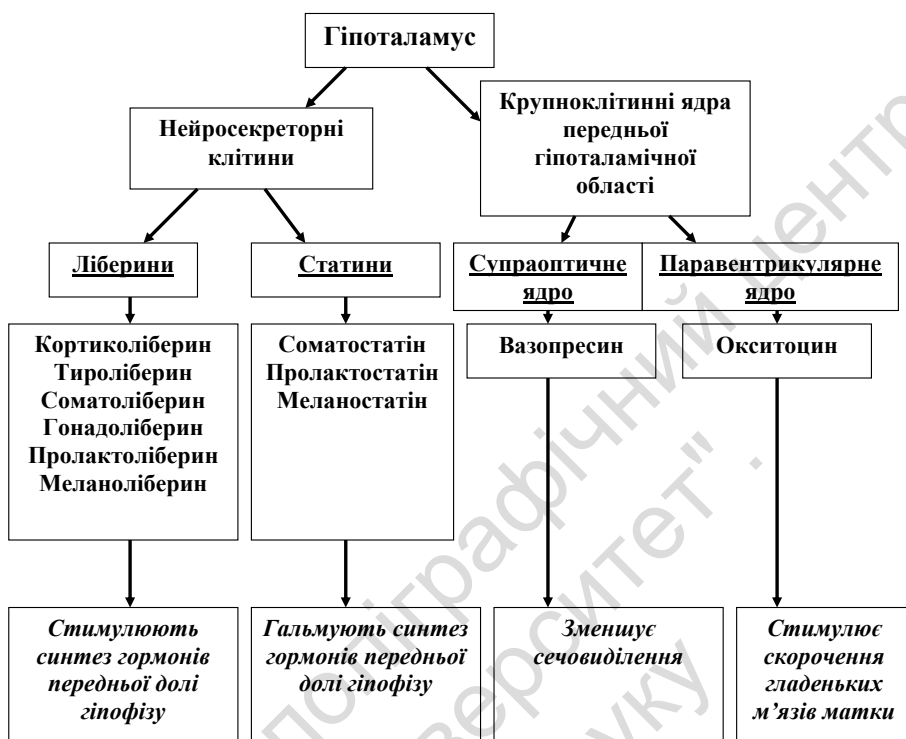


Рис. 9.5. Гормони гіпоталамуса

Гіпоталамус підтримує плазмові рівні гормонів на постійному рівні внаслідок існування негативної зворотної регуляції. У розглянутому вище прикладі, коли вміст гормонів T_3 і T_4 у крові сягає певних рівнів, гіпоталамус і гіпофіз припиняють утворювати і секретувати тиреоліберин та тиреотропний гормон, відповідно (рис. 9.6). Якщо цей зв'язок порушується, унаслідок постійного утворення тиреоліберину та тиреотропіну розвивається гіпертиреозидизм. Гіпоталамічні гормони застосовують у клініці з метою диференційної діагностики гіпофізарної та гіпоталамічної недостатності (тиреоліберин, кортиколіберин), а також для лікування дітей із затримкою росту внаслідок недостатньої продукції соматотропіну.

Гіпофіз має дві частини – *аденогіпофіз* (передня частка гіпофіза) і *нейрогіпофіз* (задня частка гіпофіза). Загальну інформацію про гіпофізарні гормони та їхні мішені наведено на рис. 9.7 та в табл. 9.1.

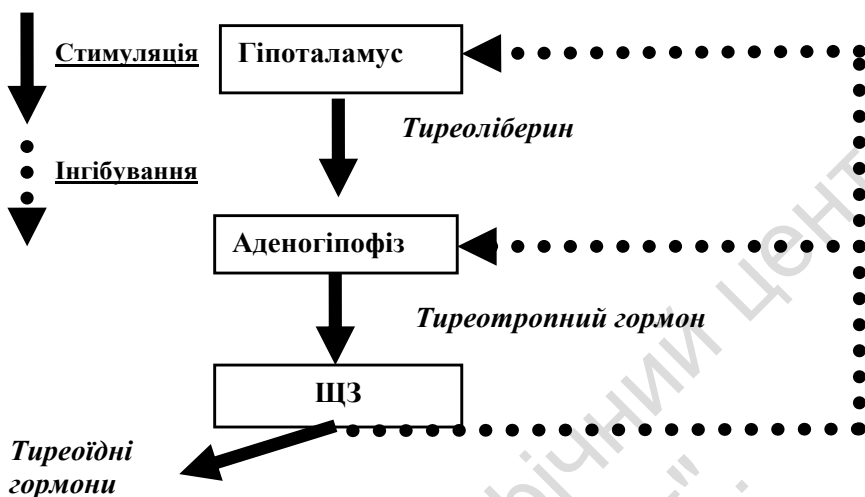


Рис. 9.6. Негативна зворотна регуляція гормональної відповіді

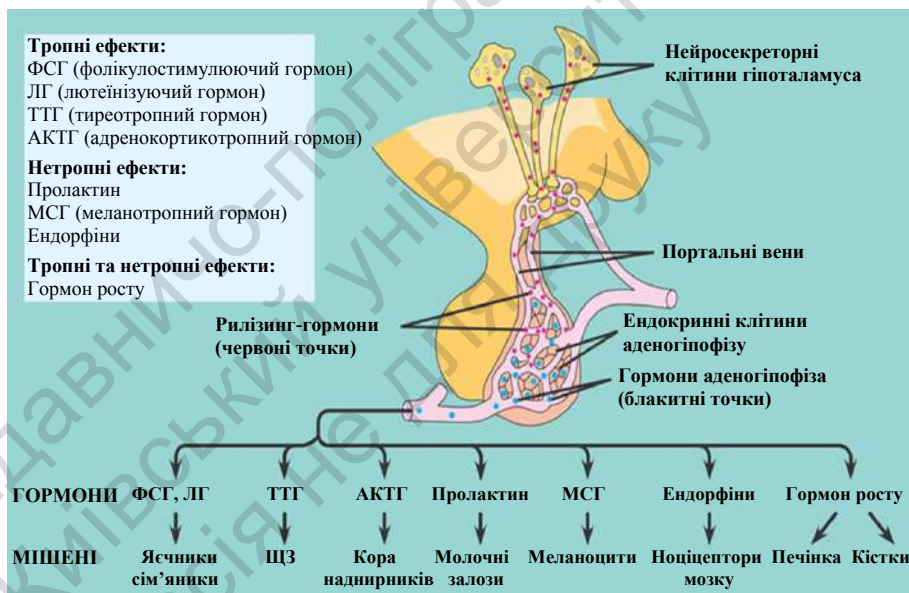


Рис. 9.7. Гіпофізарні гормони та їхні мішені

Гормони аденогіпофіза класифікують за будовою. *Соматотропний гормон* (СТГ) та *пролактин* є простими білками; до родини гормонів-глікопротеїнів належать *фолікулостимулюючий гормон* (ФСГ), *лютеїнізуючий гормон* (ЛГ) та *тиреотропний гормон* (ТТГ). Де-

які пептидні гормони аденогіпофіза є продуктами загального гена та походять від одного попередника – *проопіомеланокортину* (ПОМК). Це *кортикотропін* (АКТГ), *меланотропіни* (МСТ), *ліпотропіни*, *ендорфіни*.

Таблиця 9.1

Загальна характеристика гормонів гіпофіза

Гормон	М.м.	Основні клінічні синдроми	
		Гіперфункція	Гіпофункція
Гормони передньої долі гіпофіза			
Соматотропін	21 500	Акромегалія, гігантизм	Карликовість
Адренокортикотропний гормон (АКТГ)	4 500	Синдром Іценка–Кушинга	Вторинна гіпофункція кори наднирників
Тиротропін	28 000	Гіпертиреоз	Вторинний гіпотиреоз
Пролактин	23 500	Аменорея, галакторея, безпліддя	Відсутність лактації
Фолікуло-стимулюючий гормон	34 000	Передчасне статеве дозрівання	Вторинна гіпофункція статевих залоз, безпліддя
Лютетінізуючий гормон	28 500	Те ж	Те ж
Ліпотропін	11 800	Виснаження	Ожиріння
Гормони задньої частки гіпофіза			
Вазопресин	1070	-	Нецукровий діабет
Окситоцин	1070	-	-

Чинниками, що спричиняють підвищення концентрації певного гормону аденогіпофіза, є біль, стрес, фізичне навантаження, новоутворення з гормоносекретуючих клітин. При цьому виникає **гіперпітуїтаризм** – стан, що супроводжується надлишком гіпофізарних гормонів. Протилежне явище – **гіпопітуїтаризм** – це дефіцит гормонів через загибель відповідних гормонопродукуючих клітин (інфекційне ураження гіпофіза, ішемічний некроз, ріст пухлини, хірургічне втручання, радіаційні впливи) або ураження гіпоталамуса (інфекції, пухлини, порушення кровопостачання, наслідки травм). **Пангіпопітуїтаризм** – це недостатність усіх гормонів аденогіпофіза.

Соматотропін (СТГ) посилює біосинтез білка, ДНК, РНК, глікогену, сприяє мобілізації жирів із депо та β -окисненню вищих жирних кислот, а також стимулює ріст хрящової тканини і кісток. Дія цього гормону опосередковується стимуляцією синтезу в печінці та інших тканинах біологічно активних сполук *соматомединів*, або *інсуліноподібних факторів росту* (ІФР), найбільш вивченим з яких є **соматомедин С (ІФР-1)**, який:

- стимулює включення сульфату в протеоглікани;
- сприяє синтезу колагену;
- посилює синтез РНК та ДНК;
- стимулює поділ клітин.

Синтез соматотропіну індукується дією гіпоталамічного соматоліберину та пригнічується впливом іншого гормону гіпоталамуса – соматостатину.

Г і п е р ф у н к ц і я СТГ спричиняє виникнення **гігантизму** (у період до статевого дозрівання) або розвиток **акромегалії** (у дорослих, часто внаслідок пухлин передньої частки гіпофіза) (рис. 9.8).



Рис. 9.8. Візуальні прояви акромегалії

Г і п о ф у н к ц і я СТГ є причиною різноманітних порушень росту, які об'єднують під назвою "карликовість". Процес росту є комплексним феноменом, який умовно можна поділити на такі етапи:

- гіпоталамус вивільнює **соматоліберин**, який стимулює вироблення **соматотропіну** гіпофізом;
- гормон росту надалі стимулює утворення і секрецію клітинами печінки та інших тканин **соматомединів**;
- соматомедини безпосередньо стимулюють ріст кісток і м'язів, сприяючи росту кісток у довжину і синтезу білків м'язової тканини.

Карликовість – це стан, за якого ріст дорослої людини менший за 147 см (рис. 9.9)



Рис. 9.9. Ріст людини як критерій карликовості

Оскільки ріст є комплексним феноменом, то він може бути уповільнений або зупинений порушенням будь-якої ланки цього процесу. Отже, карликовість може бути наслідком:

- дефіциту будь-якого з цих гормонів;
- ушкодження їхніх рецепторів;
- порушення здатності клітин відповідати на ці гормони (порушення сигнальних систем).

Відповідно до цього, прийнято виокремлювати варіанти гіпоталамічної та гіпофізарної карликовості.

Причиною *гіпоталамічної карликовості* є зниження продукції соматоліберину гіпоталамусом, тоді як причиною *гіпофізарної карликовості* є зниження продукції соматотропіну передньою часткою гіпофіза. В останньому варіанті патологія може бути вродженою або розвиватися пізніше внаслідок:

- вродженого недорозвинення гіпофіза (лікують введенням СТГ);
- травми;

- інфекцій;
- пухлин;
- радіотерапії.

Діти з гіпофізарною карликовістю мають нормальний розумовий розвиток і за умови вчасного виявлення та лікування можуть досягати нормального росту (рис. 9.10). Діагностика базується на визначенні рівнів СТГ у крові, а лікування – на використанні замісної терапії.



Рис. 9.10. Люди із гіпофізарною карликовістю мають нормальний розумовий розвиток і невеликий ріст

Карликовість Ларона спричиняється резистентністю до дії соматотропіну внаслідок мутації відповідних рецепторів і, як наслідок, порушенням утворення соматомедину С. Африканські пігмеї втратили здатність синтезувати соматомедин С у відповідь на гормон росту і, як наслідок, мають невеликий зріст з правильними пропорціями тіла (рис. 9.11).

За карликовості Ларона рівні СТГ у крові перебувають у межах норми; такий стан не лікується введенням СТГ, проте підлягає терапії введенням рекомбінантного соматомедину. При цьому варіанти розладу, спричинені мутаціями рецепторів до соматомедину, не підлягають терапії.

Пролактин синтезується клітинами-лактотрофами, кількість яких різко зростає при вагітності внаслідок дії естрогенів. Основна дія цього го-

рмону спрямована на стимуляцію лактації та синтезу специфічних білків (лактальбумін тощо), жирів і вуглеводів молока. Секрецію пролактину стимулює пролактоліберин, інгібує пролактостатин.



Рис. 9.11. Племя африканських пігмів
і людина нормального росту

Гіперсекреція спостерігається при лактиномах (пухлини гіпофіза із лактотрофів) і проявляється аменореєю та галактореєю (виділення молока); серед чоловіків захворювання зустрічається вкрай рідко. Недостатність характеризується відсутністю лактації в післяпологовий період.

Гонадотропіни (лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулюючий (ФСГ) гормони) синтезуються гонадотрофними клітинами, їхніми органами-мішенями є клітини статевих залоз (у яких ці гормони стимулюють утворення статевих гормонів). Синтез і секрецію гонадотропних гормонів індукує гонадоліберин гіпоталамуса та інгібують статеві гормони (андрогени й естрогени). Дефіцит ФСГ і ЛГ у жінок призводить до атрофії грудних залоз, а у чоловіків – до розвитку гіпогонадізму та атрофії м'язів. Їхня недостатність до чи в період статевого дозрівання викликає повну або часткову відсутність вторинних статевих ознак.

Тиреотропін (ТТГ) синтезується базофільними клітинами аденогіпофіза та забезпечує функціональну активність щитоподібної залози внаслідок:

- посилення синтезу, дозрівання і транспорту специфічних білків, що залучені до синтезу тиреоїдних гормонів – тиреоглобуліну, тиреопероксидази, Na^+/I^+ -котранспортера (п. 9.2.2);
- стимуляції поглинання йоду;
- активації синтезу і секреції йодтиронинів.

Г і п е р п р о д у к ц і я Т Т Г спричиняє гіперплазію щитоподібної залози (зоб) і може виникати внаслідок дефіциту йоду, при лікуванні антитиреоїдними препаратами, дія яких пригнічує поглинання йоду залозою, а також внаслідок розвитку пухлин, що секретують ТТГ. Г і п о ф у н к ц і я проявляється вторинним гіпотиреозом.

Інші гормони передньої частки гіпофіза утворюються з одного попередника – *проопіомеланокортину* (ПОМК) під час обмеженого протеолізу останнього і належать до похідних ПОМК. Схему утворення гормонів цієї групи наведено на рис. 9.12.

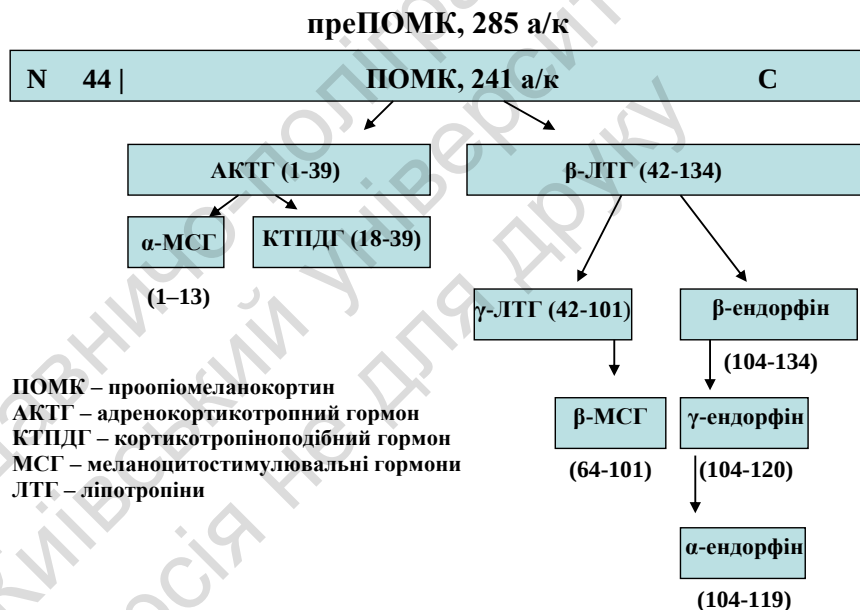


Рис. 9.12. Схема утворення гормонів, похідних ПОМК

Адренкортикотропний гормон синтезується клітинами кортикотрофами і регулює синтез та виділення наднирковими залозами глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів і андрогенів. Синтез і секреція АКТГ ак-

тивуються кортиколібериним гіпоталамуса та інгібуються гормоном кори надниркових залоз кортизолом.

Гіперпродукція призводить до гіпертрофії надниркових залоз (зазвичай через пухлини гіпофіза; прояви – симптоми хвороби Іценка–Кушинга – ожиріння, гіпертензія, остеопороз, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки). **Гіпофункція** супроводжується гіпофункцією надниркових залоз (слабкість, гіпотензія, зневоднення через недостатність глюко- та мінералокортикоїдів; зниження синтезу андрогенів).

Ліпотропін стимулює ліполіз у жировій тканині, посилює пігментацію шкіри. Оскільки синтез і секреція ліпотропіну біохімічно поєднані із синтезом і секрецією інших гормонів, що є похідними ПОМК, то гіпо- та гіперфункція ліпотропіну пов'язані з відповідними змінами в секреції АКТГ.

Гормони задньої частки гіпофіза. Окситоцин і вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ), що утворюються клітинами гіпоталамуса, шляхом аксонального транспорту надходять у задню частину гіпофіза (нейрогіпофіз) і надалі секретуються нею у відповідь на певні стимули. Стимулом для синтезу та секреції **вазопресину** є збільшення осмотичного тиску крові або зниження об'єму плазми крові. На ці зміни реагують осмо- і волюморекцептори, розташовані в передсерді та дузі аорти.

Утворені молекули вазопресину надходять у кров і з нею спрямовуються до клітин-мішеней, взаємодіючи з рецепторами, розташованими в мембранах клітин дистальних звивистих каналців і збірних трубок нефрону (**V2-рецептори**) або у гладком'язових клітинах кровоносних судин і печінки (**V1-рецептори**) (рис. 9.13).

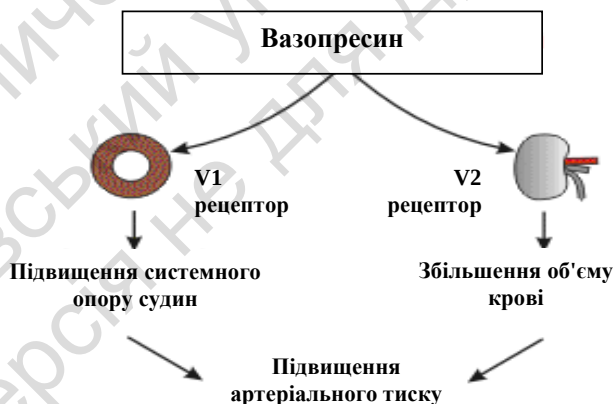


Рис. 9.13. Тканинне розташування рецепторів до АДГ

Активация V1-рецепторів приводить до стимуляції скорочення гладком'язових клітин кровоносних судин і, як наслідок, до зростання тиску кро-

ві; водночас стимулюється глікогеноліз й глюконеогенез у печінці. Наслідком *активації V2-рецепторів*, розташованих на поверхні клітин дистальних звивистих каналців і збірних трубок нефрону (рис. 9.14), стає транслокація і вбудовування цитозольних везикул із молекулами водних каналів – аквапоринів 2 (AQP2) в апікальні мембрани цих клітин (*апикальна мембрана клітин каналців нефрону – це частина плазматичної мембрани цих клітин, що контактує із просвітом каналця*) (рис. 9.15).

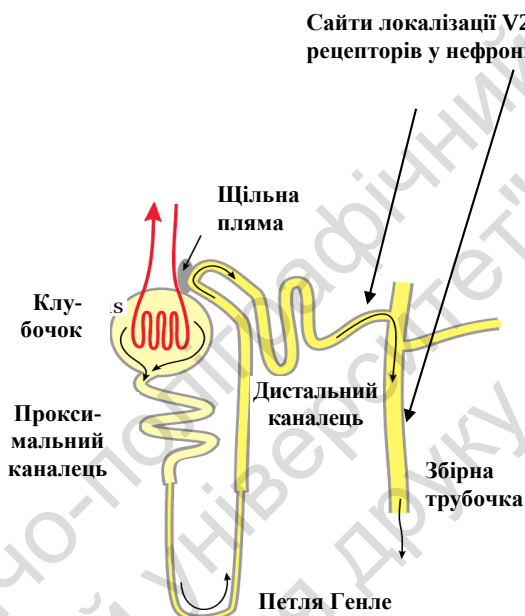


Рис. 9.14. Сайти дії АДГ у нефроні

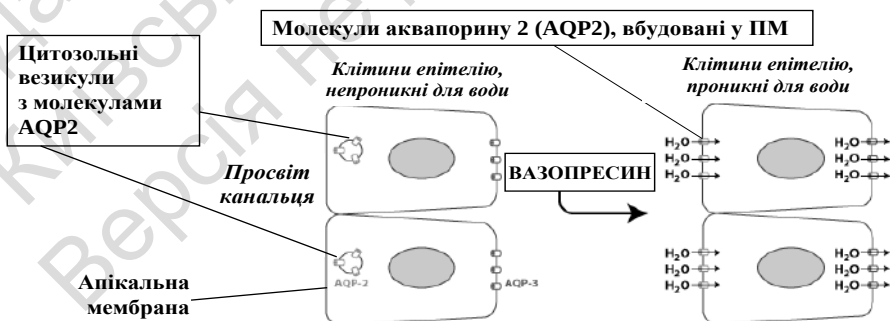


Рис. 9.15. Механізми дії АДГ

Збільшення кількості молекул аквапоринів у мембрані приводить до зростання її проникності для води, а отже, і до більш потужної реабсорбції води в нирках, кращого концентрування сечі та зниження об'єму утвореної вторинної сечі (антидіуретичний ефект, важливий у підтримці об'єму крові, тиску крові та осмотичного тиску плазми крові).

Гіперсекреція АДГ супроводжується затриманням води в організмі та розвитком набряків. Вона може виникати внаслідок фізіологічної відповіді на крововтрату, вживання діуретиків, гіпотензії або супроводжувати певні патології. **Синдром невідповідної секреції АДГ** може бути викликаний деякими формами пухлин, інфекцій, використанням ряду препаратів (антидепресантів, антиконвульсантів, хімотерапевтичних препаратів).

Недостатність АДГ призводить до розвитку **нецукрового діабету** з порушенням здатності нирок концентрувати сечу, при цьому спостерігається збільшення добового об'єму розведеної сечі. Це спричиняє зневоднення організму, що викликає спрагу і посилює потребу у воді. Нецукровий діабет може бути пов'язаний із:

- **відсутністю вазопресину (центрального нецукрового діабету)** унаслідок його генетичної мутації, травми голови, пухлини або пошкодження нейрогіпофіза. Такі стани лікують замісною терапією вазопресину;
- **порушенням здатності нирки реагувати на вазопресин (нефрогенний нецукровий діабет)** унаслідок відсутності рецепторів до вазопресину або мутації в гені, який кодує аквапорин 2 (AQP2).

9.2.2. Гормони щитоподібної залози

Щитоподібна залоза (рис. 9.16) секретує у кров гормони двох типів:

1) **йодтироніни** (синтезуються в тиреоїдних (фолікулярних) клітинах щитоподібної залози) – *тироксин (тетрайодтиронін, T_4)* і *трийодтиронін (T_3)*, які стимулюють гліколіз і глюконеогенез, синтез і розпад тригліцеридів і холестерину, регулюють поділ і диференціацію клітин та енергетичний обмін);

2) **кальцитонін** (синтезується у парафолікулярних С-клітинах щитоподібної залози), що впливає на обмін Ca^{2+} і Р (про цей гормон див. п. 9.2.3).

Тиреоїдні гормони є похідними двох йодованих залишків тирозину (рис. 9.17). Рецептори для тиреоїдних гормонів ядерні і мають вищу афінність до T_3 , ніж до T_4 . Утворення йодтиронінів стимулюється ТТГ гіпофіза. Йодтироніни синтезуються у складі білка тироглобуліну. Тироглобулін – глікопротеїн, який містить 115 залишків тирозину, утворюється в базальній частині клітини і зберігається в позаклітинному колоїді, де відбувається йодування залишків тирозину й утворення йодтиронінів.

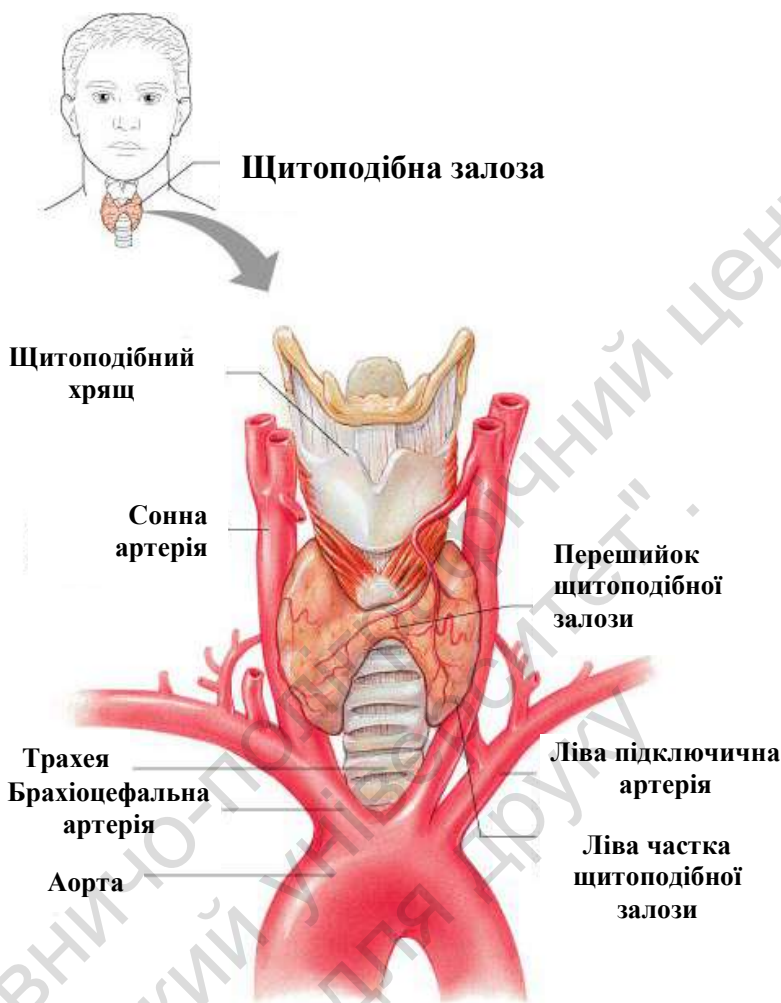
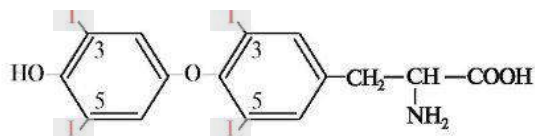
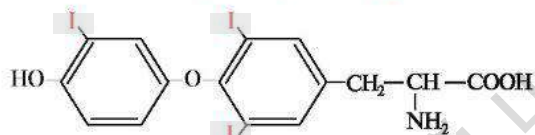


Рис. 9.16. Анатомічне розташування щитоподібної залози

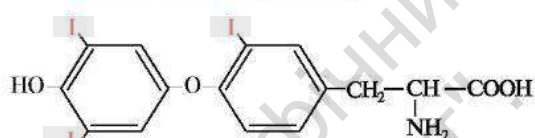
Йод надходить із їжею у вигляді I^- . Щитоподібна залоза активно захоплює його за допомогою специфічного мембранного білка-переносника Na^+/I^- котранспортера (рис. 9.18, див. кольорову вкладку). В апікальній мембрані тиреоїдних клітин **тиреопероксидаза** (=йодидпероксидаза) окиснює неорганічний йод до активного органічного I_2 (або I^0), як окисник при цьому використовується пероксид водню. Під дією тієї ж тиреопероксидази окиснений йод реагує із залишками тирозину з утворенням монойод-тиронінів (MIT) і дийодтиронінів (DIT) (йод у положенні 3 та 3 і 5 фенольного кільця, відповідно). Цей процес отримав назву "**органіфікації йоду**" (рис. 9.19).



3,5,3',5'-Тетрайодтиронін (Т₄, тироксин)



3,5,3'-Трийодтиронін (Т₃)



3, 3', 5'-Трийодтиронін (реверсивний) – не має біологічної активності, утворюється у периферійних тканинах)

Рис. 9.17. Структура тиреоїдних гормонів

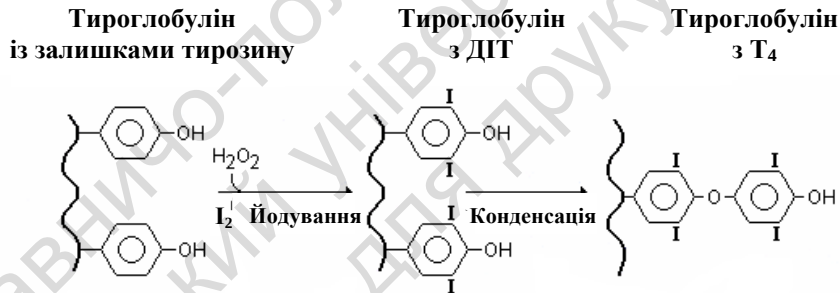


Рис. 9.19. Утворення гормонів щитоподібної залози

Надалі також під впливом тиреопероксидази дві молекули ДІТ конденсуються з утворенням тироксину (Т₄), а МІТ і ДІТ – з утворенням трийодтироніну (Т₃). Інший шлях утворення Т₃ – дейодування Т₄ за участю специфічної для щитоподібної залози ізоформи дейодинази. Йодований тиреоглобулін транспортується в клітину шляхом ендоцитозу і гідролізується ферментами лізосом із вивільненням Т₃ і Т₄, які надходять у кров. 30 % Т₄ перетворюється на Т₃ шляхом монодейодування (печінка, нирки) – фермент дейодиназа (специфічні ізоформи). Активність Т₃ у 3 рази більша за Т₄.

У крові йодтироніни перебувають у зв'язаній формі в комплексі з тироксинзв'язувальним білком. Тільки 0,03 % T_4 і 0,3 % T_3 містяться у вільному стані. Біологічна активність йодтиронінів обумовлена незв'язаною фракцією. Транспортні білки служать своєрідним депо, яке може забезпечити додаткову кількість вільних гормонів. Синтез і секреція йодтиронінів регулюються гіпоталамо-гіпофізарною системою (рис. 9.20, див. кольорову вкладку).

Порушення обміну тиреоїдних гормонів можуть виникати на таких рівнях:

1) біосинтез і секреція тиреоїдних гормонів (у т. ч., генетичні порушення):

- порушення вторинно-активного транспорту йоду в тиреоїдні клітини;
- зміна активності тиреопероксидази;
- порушення органофіксації йоду;
- зниження утворення пероксиду водню;
- аномалії тиреоглобуліну;
- зміни активності дейодинази;

2) регуляція функцій щитоподібної залози (порушення на рівні ЦНС, гіпоталамуса, гіпофіза, периферійних регуляторних механізмів), наприклад, через зниження чутливості рецепторів щитоподібної залози до ТТГ;

3) транспорт тиреоїдних гормонів;

4) їхня взаємодія з клітинами-мішенями.

Йодтироніни регулюють ріст і диференціювання тканин та енергетичний обмін. Гіперфункція щитоподібної залози виявляється у двох основних формах: дифузний токсичний зоб (базедова хвороба, хвороба Гравіса) та аутоімунний тироїдит; менше поширені токсичний вузловий зоб, тиреотоксична аденома щитоподібної залози, пухлини щитоподібної залози – стани, які діагностично різняться напрямом змін у рівнях T_3 , T_4 та ТТГ.

Гіпертироїдизм (хвороба Гравіса, дифузний токсичний зоб, базедова хвороба) характеризується збільшенням розмірів щитоподібної залози і зростанням швидкості синтезу йодтиронінів та проявляється дратівливістю, м'язовою слабкістю, тремором, остеопорозом, пришвидшеним серцебиттям та іншими змінами в серцево-судинній системі (підвищення хвилинного об'єму і систолічного артеріального тиску без змін у діастолічному, тахікардія, прискорений кровообіг, аритмія, гіпертрофія серця), *підвищеною чутливістю до тепла*, підвищенням температури тіла, зміною рухової активності травного каналу, діареєю, підвищеним апетитом, втратою ваги. Специфічною ознакою даного розладу є *екзофтальм* (випростені очі) через набряк за очима (рис. 9.21).

Люди з гіпертиреозом можуть відчувати поведінкові та особистісні зміни, зокрема:

- гіперактивність;
- безсоння;
- психоз;

- манію;
- тривожність;
- депресію.

Зазначені симптоми хвороби Гравіса викликаються специфічними змінами в метаболічних процесах, основні з яких наведено в табл. 9.2. Прискорене окиснення ліпідів, вуглеводів, білків, стимуляція протилежно спрямованих процесів (ліполіз-ліпогенез тощо) значно підвищують використання кисню тканинами із виділенням великої кількості тепла.

При аутоімунному тиреоїдиті в більшості хворих у крові виявляється імуноглобулін, який взаємодіє з рецепторами тиреотропного гормону в щитоподібній залозі й імітує його дію, стимулюючи синтез йодтиронінів.



Рис. 9.21. Специфічна зовнішність хворої на базедову хворобу

Таблиця 9.2

Особливості метаболізму за гіперфункції ЩЗ

Тип обміну	Особливості
Вуглеводний обмін:	• ↑ всмоктування глюкози в кишечнику та розпаду глікогену в м'язах і печінці → гіперглікемія; • ↑ утилізації глюкози тканинами, ↑ гліколізу
Ліпідний обмін:	• ↑ ліпогенезу, розпаду тригліцеридів; • ↑ синтезу й окиснення ВЖК; • ↑ синтезу холестерину та його розпаду; • ↑ вмісту кетонових тіл
Білковий обмін:	• у цілому процеси розпаду білків переважають над синтезом, унаслідок чого розвивається від'ємний азотистий баланс; • ↑ синтез специфічних ферментів цитозолу (ферменти ліпогенезу) і мітохондрій (сукцинатдегідрогеназа, цитохромоксидаза)
Енергетичний обмін:	• набухання мітохондрій, зміна проникності мітохондріальних мембран ("хвороба мітохондрій"); • ↑ транспорту АДФ у мітохондрії, що приводить до інтенсифікації окисного фосфорилування, однак утворений АТФ швидко гідролізується

Гіпотиреоз супроводжується рядом інших симптомів, таких як погана здатність переносити холод, відчуття втоми, запор, депресія, збільшення ваги. **Вроджений синдром дефіциту йоду або кретинізм (у дитинстві)**

зумовлений відсутністю або недостатньою активністю щитоподібної залози; його проявами є зупинка росту, уповільнення обміну речовин, зміни психіки, які можна усунути протягом перших 3-х місяців; у майбутньому такі стани не підлягають гормональному лікуванню (рис. 9.22).

У дорослому віці гіпофункція щитоподібної залози спричиняє розвиток **мікседеми** – складного порушення обміну речовин, що супроводжується акумуляцією компонентів позаклітинного матриксу (глікозаміногліканів, протеогліканів), здатних утримувати у тканинах натрій і воду, що викликає набряк ураженої ділянки (рис. 9.23).



Рис. 9.22. Специфічна зовнішність дитини, хворої на кретинізм



Рис. 9.23. Специфічна зовнішність хворих на мікседему

Ендемічний зоб – тип зобу, викликаний харчовим дефіцитом йоду (рис. 9.24). Недостатність утворення T_3 та T_4 стимулює секрецію гіпоталамусом тиреоліберину й гіпофізом тиреотропіну. Останній викликає розростання сполучної тканини щитоподібної залози. Цей стан можна лікувати споживанням продуктів, багатих на йод. Специфічні зміни в метаболізмі, що лежать в основі розвитку симптомів гіпофункції щитоподібної залози, наведено в табл. 9.3. Як наслідок, змінюються функції

всіх систем організму, передусім ЦНС (розвиваються психічна і фізична млявість, погіршення пам'яті, затримка розумового розвитку, які за тривалої недостатності стають незворотними).



Рис. 9.24. Специфічна зовнішність хворих на ендемічний зоб

Таблиця 9.3

Особливості метаболізму за гіпофункції ЩЗ

Зниження обміну вуглеводів, білків, ліпідів, водно-електролітного обміну:

- ↓ швидкості розпаду глюкози, жирних кислот, протеогліканів сполучної тканини (наслідок – "місяцеподібне обличчя");
- ↓ енергетичних процесів та використання кисню тканинами;
- ↑ чутливості до холоду

9.2.3. Гормони-регулятори обміну кальцію

Паратиреоїдний гормон (паратгормон, ПТГ) і *кальцитонін* разом з активною формою вітаміну D (1,25-діоксихолекальциферол, або *кальцитріол*) є основними регуляторами обміну кальцію і фосфору, впливаючи на рівнях кісткової тканини, нирок і тонкого кишечника (рис. 9.25).

Паратгормон синтезується у паращитоподібних залозах. Синтез і секреція ПТГ стимулюється зниженням вмісту Ca^{2+} у плазмі крові (рис. 9.26).

Дія паратгормону спрямована на відновлення рівнів кальцію крові і реалізується шляхом:

- стимуляції резорбції кісткової тканини остеобластами;
- збільшення реабсорбції Ca^{2+} у нирках (і відповідно зниження втрати його із сечею);
- посилення всмоктування кальцію в тонкому кишечнику (опосередковано – ПТГ стимулює синтез у нирках активної форми вітаміну D (1,25-діоксихолекальциферолу), яка є головним стимулятором всмоктування кальцію в кишечнику).

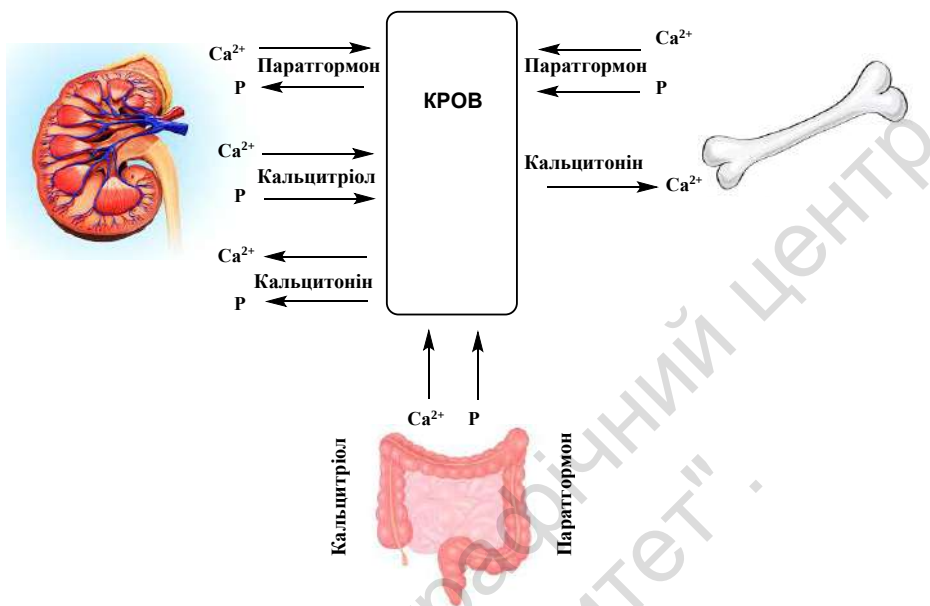


Рис 9.25. Напрями дії гормонів-регуляторів обміну кальцію і фосфору

Таким чином, ПТГ збільшує рівні кальцію в крові. Також паратгормон знижує реабсорбцію фосфатів у проксимальних канальцях нефрону, а отже, більша їх кількість екскретується із сечею. Водночас ПТГ підвищує вихід фосфатів із кісток у кров, а також їхню реабсорбцію в кишечнику (рис. 9.27).

Причиною гіперфункції паратгормону є гіпертрофія парацитоподібних залоз. Первинний гіперпаратиреоїдизм у 80 % випадках є наслідком пухлин; вторинний гіперпаратиреоїдизм може бути наслідком дефіциту вітаміну D та інших станів, що спричиняють зниження рівнів кальцію у крові. Наприклад, при нирковій недостатності патологічні зміни в паренхімі нирок можуть призвести до порушення роботи ниркової *25-гідроксиколекальциферол-1-монооксигенази*, необхідної для утворення активної форми вітаміну D, наслідком чого стають зниження реабсорбції Ca^{2+} у кишечнику, недостатність у крові кальцію і посилене виділення паратгормону. Розвивається гіперпаратиреоїдизм, який зумовлює зростання в крові вмісту Ca^{2+} , зниження вмісту фосфатів з одночасним зростанням у сечі рівнів останніх. Такі стани супроводжуються виникненням гіпертонії, виразкової хвороби, нейроп'язових і нейропсихічних зрушень (слабкість, атрофія м'язів, депресія, порушення пам'яті). Тривала хвороба спри-

чиняє руйнування колагену кісток; як наслідок, у сечі виявляють надлишок гідроксипроліну та гідроксипролін-умісних пептидів.

Важкі гіперпаратиреоїдизми – **фіброзна остеодистрофія** та інші супроводжуються перебудовою кісткової тканини з розвитком кіст і псевдокіст. Через високий вміст Ca^{2+} у сечі формуються ниркові камені. Спостерігається кальцифікація судин серцевих та скелетних м'язів, рогівки, печінки, нирок.

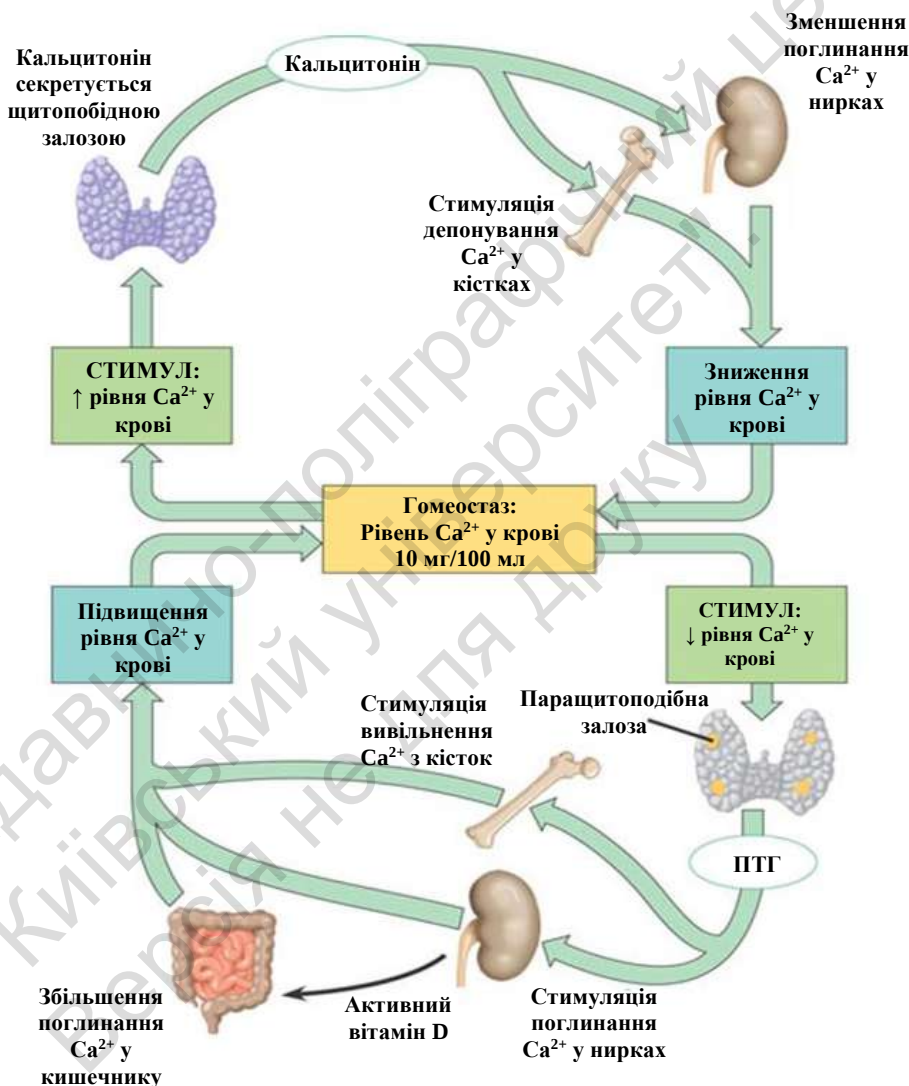


Рис. 9.26. Роль паратгормону й кальцитоніну в регуляції рівнів кальцію

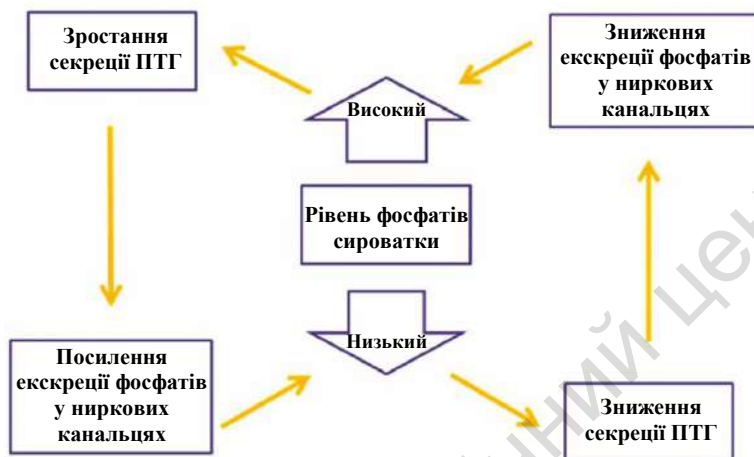


Рис. 9.27. Роль паратгормону в регуляції рівнів фосфору

Г і п о ф у н к ц і я ПТГ часто є наслідком паратиреоїдектомії або аутоімунної деструкції залози. Її проявами є гіпокальціємія та підвищення рівнів фосфатів у крові, а наслідком – підвищення нейром'язової збудливості: низькі рівні кальцію в крові часто спричиняють судоми, посмикування м'язів, тетанію (мимовільне скорочення м'язів) та деякі інші симптоми. У легких випадках можуть виникати парестезії, а у важких – тетанія з м'язовими спазмами, паралічі дихальних м'язів, ларингоспазми, сильні судоми та смерть. Розвиток псевдогіпаратиреозу пов'язаний із відсутністю чутливості органів-мішеней до надлишкового вмісту ПТГ через дефекти сигнальної системи ПТГ-рецептор-аденілатциклаза на рівні самого рецептора або G-білка. У крові зростає рівень ПТГ, знижуються рівні Ca^{2+} , що призводить до гіперплазії та гіпертрофії парацинтоподібних залоз.

Секреція **кальцитоніну** стимулюється при підвищенні вмісту Ca^{2+} у плазмі крові. Цей гормон синтезується у парафолікулярних С-клітинах щитоподібної залози й є антагоністом ПТГ (на рівні кишечника не діє): він стимулює відкладення Ca^{2+} у кістках, зменшує реабсорбцію Ca^{2+} у нирках і таким чином знижує рівні кальцію в крові; також стимулює відкладення фосфору у кістках і знижує його реабсорбцію нирками.

9.2.4. Гормони надниркових залоз

Кора надниркових залоз – це їхній зовнішній шар, що утворює *стероїдні гормони* – *глюкокортикоїди та мінералокортикоїди*, а також виступає вторинним сайтом синтезу андрогенів, зокрема, тестостерону, який впливає на репродуктивну функцію (рис. 9.28).

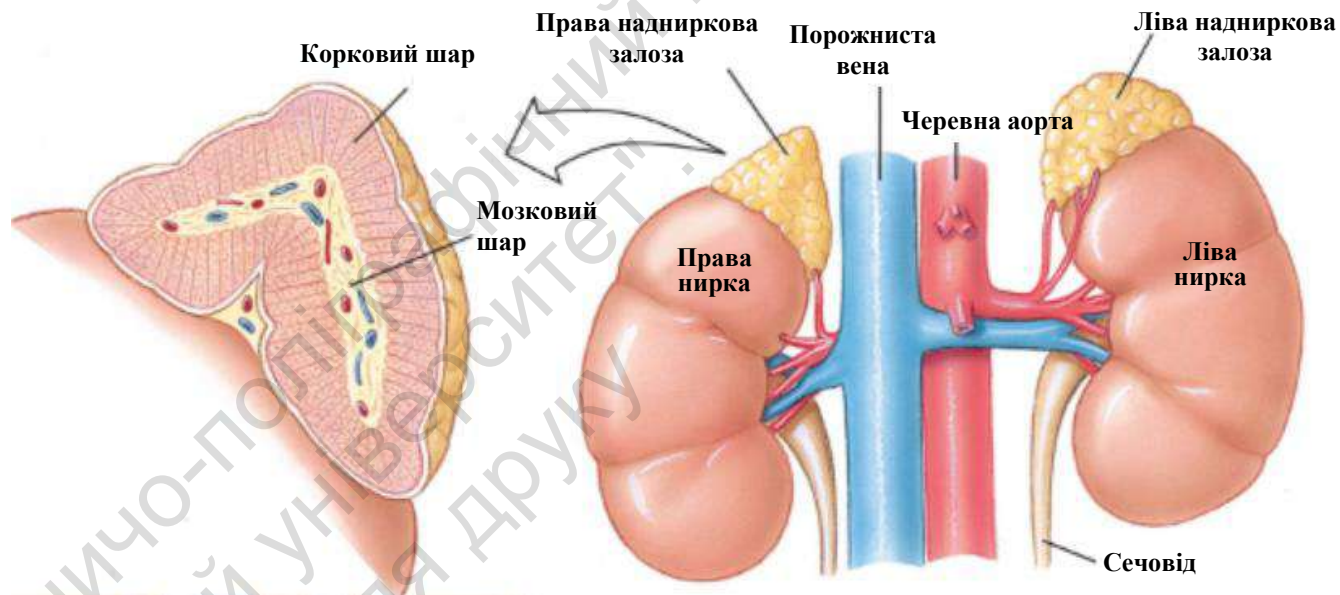
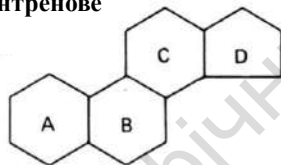


Рис. 9.28. Будова надниркових залоз

Циклопентан-
пергідрофенантенове
ядро



Нумерація атомів
вуглецю



Мінерало- і
глюкокортикоїди -
C21-стероїди (містять
21 атом вуглецю);
андрогени – C19-
стероїди

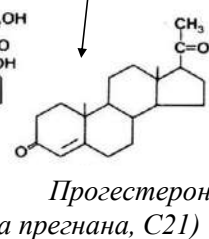
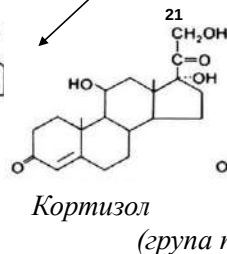
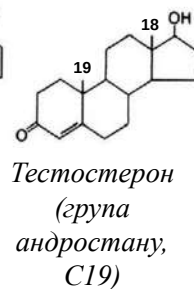
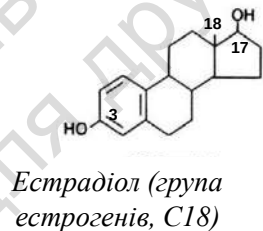


Рис. 9.30. Структурні формули гормонів надниркових залоз

Мозкова частина надниркових залоз – їхня внутрішня частина, яка продукує *катехоламіни* – *адреналін, норадреналін і дофамін* (рис. 9.29, див. кольорову вкладку).

Усі стероїди містять 17-вуглецеве *циклопентанпергідрофенантrenoве (стероїдне) ядро*. Додаткові атоми карбону можуть приєднуватися у положеннях C10 і C13 або як бічний ланцюг у положенні C17 (рис. 9.30). Стероїдні гормони та їхні попередники різняться за:

- кількістю і типом груп-замісників;
- кількістю та локалізацією подвійних зв'язків;
- стереохімічною конфігурацією.

Реакція синтезу кортизолу відбувається в різних компартментах клітин кори надниркових залоз. Загальним попередником усіх кортикостероїдів є холестерин. Джерелом холестерину для синтезу стероїдних гормонів слугують його ефіри, що надходять у клітину в складі ЛПНЩ чи депоновані у клітині. Звільнення холестерину з його ефірів і синтез кортикостероїдів стимулюються кортикотропіном.

При синтезі кортикостероїдів утворюються понад 40 метаболітів, які різняться за структурою і біологічною активністю. Схему біосинтезу стероїдних гормонів наведено на рис. 9.31 (див. кольорову вкладку).

На першому етапі синтезу кортикостероїдів відбувається перетворення холестерину (C27) на *прегненолон* (C21) шляхом відщеплення 6-вуглецевого фрагмента від бічного ланцюга холестерину й окиснення C₂₀-вуглецевого атома під дією *ферменту відщеплення бічного ланцюга* (інша назва – *десмолаза*). Це лімітуючий швидкість, необернений етап біосинтезу стероїдних гормонів, що відбувається в надниркових і статевих залозах.

Прегненолон під дією 3-β-гідроксистероїддегідрогенази перетворюється на *прогестерон* (C21), що є попередником в утворенні C₂₁-стероїдів (кортизолу й альдостерону) і статевих гормонів. Яким саме стероїдом виявиться кінцевий продукт, залежить від набору ферментів у клітині та послідовності реакцій гідроксилювання. Первинне гідроксилювання прогестерону 17-гідроксилазою, а потім 21- і 11-гідроксилазою приводить до синтезу кортизолу (C21). Під час синтезу кортизолу як проміжні продукти утворюються:

- унаслідок 17-гідроксилювання (фермент 17-гідроксилаза) – 17-оксипрогестерон;
- у результаті 21-гідроксилювання (фермент 21-гідроксилаза) – 11-дезоксикортизол;

Після гідроксилювання 11-дезоксикортизолу (фермент 11-гідроксилаза) формується кортизол.

Реакції утворення альдостерону (C21) залучають гідроксилювання прогестерону спочатку 21-гідроксилазою, а потім 11- та 18-гідроксилазами. При цьому інтермедіатами є:

- при 21-гідроксилюванні (фермент 21-гідроксилаза) – дезоксикортикостерон;

- при 11-гідроксильованні (фермент 11-гідроксилаза) – кортикостерон;
- при 18-гідроксильованні кортикостерону (фермент 18-гідроксилаза) утворюється альдостерон.

Ще один шлях, що виокремлюється від 17-оксипрогестерону – це шлях синтезу андрогенів (С-19 стероїдів), який залучає фермент *ароматазу*. 11-гідроксилаза, 17-гідроксилаза, 18-гідроксилаза, 21-гідроксилаза, ароматаза і фермент, що відщеплює бічний ланцюг, є різними ізоформами цитохрому Р450. Швидкість синтезу та секреції кортизолу регулюється гіпоталамо-гіпофізарною системою за механізмом негативного зворотного зв'язку (рис. 9.32, див. кольорову вкладку).

Катаболізм гормонів кори надниркових залоз відбувається насамперед у печінці. Тут відбуваються реакції гідроксильовання, окиснення і відновлення гормонів. Продукти катаболізму кортикостероїдів (окрім кортикостерону й альдостерону) – **17-кетостероїди** (17-КС) – виводяться із сечею переважно у вигляді кон'югатів із глюкуроною та сірчаною кислотами. У чоловіків 2/3 кетостероїдів утворюється за рахунок кортикостероїдів і 1/3 за рахунок тестостерону (усього 12–17 мг/добу); у жінок 17-кетостероїди утворюються головним чином за рахунок кортикостероїдів (7–12 мг/добу). Стероїдні гормони транспортуються кров'ю в комплексі зі специфічними транспортними білками.

Спадкові гіперфункції кори надниркових залоз ведуть до гіпо- або гіперкортицизму і належать до дефектів ферментів гідроксильовання (17-, 21-, 11- і 18-гідроксилаз).

При **гіперплазії надниркових залоз I типу (адреногенітальному синдромі)** у 95 % випадків виявляється дефіцит *21-гідроксилази*, наслідком чого стає зниження синтезу кортизолу. Його низька концентрація у плазмі крові спричиняє синтез і секрецію гіпоталамусом кортикотропін-рилізінг-гормону, який, у свою чергу, – синтез і секрецію АКТГ, а останній – стероїдогенез, що результується у підвищеній секреції 17-ОН-прогестерону та збільшенні продукції андрогенів. При цьому виявляється раннє статеве дозрівання у хлопчиків і розвиток чоловічих статевих ознак у дівчат. При частковій недостатності 21-гідроксилази у жінок може порушуватися менструальний цикл. Одночасно дефект 21-гідроксилази ушкоджує синтез кортикостерону і мінералокортикоїдів – альдостерону і дезоксикортикостерону.

Гіперплазія II типу – недостатність *11-гідроксилази*, унаслідок чого не утворюється кортизол (наслідки такі, як при попередньому розладі) та альдостерон за надмірної продукції дезоксикортикостерону.

Недостатність 17-гідроксилази спричиняє порушення утворення андрогенів і кортизолу при надмірному синтезі дезоксикортикостерону та альдостерону.

Дефект 18-гідроксилази супроводжується порушенням синтезу альдостерону і, як наслідок, Na^+ -діурезом, а також гіперкаліємією й ацидозом. Синтез АКТГ при цьому не збільшується, і гіперплазії кори НЗ не спостерігається.

Біологічна роль та механізми дії глюкокортикоїдів (кортизол). Узагальнені дані стосовно залучення глюкокортикоїдів до регуляції метаболізму та функцій організму наведено в табл. 9.4. Також кортизол бере участь в опорі організму тривалим стресам, і тому належить до гормонів адаптації.

Біологічна роль та механізми дії мінералокортикоїдів (альдостерон). Органом-мішенню альдостерону є нирки. Впливаючи на клітини дистальних звивистих каналців і збірних трубок (які також є мішенню дії вазопресину) у структурі нефрону, альдостерон регулює:

- вміст електролітів у крові;
- водний і електролітний баланс;
- тиск крові;
- об'єм крові.

Таблиця 9.4

Роль глюкокортикоїдів у регуляції метаболізму та функцій організму

Тип обміну	Особливості
Метаболізм глюкози	• $\uparrow$ гліюконеогенез
Ліпідний обмін:	• $\uparrow$ ліполіз у жировій тканині • $\downarrow$ синтез ТГ
Білковий обмін та обмін нуклеїнових кислот:	• стимулює транскрипцію та синтез білків у печінці • викликає катаболічний ефект у позапечінкових тканинах, що посилює деградацію білка
Імунна система	• має прозапальні властивості – препарати кортикостероїдів використовують як антизапальні та антиалергійні засоби
Серцево-судинна система:	• є вазоконстриктором щодо артерій середніх розмірів і, регулюючи вміст Na^+ та K^+ у клітинах серця та підвищуючи силу скорочення серцевого м'язу, безпосередньо впливає на роботу серця
ЦНС	• як надлишок, так і дефіцит кортизолу, змінює збудливість нейронів мозку, а отже, викликає зміни у поведінці, у настрої, здатності запам'ятовувати інформацію

Дія альдостерону спрямована на:

- стимуляцію реабсорбції натрію із сечі (а отже, і на підвищення рівнів натрію в крові);
- стимуляцію секреції калію і протонів;
- регуляцію кислотно-лужної рівноваги.

Біохімічні механізми дії альдостерону пов'язані з тим, що цей стероїдний гормон, взаємодіючи з внутрішньоклітинними рецепторами клітин ниркових каналців, стимулює синтез білків (рис. 9.33). Ці білки можуть бути:

1) компонентами натрієвих каналів (результат – посилення реабсорбції Na^+ із сечі (1);

2) компонентами Na^+, K^+ -АТФази, що підтримує низьку внутрішньоклітинну концентрацію іонів натрію і високу концентрацію іонів калію (2);

3) ферментами ЦТК, активність яких забезпечує продукцію АТФ.

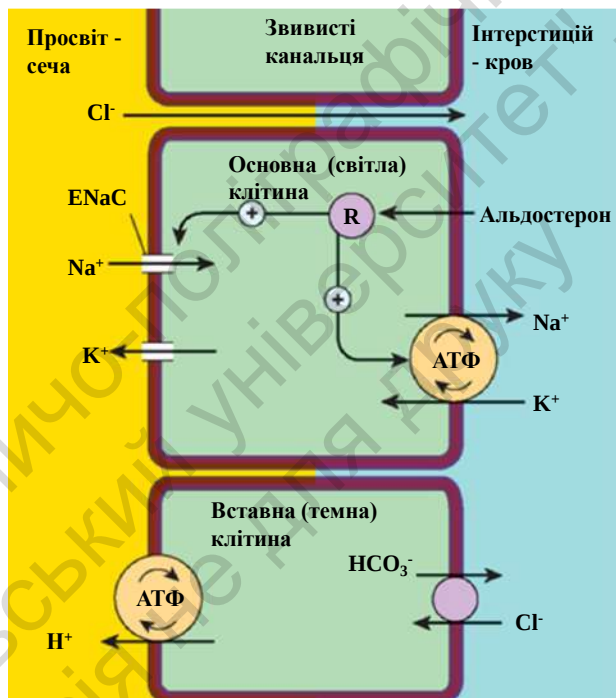


Рис. 9.33. Біохімічні механізми дії альдостерону в клітинах дистальних звивистих каналців і збірних трубок

Особливу роль у регуляції синтезу та секреції альдостерону відіграє **ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС)**. Ангіотензин II – пептид, що утворюється у крові із попередників під дією ферменту *реніну*. РААС регулює тиск крові, впливаючи на її об'єм.

Зниження тиску крові стимулює секрецію реніну нирками (рис. 9.34). Ренін перетворює ангіотензиноген – білок, що синтезується у печінці і надходить у кров – на ангіотензин I, попередник ангіотензину II. Далі *ангіотензин-перетворювальний фермент* (angiotensin-converting enzyme, ACE) у легенях і нирках перетворює ангіотензин I на ангіотензин II. Ангіотензин II сполучається з рецепторами, розташованими на клітинах коркової частини наднирників (клубочкова зона) і стимулює секрецію альдостерону. Альдостерон стимулює реабсорбцію Na^+ у нирках і, як наслідок, приводить до збільшення вмісту натрію і води в судинах, а отже, до зростання об'єму і тиску крові.

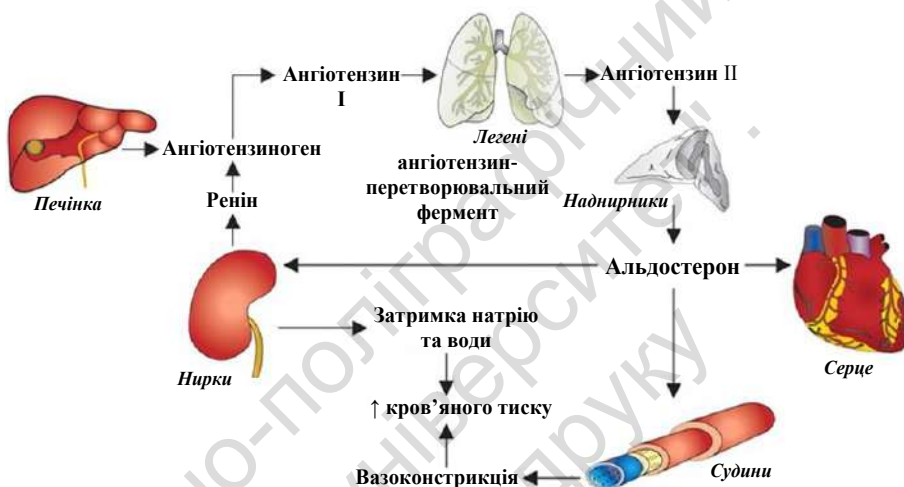


Рис. 9.34. Схема ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Надлишкове утворення кортикостероїдів, головним чином кортизолу, – *гіперкортицизм* – часто є результатом порушення регуляторних механізмів синтезу кортизолу. **Синдром Кушинга** – ендокринний розлад, що супроводжується високими рівнями кортизолу (*гіперкортизолізм*) у крові та може бути спричинений (рис. 9.35) багатьма факторами, а саме:

- застосуванням ліків на основі глюкокортикоїдів;
- пухлинами, що продукують кортизол (*глюкостерома*);
- надмірним вмістом у крові АКТГ (унаслідок *пухлин гіпофіза*) або кортикотропін-рилізінг-гормону (*пухлини гіпоталамуса*).

Головними проявами гіперкортицизму є зниження толерантності до глюкози, гіперглюкоземія і гіпертензія. Інші характерні симптоми наведено на рис. 9.36 (див. кольорову вкладку).

Синдром Кушинга без лікування може спричинити діабет, гіпертонію, відкладення абдомінального жиру, остеопороз тощо. Коли наднирники виробляють підвищені кількості альдостерону, тиск крові зростає. Гіпертонія може стати причиною інсульту, серцевих нападів, ушкодження серця та нирок.

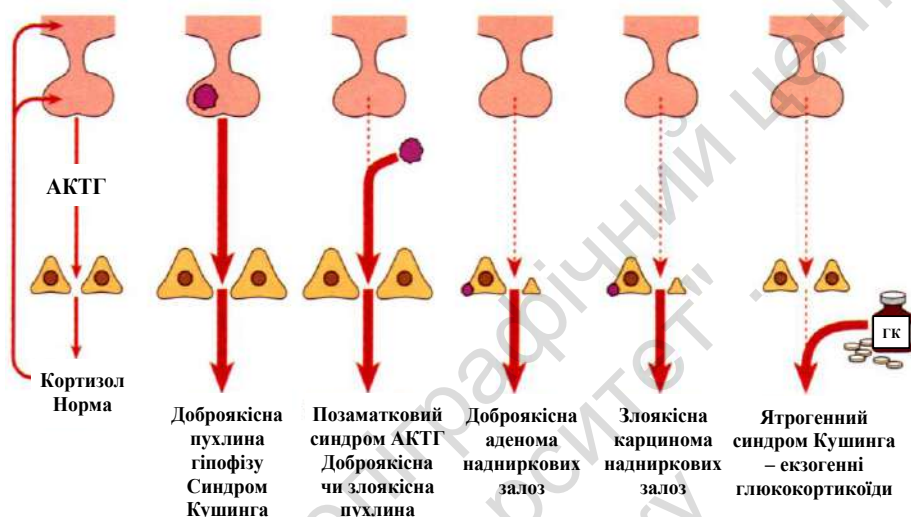


Рис. 9.35. Пухлини як причини розвитку синдрому Кушинга

Інші набуті гіперфункції кори надниркових залоз зазвичай є наслідком розвитку *гормонально-активних пухлин*, які продукують той чи інший стероїд. До них, окрім вже розглянутої глюкостероми, що продукує глюкокортикоїди і має клінічну картину синдрому Кушинга, належать **альдостерома** – пухлина, що продукує альдостерон, та **андростерома**, яка секретує чоловічі статеві гормони.

Гіпофункція кори наднирників має назву **хвороби Аддісона**, або *первинної недостатності надниркових залоз*, або *гіпокортизолізму* (рис. 9.37, див. кольорову вкладку). Це ендокринний розлад, при якому надниркові залози утворюють недостатньо стероїдних гормонів (кортизолу і, ймовірно, альдостерону). Хвороба часто має вигляд аутоімунного розладу, але також може бути наслідком застосування ряду медикаментів.

Зниження рівнів кортикостероїдів у крові призводить до підвищення секреції АКТГ. У цих випадках у хворих спостерігається посилення пігментації шкіри і слизових оболонок, що зумовлено підвищеною продукцією АКТГ та інших похідних ПОМК, зокрема, меланоцитостимулювального гормону (рис. 9.38, див. кольорову вкладку).

Унаслідок недостатності глюкокортикоїдів порушуються функції піруваткарбоксілази і глюконеогенез, зменшуються запаси глікогену в м'язах і знижується вміст глюкози у плазмі крові та тканинах, інгібується синтез білка. Недостатня секреція андрогенів порушує анаболічні процеси, через що знижується м'язова маса і тонус судин. Ознаки гіпоальдостеронізму схожі на дефіцит 18-гідроксілази. Основними клінічними проявами надниркової недостатності є гіпотензія, м'язова слабкість, гіпонатріємія, втрата маси тіла, непереносимість стресу (оскільки за відсутності кортизолу не відбувається мобілізації глюкози в умовах стресу).

Вторинна недостатність надниркових залоз може бути наслідком недостатнього утворення АКТГ гіпофізом або кортикотропін-рилізінг-гормону гіпоталамусом, часто через пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи регуляції за механізмом зворотного зв'язку при тривалому застосуванні кортикостероїдних препаратів. Лікуються такі стани замісною терапією, тобто застосуванням тих гормонів, яких не вистачає у організмі.

9.2.5. Гормони мозкової частини надниркових залоз

До цієї групи належать три споріднені гормони (*катехоламіни*) – біогенні аміни, похідні тирозину, у молекулі яких є діоксифенільне кільце:

- 1) адреналін,
- 2) норадреналін,
- 3) дофамін.

Вони також виробляються у ЦНС, де слугують нейромедіаторами, а в крові є гормонами.

Адреналін разом із кортикостероїдом кортизолом належить до так званих *адаптаційних*, або *стресових гормонів*, оскільки вони у підвищених кількостях вивільнюються у кровотік у відповідь на фізіологічний стрес (реакція "бий або втікай" – стан, при якому організм мобілізується задля усунення загрози) або гіпоглікемію і готують організм до існування в умовах короткотривалого стресу (рис. 9.39). Ці гормони відповідають за розвиток в організмі неспецифічної *адаптивної (стресової) відповіді* на дію *стресового фактора*. При цьому дія кортизолу спричиняє поступове руйнування лімфатичних органів (лімфатичних вузлів і тимусу), втрату лімфоцитів та еозинофілів, гіпертрофію кори надниркових залоз (через порушення зворотної регуляції), появу виразок у шлунково-кишковому тракті, тоді як адреналін стимулює діяльність серцево-судинної системи, розщеплення глікогену та ліполіз.

Схему біосинтезу катехоламінів наведено на рис. 9.40. Вони утворюються у хромафінних клітинах мозкового шару надниркових залоз із амінокис-

слоти тирозину; швидкість першої реакції визначає хід усього процесу. Стимулом для їхнього утворення і виділення у кровотік є такі різноманітні стресові чинники, як шок, холод, втома та інші емоційні стани (гнів, агресія).



Рис. 9.39. Зовнішні прояви реакції "бий або втікай"

Надниркові залози вивільнюють приблизно 80 % адреналіну, 20 % норадреналіну і невеликі кількості дофаміну. Тоді як адренергічні нейрони відповідають за основну продукцію норадреналіну в організмі, надниркові залози є джерелом майже всієї продукції адреналіну. Дія катехоламінів аналогічна дії симпатичної нервової системи, але є більш тривалою. Це гормони, що готують організм до стресової відповіді ("Бий або втікай") (табл. 9.5).

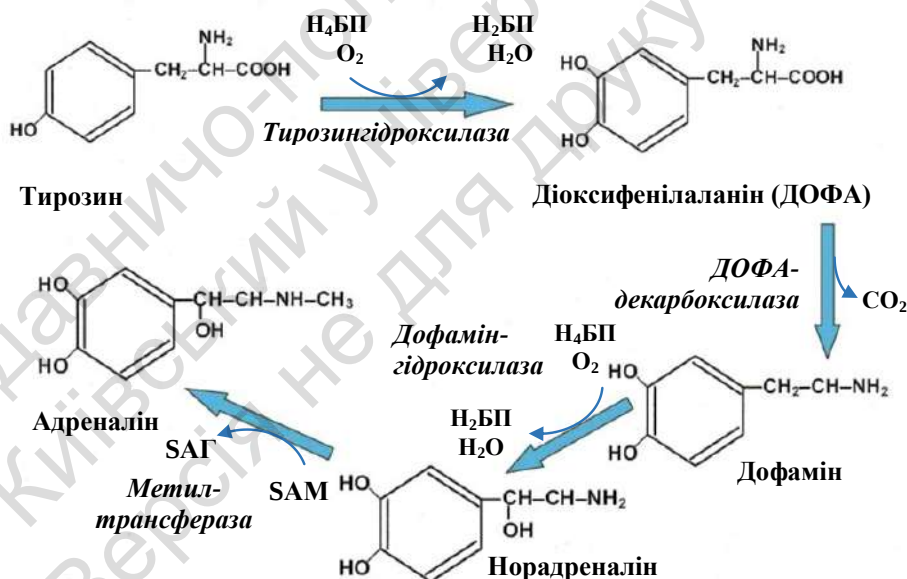


Рис. 9.40. Схема біосинтезу катехоламінів:

H₄БП – тетрагідробіоптерин; H₂БП – дигідробіоптерин; SAM – S-аденозилметіонін;
SAH – S-аденозилгомоцистеїн

Біологічні ефекти адреналіну

Мішень/система	Біологічний ефект
Метаболізм вуглеводів	Підвищення рівнів глюкози крові через: • ↑ глікогеноліз і глюконеогенез, • ↓ глікогенез
Метаболізм ліпідів:	↑ ліполіз у жировій тканині і, як наслідок, ↑ вмісту вільних жирних кислот у крові, які ефективно використовуються у серці та м'язах як джерело енергії.
Ефект на фізіологічні функції:	• ↑ серцевої діяльності, • ↑ тиску крові, • звуження судин внутрішніх органів, • розширення судин скелетних м'язів, • покращення кровопостачання м'язів

Інактивація катехоламінів подібно до інших біогенних амінів здійснюється за участю ферменту **моноаміноксидази (MAO)**, яка шляхом окисного дезамінування перетворює їх на відповідні альдегіди (рис. 9.41). *Інгібітори MAO* і *метамфетамін* блокують деградацію катехоламінів, тим самим підвищуючи їхні рівні в організмі.

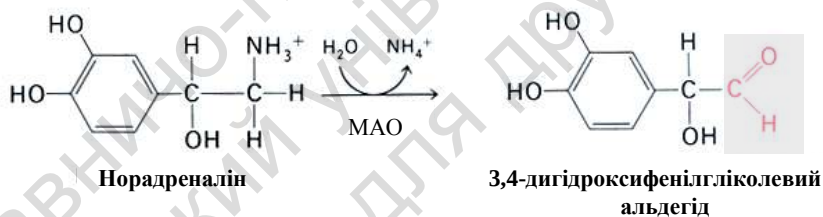


Рис. 9.41. Схема деградації катехоламінів (на прикладі норадреналіну)

Гіперфункція мозкового шару наднирників можлива у випадку **феохромоцитомі** – нейроендокринної пухлини мозкового шару надниркових залоз, утвореної з хромафінних клітин, яка секретує надмірні кількості катехоламінів, що приводить до розвитку гіпертензії.

9.2.6. Гормони підшлункової залози

Підшлункова залоза є залозою *мішаної секреції*, вона секретує травні ферменти, виділяючи їх у ШКТ (*екзокринна функція*) та утворює гормони (*ендокринна функція*) (рис. 9.42, див. кольорову вкладку).

Екзокринна частина підшлункової залози містить *ацинарні клітини* (панкреатоцити, ациноцити), що секретують травні ферменти панкреатичного соку і розташовані у функціональних одиницях, які називаються **ацинусами**, а також *протокові клітини*, які спрямовують надходження цих ферментів у кишечник, та *центроацинарні клітини*, що секретують бікарбонати, ряд іонів і муцин (див. п. 10.4.1).

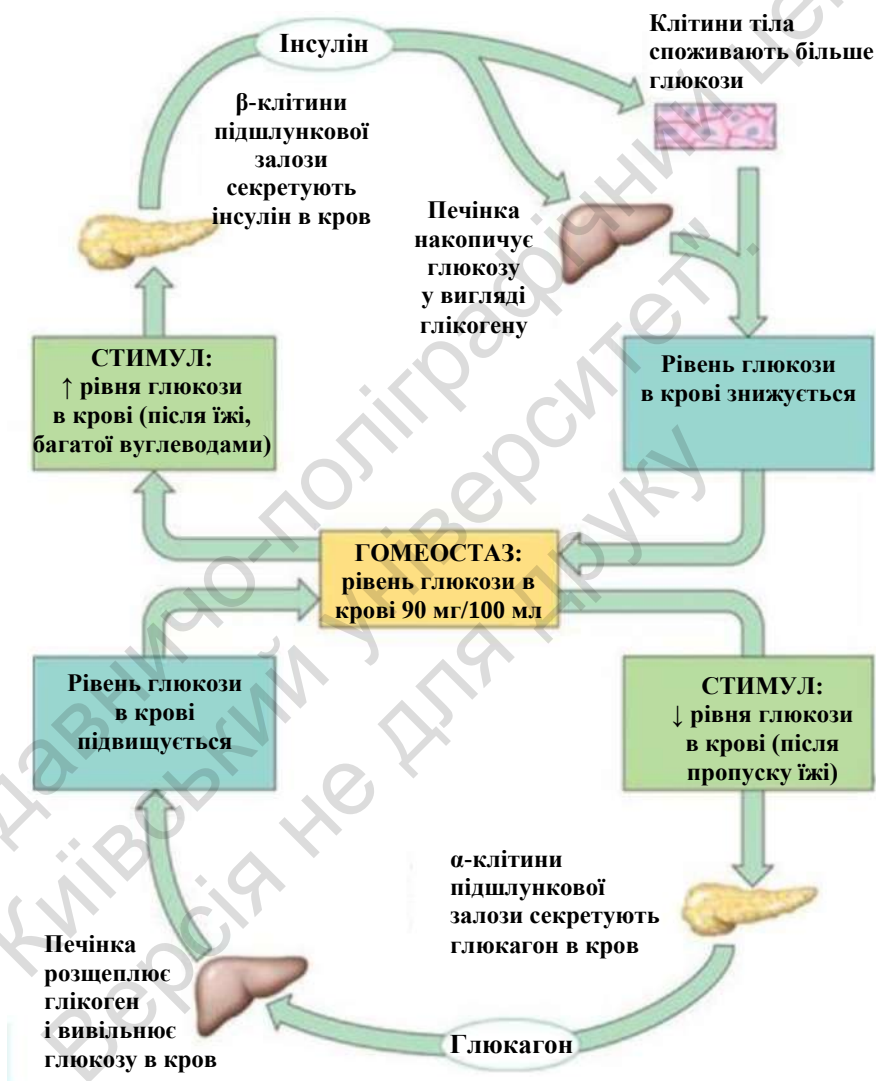


Рис. 9.43. Схема регуляції рівнів глюкози крові гормонами підшлункової залози

Ендокринна частина виділяє гормони в кровообіг і відіграє головну роль у регуляції обміну глюкози. Клітини цієї частини – *інсулоцити* (від лат. *insula* – острівець) розташовані на **острівцях Лангерганса** і представлені:

- **β-клітинами** (продукують інсулін),
- **α-клітинами** (продукують глюкагон),
- **δ-клітинами** (утворюють соматостатин),
- **F-клітинами** (утворюють панкреатичний поліпептид).

Інсулін знижує рівні глюкози крові, тоді як **глюкагон** збільшує плазмовий вміст глюкози (рис. 9.43). Отже, інсулін і глюкагон є антагоністами, які підтримують рівні глюкози в крові на постійному рівні. Унаслідок абсолютного або часткового дефіциту інсуліну виникає *цукровий діабет*, що має дві основні форми: *інсулінозалежний* (ІЗЦД) та *інсулінонезалежний* (ІНЦД). Перший тип виникає внаслідок руйнування β-клітин острівців у результаті аутоімунних реакцій, а другий – через ушкодження механізмів передачі сигналу в клітині-мішені або порушення секреції інсуліну. Характерні симптоми цукрового діабету такі: гіперглікемія, глюкозурія, кетонурія, поліурія, полідипсія (спрага). Сукупність патологічних процесів може спричинити розвиток коми (про причини та механізми розвитку цукрового діабету, його основні характеристики та основні діагностування див. підрозд. 5.3).

9.2.7. Статеві гормони

Статеві гормони синтезуються в основному у статевих залозах жінок (яєчниках) та чоловіків (сім'яниках). Існують дві групи жіночих статевих гормонів: *естрогени* (основний представник – естрадіол) та *прогестини* (основний представник – прогестерон). Головним представником чоловічих статевих гормонів є тестостерон, що належить до *андрогенів* (рис. 9.44).

Вихідною сполукою для синтезу всіх статевих гормонів є холестерин. Біосинтез андрогенів відбувається головним чином у сім'яниках, а також частково у надниркових залозах та яєчниках, і регулюється гонадотропними гормонами гіпофіза. Синтез чоловічих статевих гормонів передбачає такі етапи (рис. 9.45):

холестерин → прегненолон → прогестерон →
→ 17-гідроксипрогестерон (ці етапи аналогічні синтезу
кортикостероїдів) → андростендіон → тестостерон.

Біологічна роль андрогенів пов'язана з диференціюванням та функціонуванням репродуктивної системи. Вони, на відміну від естрогенів,

впливають на диференціювання чоловічих статевих залоз ще в ембріональний період. Розпад андрогенів здійснюється в основному в печінці шляхом утворення 17-КС.

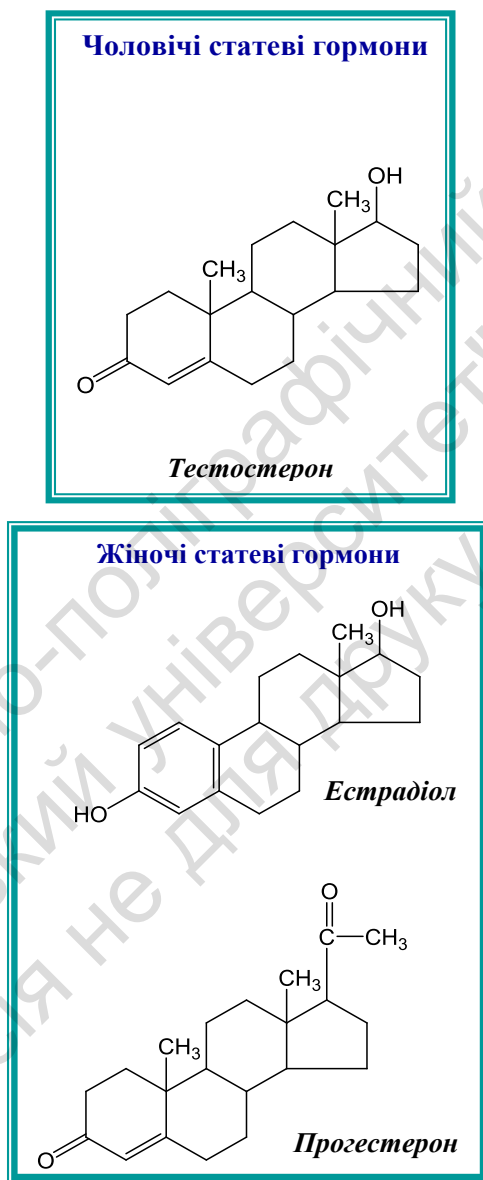


Рис. 9.44. Структурні формули чоловічих і жіночих статевих гормонів

Тестові завдання

1. У пацієнтки спостерігаються характерні для акромегалії зміни зовнішності. Визначення якого гормону необхідно провести для підтвердження діагнозу?

- а) тиреотропного,
- б) соматотропного,
- в) вазопресину,
- г) окситоцину,
- д) адренокортикотропного.

2. У жінки 40 років наявна характерна триада симптомів для дифузного токсичного зобу. Які характерні зміни гормонів будуть у сироватці крові?

- а) зниження ТТГ та підвищення T_3 і T_4 ;
- б) підвищення ТТГ та зниження T_4 ;
- в) зниження ТТГ, T_3 і T_4 ;
- г) підвищення ТТГ, T_3 і T_4 ;
- д) підвищення ТТГ та зниження T_3 .

3. У п'ятимісячної дитини з'явилися ознаки гіпотиреозу: незвичайна млявість, сонливість, відсутність нормальних реакцій на світло і звук. Які зміни концентрацій ТТГ, T_3 і T_4 при цьому спостерігатимуться?

- а) зниження ТТГ та підвищення T_4 ;
- б) зниження ТТГ та підвищення T_3 ;
- в) підвищення ТТГ, T_3 і T_4 ;
- г) зниження ТТГ, T_3 і T_4 ;
- д) підвищення ТТГ та зниження T_3 і T_4 .

4. У пацієнтки олігоурія. У крові: гіпернатріємія та гіпокаліємія. Оберіть гормон, гіперсекреція якого може бути причиною таких змін:

- а) альдостерон;
- б) адреналін;
- в) вазопресин;
- г) інсулін;
- д) паратгормон.

5. Зріст дорослого чоловіка становить 112 см при пропорційній будові тіла і нормальному розумовому розвитку. Недостатність вироблення якого гормону спричинила такі зміни?

- а) гонадотропного гормону;
- б) тиреотропного гормону;
- в) соматотропного гормону;
- г) тироксину;
- д) антидіуретичного гормону.

6. У дитини двох років виникли судоми внаслідок зниження концентрації іонів кальцію у плазмі крові. Зниженням функції якої залози внутрішньої секреції це зумовлено?

- а) надниркових;
- б) гіпоталамуса;
- в) щитоподібної;
- г) прищитоподібних;
- д) шишкоподібної.

7. Пацієнт скаржиться на зниження температури тіла, збільшення маси тіла, сонливість, млявість. При обстеженні встановлено підвищення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) і зниження концентрації тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3). Для якого захворювання характерні ці симптоми?

- а) гіпофункція щитоподібної залози;
- б) надниркова недостатність;
- в) феохромоцитома;
- г) гіперфункція щитоподібної залози;
- д) цукровий діабет.

8. У сироватці крові дитини виявлено гіпокальціємію, гіпофосфатемію та підвищення активності лужної фосфатази. Для якого захворювання характерні такі зміни біохімічних показників?

- а) рахіту;
- б) гіопаратиреозу;
- в) цукрового діабету;
- г) гіпотиреозу;
- д) гіпертиреозу.

9. Пацієнт 36-років надійшов в ендокринологічне відділення зі скаргами на мерзлякуватість, сонливість, сухість шкіри. Аналіз крові виявив дефіцит тиреоїдних гормонів. Установлено діагноз гіпотиреоз. Оберіть зміни, найбільш характерні для цього захворювання:

- а) гіпохолестеринемія;
- б) гіперхолестеринемія;
- в) гіперглікемія;
- г) гіпербілірубінемія;
- д) гіпопротеїнемія.

10. Тиреотропний гормон підвищений при:

- а) нелікованому тиреотоксикозі;
- б) первинному гіпотиреозі;
- в) гіпоталамо-гіпофізарній недостатності;
- г) травмі гіпофіза при пухлині гіпофіза;
- д) лікуванні гормонами щитоподібної залози.

Розділ 10

БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ В ДІАГНОСТИЦІ НАЙПОШИРЕНІШИХ ПАТОЛОГІЙ

10.1. Біологічні молекули-маркери функцій організму

Біологічний маркер (біомаркер) – це будь-яка молекула в організмі людини, вміст якої у біологічній рідині чи тканині може свідчити про функціональний стан цього організму чи його окремих органів. Приклади основних напрямів застосування визначення біомаркерів наведено в табл. 10.1.

Таблиця 10.1

Основні напрями застосування
визначення біомаркерів

Використання	Приклад
Діагностика	Глюкоза крові (цукровий діабет)
Встановлення тяжкості захворювання	Креатинін сироватки (ушкодження нирок)
Прогноз	Протромбіновий час (гостре ушкодження печінки)
Моніторинг перебігу хвороби та ефективності терапії	Глікозилований гемоглобін (цукровий діабет)
Довготривалі спостереження	Онкомаркери (рак)
Скринінг	Тиреотропний гормон у новонароджених (вроджений гіпотирозидизм)
Визначення побічних ефектів лікарських препаратів	Тест на тиреоїдні гормони (для пацієнтів, що лікувалися препаратами літію)

Результати визначення маркерів відображають клінічну інформацію про функціональний стан відповідних органів, а також про наявність ушкодження тканин і ступінь їхнього ушкодження. При цьому результати тестів інтерпретують відповідно до **референтних величин** (*фізіологічно допустимої норми*). До основних груп біологічних маркерів плазми крові належать показники *вуглеводного обміну* (глюкоза, інсулін), *обміну ліпідів* (загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ і ЛПВЩ, ТГ), *азотвмі-*

сні сполуки (сечовина, креатинін, сечова кислота), важливі електроліти (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) та деякі ферменти (АлАТ, АсАТ, ЛФ, ЛДГ тощо).

Основна електролітна панель, або основна метаболічна панель (*Sequential multi-channel analysis with computer-7*, SMAC7; "Chem-7") біологічних маркерів має такі показники (табл. 10.2):

Таблиця 10.2

**Показники біомаркерів основної електролітної
панелі та їхні референтні величини**

Показники	Референтні значення
Натрій	136–144 ммоль/л
Калій	3,7–5,2 ммоль/л
Хлориди	96–106 ммоль/л
Діоксид вуглецю (CO_2) (точніше, HCO_3^- – бікарбонат, оскільки CO_2 в основному міститься у крові саме у вигляді бікарбонату)	23–29 ммоль/л
Сечовина	2,14–7,14 ммоль/л
Креатинін (показник швидкості клубочкової фільтрації)	70,72–106,08 мкмоль/л
Глюкоза	3,55–5,55 ммоль/л

Основна електролітна панель використовується переважно для виявлення побічних ефектів тих лікарських препаратів, дія яких пов'язана зі зростанням чи зниженням **рівнів натрію та калію у крові** (напр., при застосуванні деяких препаратів, що знижують артеріальний тиск, а також діуретиків). Калій також є найціннішим електролітом-маркером ушкодження функцій нирок. Комбінація зниженої фільтрації (підвищений креатинін крові) та зниженої секреції калію в кінцевих відділах дистальних звивистих каналців нирок при їхньому ушкодженні спричиняє зростання рівнів калію в крові (гіперкаліємію).

Отже, гіперкаліємія є найважливішим та найнебезпечнішим для життя ускладненням ушкоджень нирок. **Рівень CO_2 у крові** є маркером стану її кислотно-лужного балансу і відображає функції нирок і легень. Зокрема, накопичення CO_2 в організмі (*гіперкапінія*) є ознакою респіраторного ацидозу, тоді як нестача CO_2 (*гіпокапінія*) є маркером респіраторного алкалозу.

Рівні сечовини і креатиніну в крові зазвичай визначають разом для моніторингу функцій нирок. Їхнє зростання може бути тимчасовим (як наслідок зневоднення або побічних ефектів медичних препаратів) або хронічним (як наслідок ушкодження клубочків нирок із розвитком гіпо-

фільтрації). Оскільки креатинін, вільно фільтруючись у клубочках, на відміну від сечовини, у каналцях не реабсорбується, то він є більш точним маркером ушкодження клубочків нефронів і процесів фільтрації. Зменшення рівнів сечовини у плазмі крові зазвичай свідчить про ушкодження печінки – органа, що її утворює. Зниження рівнів у крові креатиніну може свідчити про порушення роботи м'язів, при цьому в сечі виявляється *креатинурія* (унаслідок порушення перетворення креатину та креатинфосфату на креатинін у м'язовій тканині; див. п. 3.1.3 і п. 7.3.6), але також може свідчити про порушення роботи печінки (адже печінка також є місцем синтезу креатину, у цьому випадку зниження рівнів креатиніну в крові не супроводжується креатинурією).

Підвищений вміст глюкози крові – *гіперглікемія* – є маркером цукрового діабету чи порушення толерантності до глюкози (див. підрозд. 5.3), тоді як зниження значення цього показника – *гіпоглікемія* – може бути ознакою глікогенозів чи передозування антидіабетичних ліків.

Всеосяжна метаболічна панель (Chem-14) має сім показників основної панелі обміну речовин, описаних вище, а також *сім додаткових показників* (табл. 10.3), і дає інформацію про функціональний стан печінки та нирок, обміну кальцію, електролітного обміну та метаболізму вуглеводів.

Таблиця 10.3

Показники біомаркерів основної електролітної панелі та їхні референтні величини

Показники	Референтні значення
Кальцій	2,13–2,55 ммоль/л
Загальний білок	60–83 г/л
Альбумін	34–54 г/л
Білірубін (загальний)	5,13–20,5 мкмоль/л
Лужна фосфатаза	20–130 Од/л
АсАТ	8–33 Од/л
АлАТ	4–36 Од/л

Рівні **кальцію** в крові регулюють гормони (ПТГ, кальцитонін, кальцитріол; див. п. 9.2.3), а також нирки. Цей показник не завжди можна використати для оцінки інтенсивності надходження кальцію або кількості загального кальцію, що міститься у кістках та в усьому організмі у цілому. Високі або знижені рівні кальцію можуть спричиняти сплутаність свідомості і порушення роботи м'язів. Вони зазвичай є результатом порушення гормональної регуляції, аліментарних змін, нестачі або над-

лишку вітаміну D, патологічних змін у роботі печінки і нирок – органів, у яких відбувається утворення активної форми вітаміну D. Також на рівні кальцію у крові можуть впливати деякі лікарські препарати.

Збільшення рівня **загального білка** – *гіперпротеїнемія* – може бути відносним (як результат зниження об'єму плазми крові через дегідратацію організму) та абсолютним. Останній варіант може спостерігатися при інфекційному або токсичному ураженні ретикулоендотеліальної системи, у клітинах якої синтезуються глобуліни (*помірна абсолютна гіперпротеїнемія* при хронічних запаленнях, поліартриті). *Стійка абсолютна гіперпротеїнемія* (до 120 г/л) зумовлена появою у крові патологічних білків і є ознакою мієломної хвороби або макроглобулінемії Вальденстрема. *Гіпопротеїнемія* може виникати при ушкодженнях печінки, через недостатнє надходження білків із їжею або їхню низьку харчову цінність, а також як наслідок гіперфільтрації у клубочках.

Альбумін є одним із найчисельніших білків крові, що синтезується печінкою. Низькі рівні альбуміну можуть свідчити про ушкодження печінки, недостатнє надходження білків із їжею або їхню низьку харчову цінність, а також про гіперфільтрацію в клубочках – підвищення проникності фільтраційного бар'єра для білків. Такі стани зазвичай супроводжуються розвитком набряків. Підвищення рівнів альбуміну може спостерігатися при дегідратації організму.

Амінотрансферази АлАТ і АсАТ – це внутрішньоклітинні ферменти, залучені до процесів трансамінування амінокислот аланіну й аспартату, відповідно (див. п. 7.2.2). Обидва ферменти наявні у цитозолі клітин печінки, проте АсАТ у більших концентраціях міститься в серцевому м'язі. Одночасне підвищення активностей цих ферментів зазвичай є маркером ушкодження клітин печінки із розвитком цитолітичних явищ. Підвищена активність аспартатамінотрансферази у сироватці крові за нормальних рівнів АлАТ є ознакою ушкодження клітин серцевого м'язу, тому сироваткові рівні АсАТ використовують у комплексній діагностиці інфаркту міокарда (див. підрозд. 10.7).

Загальний білірубін є показником, що включає *непрямий (некон'югований) білірубін* (75 % загального; 0,2–1,0 мг % або 3,4–17,1 мкмоль/л), який утворюється при руйнуванні гему, а також *прямий (кон'югований) білірубін* (25 % загального; 0,05–0,25 мг %, або 0,86–4,3 мкмоль/л), який утворюється у печінці з непрямого під дією ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази (див. п. 3.1.3). Причинами зростання рівнів загального білірубіну можуть бути *посилений гемоліз* (за рахунок непрямого), *порушення роботи гепатоцитів* (на рівні поглинання білірубіну гепатоцитами, спадкової або набутої нестачі ферменту кон'югації (за рахунок непрямого білірубіну) чи порушення виділення кон'югованого білірубіну із

гепатоциту у жовчний каналець (за рахунок прямого)), а також *порушення жовчовідтоку (холестатичні стани* – за рахунок прямого білірубину за наявності ахолічного калу).

Найбільша активність у крові властива печінковій, кістковій та плацентарній ізоформам **лужної фосфатази**. Підвищені рівні ЛФ можуть свідчити про *порушення відтоку жовчі* (найпоширенішою причиною є холестаза, у цьому випадку активність ЛФ зростає за рахунок печінкової ізоформи); *певні зміни у кістковій тканині* (напр., посилений ріст у дитячому віці, коли ЛФ-активність зростає за рахунок кісткової ізоформи) або *вагітність* (за рахунок плацентарної ізоформи).

Ліпідна (холестеринова) панель оцінює рівні холестерину, тригліцеридів, а також співвідношення різних форм ліпопротеїнів (атерогенних і антиатерогенних) у крові (табл. 10.4).

Таблиця 10.4

**Показники біомаркерів основної електролітної
ліпідної (холестеринової) панелі**

Загальний холестерин

ТГ

Холестерин ЛПВЩ ("антиатерогенні ліпопротеїни")

Холестерин ЛПНЩ ("атерогенні ліпопротеїни")

Холестерин ЛПДНЩ – обчислюється зі значень загального холестерину і холестерину ЛПВЩ та ЛПНЩ. Також належить до атерогенних

На основі показників загального холестерину та ЛПВЩ обчислюють **коефіцієнт атерогенності**, за яким оцінюють ризики розвитку атеросклерозу та інших серцево-судинних хвороб, у тому числі, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда. Високі рівні загального холестерину, а також ЛПНЩ, потребують лікування статинами (див. п. 6.3.4) і відповідних змін у дієті. Нормальні значення **загального холестерину** нижчі за 10,0–11,1 ммоль/л. Якщо значення показника не перевищують ці межі, то інші тести – холестерин ЛПНЩ, ЛПВЩ – можна не робити. Надлишок **ЛПНЩ** є ризик-фактором розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інсульту. Порогове значення становить 10,5 ммоль/л. Водночас рівні ЛПНЩ між 3,9 і 10,5 ммоль/л також вважаються зависокими, якщо у пацієнта наявний діабет і вік 40–75 років; у пацієнта наявний діабет і хвороби серця або у пацієнта наявні хвороби серця, інсульт в анамнезі, або проблеми із циркуляцією крові в нижніх кінцівках. Щодо **ЛПВЩ**, то навпаки, чим вище цей показник, тим менше ризик розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда. Бажані рівні становлять понад 2,2–3,3 ммоль/л. Зниження вмісту ЛПВЩ є неза-

лежним фактором ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, а зростання – антиризик-фактором. Якщо вміст холестерину ЛПВЩ менший за 0,9 ммоль/л, – це високий ризик розвитку серцево-судинних патологій. ЛПДНЩ містять багато ТГ і холестерину; їхні нормальні рівні перебувають у межах 0,1–1,7 ммоль/л.

Знаючи вищезазначені показники, за наведеною формулою обчислюють коефіцієнт атерогенності:

$$K = (\text{холестерин ЛПНЩ} + \text{холестерин ЛПДНЩ}) / \text{холестерин ЛПВЩ};$$

У клініці цей коефіцієнт розраховують простіше, на основі загального холестерину:

$$K = (\text{загальний холестерин} - \text{холестерин ЛПВЩ}) / \text{холестерин ЛПВЩ}.$$

Коефіцієнт атерогенності у здорових людей не перевищує 3 (у новонароджених не вище 1). Чим вище коефіцієнт атерогенності, тим більша небезпека розвитку ішемічної хвороби серця.

Розглянемо інші тести.

Тести на функціональний стан щитоподібної залози використовують для діагностики захворювань щитоподібної залози або ж для визначення препаратів для замісної терапії. Вони мають такі показники:

- ТТГ,
- Т₄,
- Т₃.

Підвищені рівні ТТГ можуть свідчити про низькі рівні гормонів Т₃ і Т₄ у крові (компенсаторне явище), або ж про пухлину гіпофіза. Визначення рівнів Т₄ дозволяє точніше встановити діагноз.

Тест на інсулін використовують для виявлення пухлини із інсулін-продукуючих клітин підшлункової залози – *інсуліноми*, а також для встановлення стану *гіперінсулінемії* – компенсаторного явища через зниження чутливості адипоцитів до інсуліну (інсулінової резистентності). При цьому в адипоцити довше проникає глюкоза із крові, унаслідок чого рівень глюкози в крові тривало зростає, що може спричинити розвиток цукрового діабету. Такі стани характерні, зокрема, для порушення толерантності до глюкози (див. підрозд. 5.3) та метаболічного синдрому (див. підрозд. 10.5).

Тестами на рівень вітаміну В₁₂ є безпосередньо вміст вітаміну В₁₂ у крові, а також рівень у ній метилмалонової кислоти, адже низькі рівні вітаміну В₁₂ асоціюються з підвищеним вмістом метилмалонової кислоти (див. п. 8.2.7).

Глікований гемоглобін (гемоглобін А1С) утворюється завдяки неферментативній реакції приєднання залишку глюкози до гемоглобіну. В умовах гіперглікемії вміст глікованого гемоглобіну зростає (вміст гемо-

глобіну А1С понад 6,5 % є ознакою цукрового діабету). Цей тест використовується для моніторингу рівнів глікемії у хворих на цукровий діабет, тоді як вміст глюкози в крові свідчить про рівень глікемії на певний момент часу, вміст гемоглобіну А1С свідчить про рівні глікемії протягом трьох останніх місяців.

Протромбіновий час (ПЧ) і міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) – два тести на швидкість зсідання крові, які важливі при встановленні стану процесів гемостазу (особливо за наявності кровотеч і тромбозів). Також вони використовуються як допоміжні тести при встановленні патологій печінки та для моніторингу гемостазу у людей, які для запобігання тромбозів приймають кроворозріджувачі на основі антифакторів вітаміну К – варфарину чи кумаролів.

Міжнародне нормалізоване співвідношення обчислюється за формулою, що базується на значеннях ПЧ у сироватці пацієнта та у стандартній сироватці з урахуванням коефіцієнта:

$$\text{МНС} = (\text{ПЧ пацієнта} / \text{ПЧ стандарт}) \times \text{МІЧ},$$

де ПЧ стандарт – протромбіновий час стандартної плазми, МІЧ – міжнародний індекс чутливості тромбопластину, вказаний виробником.

У нормі МНС = 0,8–1,2. У людей, що приймають варфарин, це співвідношення має бути у межах 2,0–3,0. Цей показник зростає при дефіциті вітаміну К, ушкодженнях печінки, спадкових дефіцитах факторів зсідання крові, а знижується при вживанні продуктів, багатих на вітамін К, при лікуванні барбітуратами та прийомі деяких гормонів.

Тест на натрійуретичний пептид мозку (*brain natriuretic peptide*, BNP) є показником функціонального стану серцевого м'язу (не мозку!). Значення BNP зростають, коли серце не здатне ефективно виштовхувати кров. Цей тест використовується при діагностиці нових ушкоджень серця або для встановлення погіршення вже існуючих серцевих патологій.

Тест на BNP може бути особливо корисним при діагностиці стану людини, яка скаржиться на задишку. Задишка може бути викликана різними проблемами, включаючи пневмонію, хронічну обструктивну хворобу легень, набряк легенів, стенокардію тощо. Низький рівень BNP означає, що на даний момент задишка навряд чи викликана серцевою недостатністю. Перевірка рівня BNP у динаміці також іноді використовується для моніторингу серцевої недостатності людини та реакції на лікування.

Феритин відображає запаси заліза в організмі і використовується при комплексній діагностиці анемії. Низькі рівні феритину свідчать про залізодефіцитну анемію. Важливо проводити цей тест перед призначенням замісної терапії залізовмісними препаратами для лікування анемії; рівні феритину можуть зростати при запаленнях.

Вміст **аміаку** в крові не має перевищувати 50 мкмоль/л. Надлишок вмісту аміаку – *гіперамоніємія* – спостерігається при порушенні синтезу сечовини внаслідок ушкодження печінки, спадкових ензимопатій циклу сечовини або недостатнього енергозабезпечення у клітинах печінки.

Гіпераміноацидемія – збільшення **рівня амінокислот у крові** може бути наслідком порушення функцій печінки (зниження процесів дез-, трансамінування та декарбоксилювання амінокислот) або ж виникати як результат посилення розпаду білків.

Залишковий (небілковий) азот крові (Rest-азот) (норма – 14–28 ммоль/л або 0,2–0,4 г/л) формують азот сечовини (близько 50 %), амінокислот, сечової кислоти, креатину, креатиніну, аміаку, а також (у менших кількостях) азот нуклеотидів, нуклеозидів, глутатіону, білірубіну, уробіліну, холіну, гістаміну тощо; див. п. 3.1.3). *Гіперазотемія* – підвищення вмісту залишкового азоту крові – буває *відносною* (пов'язаною з дегідратацією організму, при блювоті, діареї тощо) та *абсолютною*, яка буває продукційною та ретенційною. Причиною *продукційної гіперазотемії* є важкі захворювання печінки, за яких порушуються процеси проміжного обміну амінокислот та синтезу сечовини, і залишковий азот зростає за рахунок азоту амінокислот. При цьому відносний (або навіть абсолютний) вміст азоту сечовини зменшується. *Ретенційна гіперазотемія* пов'язана з порушенням процесів фільтрації у клубочках, коли залишковий азот зростає за рахунок зростання у крові вмісту сечовини. Вона може бути *нирковою*, зумовленою порушенням функцій клубочків (напр., при пієлонефритах) і *позанирковою*, при порушенні гемодинаміки нирок, що призводить до зниження клубочкової фільтрації (зокрема, при серцево-судинній декомпенсації або місцевому порушенні кровообігу в ниркових артеріях).

Поява або різке зростання вмісту **білків гострої фази** є першою ознакою бактеріальної, вірусної, паразитарної інфекції, фізичної чи хімічної травми, токсичної чи аутоімунної реакції, ішемічного некрозу, злоякісних пухлин. До них належать гаптоглобін, церулоплазмін, інгібітори протеїнази (α_1 -антитрипсин, α_1 -антихімотрипсин, α_2 -макроглобулін), СРБ, орозомукоїд, кріоглобулін, інтерферон (див. п. 3.1.1).

Порфірини – уропорфірин III, копропорфірин III, протопорфірин III (IX) з'являються у крові та сечі при *порфіріях*, патологічних станах, пов'язаних зі спадковою чи набутою недостатністю ферментів, що беруть участь у біосинтезі гему (див. п. 3.1.3). У здорової людини в нормі у крові виявляють лише копропорфірин – до 0,01 г/л.

Кетонові тіла є маркерами *цукрового діабету* і *голодування* та інших станів, за яких порушується нормальне засвоєння ацетил-КоА у циклі Кребса та (або) підсилюється ліполіз і β -окиснення жирних кислот з утворенням надлишку ацетил-КоА.

Маркери редокс-статусу використовують для оцінки інтенсивності перебігу окисних процесів в організмі та здатності організму протидія-

ти надмірному окисненню. Серед **маркерів окисного стресу** слід вказати такі сполуки:

1) продукти ПОЛ:

- гідропероксиди ліпідів,
- дієнові конюгати,
- ТБК-активні продукти (зокрема, МДА та гідроксиноненаль),
- шифові основи;

2) карбонільовані білки;

3) окиснений глутатіон.

Маркерами-антиоксидантами є:

1) відновлений глутатіон,

2) СОД,

3) каталаза,

4) глутатіонпероксидаза.

10.2. Біохімічні маркери в дослідженнях функціонального стану нирок

Функції нирок можуть порушуватися при численних хворобах. За деяких із них зміни стосуються всіх процесів у нирках, тоді як за інших відбувається селективне порушення процесів клубочкової фільтрації або ж певних функцій ниркових каналців. Більшість хвороб нирок супроводжується порушенням структури і функцій нефронів.

Причини функціональних розладів нирок можуть бути преренальними (напр., порушення кровотоку в нирках або зниження об'єму крові в судинах), **ренальними** (напр., некроз каналців нирок) або **постренальними** (зокрема, обструкція сечовивідного тракту). При цьому можуть виникати такі ознаки і симптоми ушкодження нирок:

- **уремія** (що проявляється нудотою, блювотою, летаргією через появу компонентів сечі, у тому числі, її токсичних складових, у плазмі крові);
- **порушення сечовиділення** (зміна частоти, ніктурія);
- **зміни об'єму сечі** (поліурія, олігоурія, анурія);
- **зміни складу сечі** (гематурія, протеїнурія, бактеріоурія, лейкоцитурія, ниркові камені);
- **біль;**
- **набряки** (через гіпоальбумінемію або затримку солей і води).

Тести на функціональний стан нирок необхідні для ідентифікації ниркової дисфункції, діагностики хвороб нирок, моніторингу прогресу



сування хвороби й ефективності лікування та оцінки потенційної нефротоксичності лікарських препаратів (напр., дігосину або хіміотерапії). До випадків, які потребують проведення тестів на функціональний стан нирок, належать:

- похилий вік,
- наявність хронічної хвороби нирок у родині,
- низька вага нирок,
- низька вага при народженні,
- цукровий діабет,
- гіпертензія,
- аутоімунні хвороби,
- системні інфекції,
- інфекції сечовивідного тракту,
- нефролітіаз,
- обструкція сечовивідного тракту,
- дія нефротоксичних речовин.

Перелік загальноновживаних біохімічних тестів для вивчення функціонального стану нирок наведено в табл. 10.5.

Таблиця 10.5

Біохімічні тести для вивчення функціонального стану нирок

Група тестів	Складові
Тести для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)	• сироваткові рівні креатиніну • кліренс креатиніну (або інших сполук – інуліну тощо) • сироваткові рівні сечовини, сечової кислоти, β_2-мікроглобуліну
Тест на функціональний стан ниркових каналців	• визначення осмотичного тиску крові • тест на протеїнурію • тест на глюкозурію • тест на аміноацидурію
Аналіз сечі	• візуальне дослідження • осмолярність • щільність • рН • наявність глюкози • наявність білка • осаді сечі

10.2.1. Сироватковий креатинін та кліренс креатиніну

Креатинін – кінцевий продукт метаболізму креатину; 98 % **креатину** міститься у м'язах, де він у вигляді **креатинфосфату** відіграє важливу роль в енергозабезпеченні функції м'язів (див. також п. 3.1.3). **Креатинфосфат** утворюється при фосфорилюванні креатину (фермент *креатинфосфокіназа*) і є джерелом термінової регенерації АТФ при м'язовому скороченні (рис. 10.1, див. кольорову вкладку). Близько 1-2 % креатину і креатинфосфату шляхом незворотної неферментативної дегідратації та дефосфорилювання щоденно перетворюються на креатинін.

Таким чином, креатинін плазми має ендогенне походження, на яке майже не впливає харчовий раціон людини (виняток становлять вегетаріанці). Сироваткові рівні креатиніну в людини майже не змінюються протягом дорослого життя. Ця сполука не метаболізується в організмі і видаляється з нього винятково через нирки, головним чином шляхом клубочкової фільтрації, не реабсорбуючись у ниркових канальцях.

Якщо фільтрація у нирках порушена, рівні креатиніну крові зростають (*креатинінемія*). Також це може бути ознакою порушення відтоку сечі внаслідок ниркових каменів. Водночас навіть фізіологічні рівні креатиніну не завжди свідчать про нормальне функціонування нирок, оскільки креатинін крові може не зростати доти, доки ШКФ не знизиться як мінімум на 50 %. Окрім того, сироваткові рівні креатиніну залежать від маси м'язової тканини (рис. 10.2).

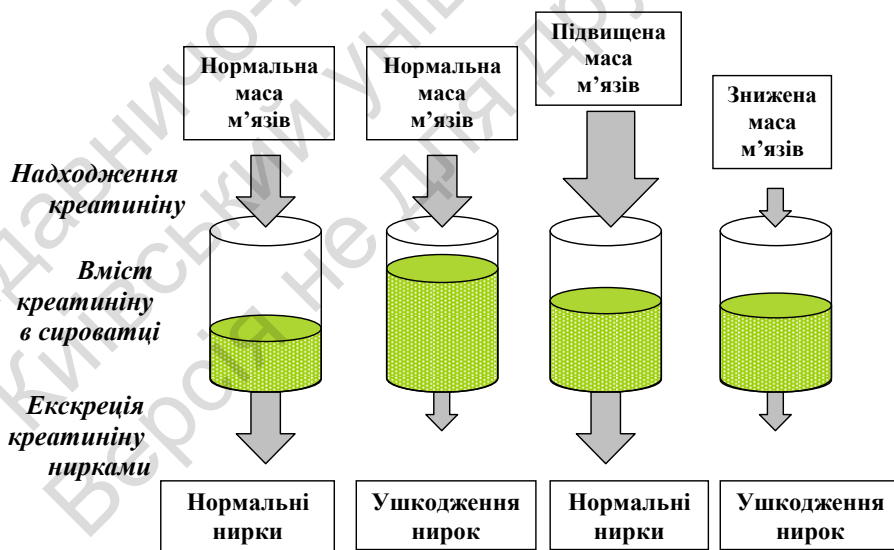


Рис. 10.2. Вплив маси м'язів на сироваткові рівні креатиніну

Гіперкреатинемія характерна для пацієнтів з прогресуючою м'язовою дистрофією – за міастенії, міозитів, унаслідок порушення перетворення креатину на креатинін. Таким чином, *вміст останнього в крові та сечі знижується, а рівні креатину навпаки, зростають*. Подібні зміни спостерігаються при зниженні маси тіла при голодуванні, при гіпертиреозі, діабеті тощо.

Тести ниркового кліренсу. **Кліренс речовини** – це швидкість очищення від неї плазми крові. *Рівень екскреції речовини* залежить від швидкості її фільтрації, рівнів її реабсорбції та секреції:

Фільтрація – реабсорбція + секреція = екскреція.

Кліренс речовини вимірюється об'ємом плазми крові (мл), що очищується від цієї речовини за 1 хв при проходженні її через нирки. Формула для розрахунку кліренсу має такий вигляд:

$$\text{Кліренс речовини} = (C_{\text{сеча}}/C_{\text{плазма}}) \times V,$$

де $C_{\text{сеча}}$ – концентрація речовини у добовій сечі (мг/мл); V – швидкість утворення сечі (мл/хв) = 125 мл/хв (близько 180 л первинної сечі за добу → близько 125 мл первинної сечі за 1 хв); $C_{\text{плазма}}$ – концентрація цієї речовини у плазмі крові, зібраної за добу (мг/мл).

Глюкоза повністю реабсорбується в ниркових каналцях, а отже, її кліренс дорівнює 0. Креатинін і рослинний полісахарид інулін зовсім не реабсорбуються, їхній кліренс становить 125 мл/хв. Якщо кліренс перевищує 125 мл/хв, ця речовина активно секретується клітинами ниркових каналців. Ураховуючи фізіологічні особливості різних людей, допустимими межами кліренсу креатиніну є 90–140 мл/хв (для чоловіків) та 80–125 мл/хв (жінки).

Тести ниркового кліренсу використовують для визначення ШКФ і виявлення ушкоджень клубочків, а також під час моніторингу прогресування виявлених хвороб нирок. У тестах ниркового кліренсу використовують речовини, які вільно фільтруються, але у подальшому не підлягають ні реабсорбції, ні секреції – інулін, манітол, креатинін, парааміногіпурова кислота. Після фільтрації 100 % цих речовин екскретується і, визначаючи рівні їх сполук у плазмі крові та в сечі, можна визначити рівень кліренсу.

Як було зазначено, кліренс креатиніну у дорослої людини в ідеалі становить 125 мл/хв; після 80-ти років значення кліренсу знижується повільно, але невпинно, приблизно до 70 мл/хв. У дітей швидкість клубочкової фільтрації, а отже, і кліренсу креатиніну, залежить від розмірів нирок. Тест кліренсу інуліну потребує інфузії інуліну в кровеносне русло, і тому незручний для повсякденного використання в клініці.

Сироваткові рівні креатиніну більш корисні для оцінки ШКФ, ніж кліренс креатиніну, оскільки сироватковий креатинін у дорослої людини

постійний протягом всього життя, і він більш точно визначається, адже для визначення кліренсу креатиніну використовують добову сечу, як наслідок, можуть виникнути помилки при збиранні добової сечі та визначенні її об'єму. Тому визначення кліренсу креатиніну використовується тільки в таких випадках:

- пацієнти з ранньою стадією (або слабо вираженою формою) хвороби нирок;
- під час пошуку потенційного донора нирки;
- при дослідженні потенційної нефротоксичності лікарських сполук.

Водночас діагностичну цінність креатиніну знижує його залежність від багатьох параметрів – маси м'язової тканини (рис. 10.2), дієти (у вегетаріанців рівень креатиніну нижчий), вживання деяких ліків. Для усунення цих недоліків існує *формула Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault formula)*, що дозволяє обчислити кліренс креатиніну з урахуванням сироваткового вмісту креатиніну, статі, віку та ваги тіла:

$$\text{ШКФ} = \frac{K \times (140 - \text{вік(роки)}) \times \text{маса тіла(кг)}}{\text{креатинін крові (мкмоль/л)}},$$

де K – константа, що залежить від статі (1,23 для чоловіків та 1,04 для жінок); вона використовується, оскільки у жінок маса м'язової тканини нижча. Ця формула має модифікації для застосування у дітей і хворих на ожиріння, а також корисна для оцінки ШКФ за низької маси тіла та за ожиріння.

10.2.2. Рівні сечовини

Сечовина утворюється у печінці як кінцевий продукт детоксикації аміаку, генерованого головним чином при дезамінуванні глютамінової кислоти (див. підрозд. 7.4). Референтні величини цього показника для дорослих становлять 2,5–6,6 ммоль/л. Як функціональний тест нирок показник рівнів сечовини поступається рівню креатиніну в сироватці, оскільки:

- дієта з високим вмістом білка підвищує формування сечовини;
- будь-який стан, що супроводжується збільшенням катаболізму білків (*синдром Кушинга, цукровий діабет, голодування, тиротоксикоз*), призводить до зростання утворення сечовини;
- значення показника може змінюватися за дегідратації організму середнього ступеня;
- реабсорбція білків крові внаслідок геморрагій у ШКТ також може змінювати цей показник;
- 50 % сечовини, профільтрованої у клубочках, або навіть більше, надалі реабсорбується у канальцях;
- на значення показника впливає лікування кортизолом чи його аналогами.

Підвищення рівнів сечовини у крові характерне для *уремії* (поява компонентів сечі в надлишку у крові) та *ретенційної азотемії* (зростання рівнів залишкового азоту за рахунок азоту сечовини). Причинами таких станів можуть бути преренальні (гіпоперфузія нирок із порушенням їхнього кровопостачання), ренальні (гострий тубулярний некроз) та постренальні (обструкція сечовідтоку) патології.

10.2.3. Сечова кислота

Сечова кислота – кінцевий продукт катаболізму пуринових нуклеотидів – аденозину і гуанозину (див. п. 3.1.3). Людина та інші примати екскретують сечову кислоту та її солі – *урати* – із сечею. Рівень екскреції сечової кислоти організмом здорової дорослої людини становить 0,6 г/добу, а нормальний її вміст у крові становить 0,24–0,5 ммоль/л (у чоловіків) та 0,16–0,4 ммоль/л (у жінок). Солі сечової кислоти, як і сама кислота, погано розчинні у воді і за надмірної концентрації мають здатність утворювати преципітати. Рівень уратів у крові залежить від надходження з їжею пуринів (їжа, багата на пурини – це кава, чай, дріжджі), інтенсивності біосинтезу сечової кислоти та її екскреції.

У нирках сечова кислота вільно фільтрується у клубочках, підлягає реабсорбції у початкових відділах проксимальних канальців нирок (98–100 % фільтрованої сечової кислоти), а у дистальних відділах проксимальних канальців секретується клітинами у просвіт канальця і надалі знову реабсорбується у дистальних канальцях.

При хронічному підвищенні рівня уратів у крові – *гіперурикемії* – розчин перенасичується, сечова кислота й урати кристалізуються у суглобах, хрящах, сечовивідних шляхах, можуть утворюватися камені в нирках. Причиною розвитку гіперурикемії можуть бути проблеми з екскрецією сечової кислоти нирками (саме тому цей показник використовують у клініці як маркер функціонального стану нирок), надпродукція ендогенних пуринів з одночасним посиленням їхнього катаболізму або ж вживання їжі, багатої на пурини (напр., ікри).

10.2.4. β_2 -мікроглобулін плазми

β_2 -мікроглобулін плазми – це невеликий пептид (М. м. 11,8 кДа), наявний на поверхні більшості клітин, і в низьких концентраціях у плазмі крові. Він повністю фільтрується клубочками, реабсорбується клітинами проксимальних канальців і в них метаболізується. Плазмові концентрації β_2 -мікроглобуліну є корисним маркером ШКФ у людей, що не перебувають на дієті та не мають відхилень у масі м'язів. Підвищений рі-

вень β_2 -мікроглобуліну також характерний для пухлинних і запальних розладів. Оскільки β_2 -мікроглобулін реабсорбується та метаболізується клітинами каналців, то оцінка екскреції β_2 -мікроглобуліну вважається чутливим методом дослідження тубулярної цілісності.

10.3. Біохімічні маркери в дослідженнях функціонального стану печінки

10.3.1. Ферменти крові

Для діагностики функціонального стану печінки використовують ряд ферментів, які прийнято розподіляти на три групи: екскреторні, секреторні та індикаторні.

Екскреторні (або холестатичні) ферменти утворюються клітинами печінки й надалі виділяються ними у жовч, а отже, їхня активність у крові зазвичай незначна, проте вона різко зростає в умовах порушення жовчосекреторної та жовчовидільної функцій печінки (за холестатичних станів; холестаз – це зниження або повне припинення секреції жовчі). Прикладами ферментів цієї групи є *лейцинамінопептидаза* (ЛАП), *лужна фосфатаза* та *γ -глутамілтранспептидаза* (= γ -глутамілтрансфераза).

Секреторні ферменти також утворюються клітинами печінки, але секретуються ними у кров, у якій і функціонують. Таким чином, за фізіологічної норми їхня активність у крові досить висока і знижується при деяких захворюваннях печінки. Насамперед до цієї групи належать *прокоагулянти* (зокрема, *фібриноген*, *протромбін*, *проакцелерин* і *проконвертин*, *антигемофілічні фактори*), тому одним із найцінніших прогностичних показників щодо функціонального стану печінки є визначення протромбінового часу (це проба на зсідання крові), а також вміст прокоагулянтів у плазмі крові. Іншими прикладами секреторних ферментів є *холінестераза печінки*, а також *церулоплазмін* – *мідна оксидаза*, що належить до групи білків гострої фази і здійснює транспорт міді для синтезу супероксиддисмутази і цитохромоксидази (див. також п. 3.1.1). Цей фермент є *феррооксидазою*, він окиснює Fe^{2+} до Fe^{3+} , завдяки чому іони заліза набувають здатності вбудовуватися у трансферин і в такий спосіб транспортуватися у тканини і відкладатися в них у складі іншого білка – ферритину. Також церулоплазмін регулює рівень біогенних амінів, у тому числі, катехоламінів, і стимулює фагоцитарну та бактеріцидну активність нейтрофілів і моноцитів.

Індикаторні ферменти синтезуються і працюють у цитозолі гепатоцитів. Відповідно, їхня активність у плазмі крові за нормальних умов незначна, а її збільшення є свідченням цитолітичних явищ у печінці,

тобто руйнування її клітин. Класичними представниками індикаторних ферментів є *трансамінази* (АлАТ і АсАТ), залучені до реакції проміжного обміну амінокислот, а точніше, у процеси переамінування амінокислот із кетокислотами (див. п. 7.2.2). У нормі співвідношення АсАТ до АлАТ (*коефіцієнт де Рітіса*) становить 1,3–1,4. При печінкових захворюваннях збільшується активність трансаміназ, особливо АлАТ (тобто коефіцієнт де Рітіса стає нижчим за норму), тоді як при захворюваннях серця більш виражено зростає АсАТ. Іншими прикладами ферментів такої групи є гліколітичні ензими – *фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза* і *фруктозо-1-фосфатальдолаза*, а також *лактатдегідрогеназа* (для печінки характерні ізоформи цього ферменту, що позначаються ЛДГ4 та ЛДГ5 (див. також п. 3.1.2). У нормі в сироватці крові співвідношення різних ізоформ лактатдегідрогенази становить: ЛДГ1 – 31 %; ЛДГ2 – 40 %; ЛДГ3 – 17 %; ЛДГ4 – 8 %; ЛДГ5 – 4 %.

Органоспецифічні ферменти для печінки – це ферменти, що містяться винятково в гепатоцитах, а отже, їхня поява у сироватці крові є ознакою ушкодження клітин саме цього органа. До них, зокрема, належать, сорбітолдегідрогеназа, глюкокіназа, аргіназа тощо.

10.3.2. Дослідження функціонального стану печінки за синдромним принципом

На основі патоморфологічного принципу розрізняють ряд синдромів, пов'язаних зі змінами активностей ряду ферментів:

- синдром цитолізу,
- синдром холестазу,
- синдром гепатоцелюлярної недостатності,
- мезенхімально-запальний синдром,
- синдром регенерації і пухлинного росту,
- синдром шунтування печінки.

Біологічні маркери, що відповідають кожному синдрому, наведено в табл. 10.6.

Таблиця 10.6

Біохімічні маркери плазми крові при дослідженні функціонального стану печінки

Синдром	Біологічні маркери
Синдром цитолізу	• АсАТ і АлАТ • ЛДГ • фруктозо-1-фосфатальдолаза • орнітилкарбамоїлтрансфераза • сорбітолдегідрогеназа • глутаматдегідрогеназа

Синдром	Біологічні маркери
Синдром холестазу	• ЛАП • гамма-глутамілтранспептидаза • ЛФ • також зростає вміст жовчних кислот, білірубіну (загального за рахунок кон'югованого), холестерину крові
Синдром гепатоцелюлярної недостатності	• зниження у сироватці крові активності холінестерази • тести на прокоагулянти (фібриноген, протромбінний індекс, проакцелерин і проконвертин, антигемфілічні фактори) – <i>маркер білоксинтезуючої функції</i> • вільний гепарин • дослідження вмісту альбумінів сироватки крові, α_1-антитрипсину, церулоплазміну – <i>маркер білоксинтезуючої функції</i> • антипіринова проба і проба Квіка–Пителя (<i>маркери детоксикаційної функції</i>) • кофеїнова проба • бромсульфалеїнова і вофавердинова проби
Мезенхімально-запальний синдром (синдром, пов'язаний з ушкодженням мезенхіми і стромі печінки (це її фіброзна оболонка + портальний тракт + внутрішньопечінкова сполучна тканина))	• γ-глобулін сироватки крові • осадові реакції (тимолова і сулемова проби) • імуноглобуліни A, G, M, D сироватки крові • вміст продуктів обміну сполучної тканини (гідроксипролін плазми крові та сечі, проколаген-III-пептид (=проколаген печінки))
Синдром регенерації і пухлинного росту	• онкомаркер альфа-фетопротейн (неспецифічний, див. підрозд. 10.8)
Синдром шунтування печінки	<i>речовини, які в нормі головним чином надходять із кишечника в систему ворітної вени і в печінку:</i> • аміак та його похідні • феноли • амінокислоти тирозин, фенілаланін, триптофан, метіонін • жирні кислоти з коротким ланцюгом. У патологічних умовах, при розвитку венозних колатералей, ці сполуки потрапляють у систему загального кровотоку, не надходячи до печінки, і стають показником викиду венозної портальної крові. Шунтування печінки таким чином спричиняє кишкову інтоксикацію

10.3.3. Дослідження стану детоксикаційної функції печінки

Однією з найважливіших функцій печінки є її участь у процесах детоксикації. При цьому в результаті певних хімічних модифікацій ендотоксини перетворюються на менш токсичні або взагалі нетоксичні сполуки, які більш водорозчинні, ніж вихідні, і тому гірше реабсорбуються в ниркових каналцях, а отже, легше виводяться з організму через нирки. Зрідка зустрічаються виняткові випадки, коли утворені водорозчинні речовини стають ще більш токсичними або набувають канцерогенних властивостей. Деякі сполуки-субстрати процесів детоксикації у печінці наведено в табл. 10.7.

Таблиця 10.7

Сполуки-субстрати біохімічної детоксикації у печінці

Чужорідні речовини (ксенобіотики)	Ендогенні токсини
• харчові добавки • ліки • пестициди • гербіциди • інсектициди • косметичні засоби • хімічні продукти побутового користування • промислові отрути	• білірубін • аміак • біологічно активні аміни • продукти гниття амінокислот у кишечнику (індол, фенол, скатол) • токсичні гідрофобні жовчні кислоти

Біохімічна детоксикація шкідливих речовин у печінці відбувається у дві фази: **фаза I (модифікація)** та **фаза II (кон'югація)**, причому детоксикація окремих сполук може потребувати обох фаз або лише однієї з них (рис. 10.3).

Дослідження стану мітосомальної системи гідроксильовання. Мітосомальна система гідроксильовання пов'язана із функціонуванням монооксигеназних систем гладенького ЕПР, які здійснюють модифікацію (окиснення) сполуки-субстрату, перетворюючи її на більш гідрофільну гідроксильовану похідну. При цьому реакції мітосомального гідроксильовання не завжди утворюють метаболіт, що може екскретуватися з організму, але обов'язково забезпечують сайт для можливості проходження II фази реакцій детоксикації – реакцій кон'югації.

Головним компонентом мітосомальної системи гідроксильовання є цитохром P450 – гемопротеїн, який незалежно відкрили в 1958 р. Д. Гарфінкель та М. Клінгенберг. На сьогодні в різних біологічних системах виявлено понад 300 ізоформ цитохрому P450, які різняться за своєю

субстратною специфічністю та особливостями первинної структури. Фізіологічне значення існування ізоформ цитохрому Р450: захист організму від численних низькомолекулярних ксенобіотиків, що потрапляють у нього. Систему цитохрому Р450 ще називають "*другою імунною системою*", яка є додатковою до основної системи імунного захисту (остання протидіє надходженню в організм чужорідних високомолекулярних сполук біологічного походження).

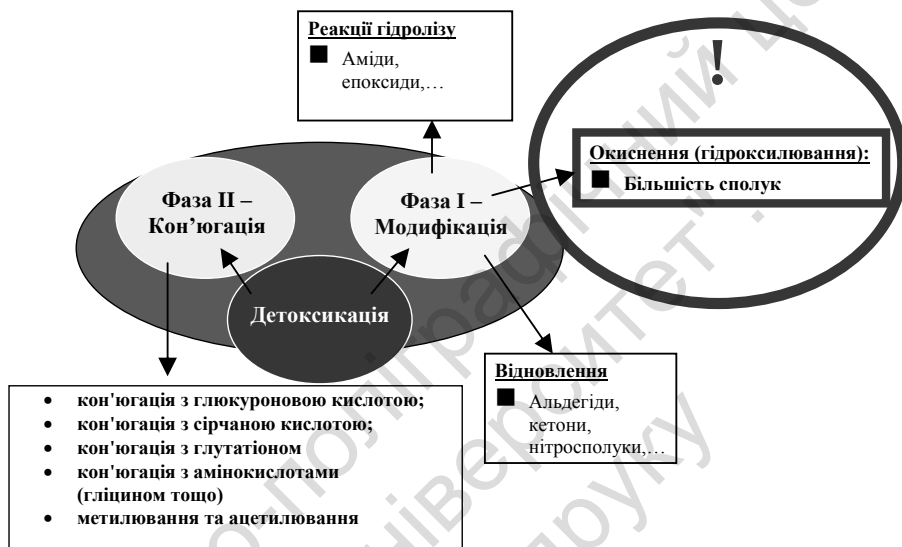


Рис. 10.3. Фази біохімічної детоксикації шкідливих речовин у печінці

Різні ізоформи цитохрому Р450 кодуються кількома підродинами генів, які у ссавців позначаються як *CYP* (від англ. *cytochrome* Р450). У геномі людини за синтез всіх ізоформ цитохромів Р450 відповідають понад 100 генів (*CYP1*, *CYP2*, *CYP3*,...). Клінічний інтерес мають ізоформи цитохромів Р450, причетні до біотрансформації численних лікарських препаратів, зокрема: *CYP1A2*, *CYP2C8-10*, *CYP2C-19*, *CYP2D6*, *CYP2E*, *CYP3A4*. Ці ферменти індукцйбельні, тобто індукторами синтезу відповідних білків виступають їхні субстрати.

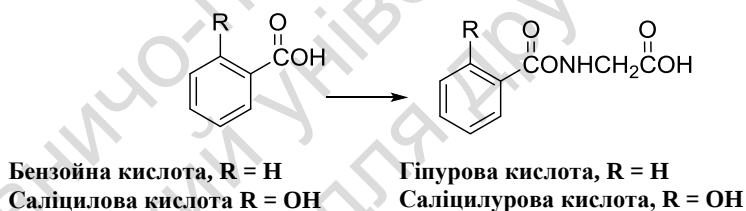
Для дослідження стану мікросомальної монооксигеназної системи використовується **антипірінова проба**, яка ґрунтується на визначенні у сечі вмісту метаболітів антипірину – 4-аміноантипірину та *n*-ацетил-4-аміноантипірину, які взаємодіють із фенолом і утворюють сполуки типу індофенолу. Посилення метаболізму антипірину свідчить про індукцію монооксигеназної системи, а гальмування – про її пригнічення.

Найважливіші реакції кон'югації, які застосовують для оцінки стану детоксикаційної функції печінки. Якщо введення полярної функціональної групи у вихідну молекулу недостатнє для полегшення її виведення з організму, модифікована у I фазі сполука вступає у II фазу – фазу кон'югації, яка здійснюється завдяки дії ферментам *трансферазам* і є енергозалежним процесом (один із субстратів вступає в реакцію у вигляді активної форми). Найпоширенішими реакціями кон'югації є такі:

- глюкуронідна;
- сульфатна;
- кон'югація з глутатіоном;
- кон'югація з амінокислотами (глутаміном, гліцином тощо);
- метилювання та ацетилювання.

У результаті реакцій кон'югації зазвичай утворюється ще більш гідрофільний і водорозчинний кон'югат; із печінки кон'югати виводяться шляхом екскреції в жовчні каналці або через нирки. Кон'югація шляхом метилювання й ацетилювання не підвищує водорозчинність субстратів, але служить для їх інактивації або зниження їхньої фармакологічної активності.

Для дослідження стану процесів кон'югації у печінці використовують один із двох нижченаведених тестів. При проведенні **проби Квіка–Пителя** після навантаження бензоатом натрію у сечі визначають вміст утвореної гіпурової кислоти:



Введений в організм бензоат натрію взаємодіє з ендogenous гліцином з утворенням гіпурової кислоти. При паренхіматозних ураженнях печінки цей показник знижується.

Іншим тестом є **визначення екскреції тваринного індикану** – сполуки, що утворюється в печінці на основі індолу. Індол є похідним L-триптофану і синтезується в товстому кишечнику під впливом ферментів мікроорганізмів у процесі гниття білків у кишечнику (див. підрозд. 7.1). Утворення тваринного індикану шляхом реакції сульфатної кон'югації відбувається за схемою:



10.4. Біохімічні маркери в дослідженнях функціонального стану підшлункової залози

10.4.1. Структурні та функціональні особливості підшлункової залози

Функціонально підшлункову залозу можна розділити на дві основні частини: екзокринну, що виділяє панкреатичний сік, та ендокринну, що секретує гормони (рис. 10.4, див. кольорову вкладку).

Екзокринна частина містить:

- **ацинарні клітини** (панкреатоцити, ациноцити), що секретують травні ферменти панкреатичного соку та розташовані у функціональних одиницях, які називаються ацинусами;
- **протокові клітини**, які спрямовують надходження цих ферментів у кишечник;
- **центроацинарні клітини**, що секретують бікарбонати, деякі іони і муцин.

Ендокринна частина виділяє гормони в кровообіг і відіграє головну роль у регуляції обміну глюкози. Клітини цієї частини – **інсулоцити** (від лат. *острівець*) розташовані на острівцях Лангерганса; це:

- **β -клітини** (продукують інсулін);
- **α -клітини** (продукують глюкагон);
- **δ -клітини** (утворюють соматостатин).

Найбільша кількість острівців розміщується у хвостовій частині залози. Загальна кількість їх коливається від 1 до 2 млн, але їхній об'єм не перевищує 3 % від об'єму всієї залози.

Структурно-функціональною одиницею екзокринної частини підшлункової залози є *панкреатичний ацинус*, який синтезує, зберігає та виділяє травні ферменти. До складу ацинусу входить секреторний відділ та вставна протока, якою починається вся протокова система залози (рис. 10.5). Ацинус нагадує мішечок розміром від 100 до 150 мкм. Між ацинусами розміщуються ретикулярні волокна, кровоносні капіляри, а також нервові волокна та ганглії вегетативної нервової системи. Ацинуси складаються із 8–12 великих екзокринних панкреатоцитів (ациноцитів), розміщених на базальній мембрані, і декількох дрібних центроацинарних клітин. Як впливає з їхньої назви, центроацинарні клітини розташовані в центрі ацинусів на кінці вставної протоки – на проксимальних кінчиках протокового дерева підшлункової залози, яке складається здебільшого із кубоїдального та стовпчастого епітелію (рис. 10.6, див. кольорову вкладку).

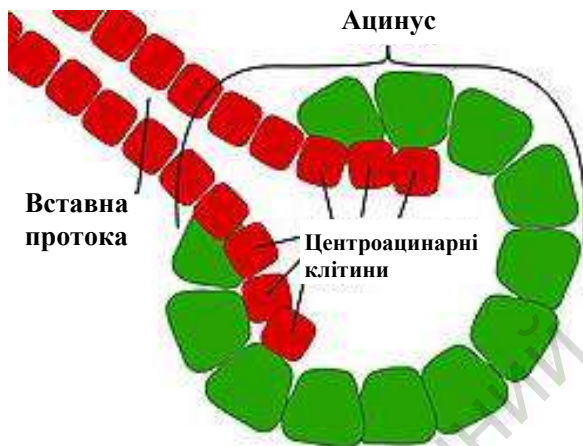


Рис. 10.5. Схематична структура панкреатичного ацинусу

Центрояцинарні клітини – веретеноподібні клітини в екзокринній частині підшлункової залози. Вони містяться у розширенні ацинарної протоки в кожному ацинусі підшлункової залози. Ці клітини виділяють водний розчин бікарбонату при стимуляції гормоном секретином, деякі іони та муцин, а також:

- експресують молекули аквапоринів, кальцієвих каналів і хлорний канал CFTR, відіграючи важливу роль у підтримці іонного складу рідини в просвіті протоки;
- експресують *карбоангідразу* – фермент, що каталізує реакцію:



Секреція бікарбонату служить для нейтралізації кислоти, що надходить у дванадцятипалу кишку зі шлунка, а також запобігає агрегації травних ферментів у просвіті підшлункової залози. Завдяки наявності аквапоринів центрояцинарні клітини регулюють вміст рідини, що міститься у просвіті протоки ацинусу. Мутації CFTR викликають спадкове захворювання – *кістозний фіброз (муковісцидоз)*. У 85 % хворих на муковісцидоз розвивається діабет, що, можливо, є наслідком закупорки протоки підшлункової залози, скупчення травних ферментів та генералізованого руйнування тканини підшлункової залози.

Панкреатичний сік – безкольорова прозора слабколужна рідина, що утворюється в загальній кількості 2,5 л/добу. *Неорганічні компоненти екзокринного секрету* містять воду, натрій, калій, хлориди та бікарбонат. Вода допомагає доставляти травні ферменти та іони у просвіт кишечника, а бікарбонати створюють у ньому слабколужне середовище. *Органіч-*

ні компоненти представлені травними ферментами, синтезованими ацинарними клітинами підшлункової залози – протеолітичними, амілолітичними, ліполітичними ферментами й ензимами з нуклеазною активністю. Деякі із цих ферментів утворюються у вигляді неактивного попередника й активуються у просвіті кишечника: фермент *ентерокіназа* спочатку активує трипсиноген з утворенням трипсину (шляхом відщеплення *N*-кінцевого гексапептиду), а активний трипсин надалі активує інші проферменти. Також ацинарні клітини підшлункової залози секретують *панкреатичний секреторний інгібітор трипсину* (*Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor*, PSTI), що інактивує аутокаталітично активований трипсин. Це запобігає розвитку панкреатиту.

Функції панкреатичних ферментів. **Амілаза** розщеплює харчовий крохмаль і глікоген, гідролізуючи α -1,4-глікозидні зв'язки з утворенням мальтози, ізомальтози та декстринів, які надалі підлягають дії інших ферментів у кишечнику (див. розд. 5). **Ліпази, що розщеплюють нейтральні жири** – *ТГ-ліпаза*, *ДГ-ліпаза*, *МГ-ліпаза* – поступово розщеплюють ТАГ з утворенням гліцеролу та жирних кислот (див. розд. 6). **Фосфоліпази** (у т. ч., *фосфоліпаза A2*) – розщеплюють гліцерофосфоліпіди з утворенням жирної кислоти і лізофосфоліпіду із подальшим розщепленням останнього до гліцеролу, фосфату та холіну, етаноламіну тощо. **Карбоксилестераза** розщеплює ефіри холестерину й ефіри жиророзчинних вітамінів. Активованими формами **протеаз** є ендопептидази (*трипсин*, *хімотрипсин* і *еластаза*) та екзопептидази (*карбоксипептидази*), що розщеплюють білки до суміші вільних амінокислот і невеликих пептидів.

10.4.2. Хронічний панкреатит як найпоширеніша патологія підшлункової залози

Багатофакторна класифікація хронічних панкреатитів M-ANNHEIM (за A. Schneider et al., 2007). Класифікація M-ANNHEIM базується на припущенні, що у більшості пацієнтів хронічний панкреатит (ХП) розвинувся в результаті комплексного впливу багатьох факторів ризику (адже недостатність підшлункової залози діагностують за наявності *клінічної тріади* – діабет, кальцифікація підшлункової залози, стеаторея) (табл. 10.8). Тому автори назвали її багатофакторною (**M** – **Multiple**) і згрупували потенційні фактори ризику за основними категоріями:

- зловживання алкоголем (**A** – **Alcohol**);
- вплив нікотину (**N** – **Nicotine**);
- харчові фактори (**N** – **Nutrition**);
- спадковість (**H** – **Heredity**);

- фактори, що впливають на діаметр панкреатичних протоків і виділення секрету підшлункової залози (**E – Efferent pancreatic duct factors**);
- імунологічні фактори (**I – Immunological factors**);
- різні інші та метаболічні фактори (**M – Miscellaneous and metabolic factors**).

Таблиця 10.8

Тлумачення критеріїв класифікації хронічних панкреатитів M-ANNHEIM

A	Вживання алкоголю : надмірне вживання (>80 г/добу); високі дози (20-80 г/добу); помірне вживання (<20 г/добу)
N	Вплив нікотину : серед тих, що палять, підраховується параметр пачко-років
N	Харчові (нутрісінні) фактори : особливості харчування (напр., вживання великої кількості жирів і білків); гіперліпідемія
H	Спадкові фактори : спадковий панкреатит; сімейний панкреатит; ідіопатичний панкреатит з ранніми проявами; ідіопатичний панкреатит з пізніми проявами; тропічний панкреатит (можливі мутації в генах (<i>PRSS1</i> , <i>CFTR</i> і <i>SPINK1</i>))
E	Фактори, що впливають на діаметр панкреатичних протоків та відтік секрету ПЗ (еферентні фактори): <i>pancreas divisum</i> ; кільцеподібна підшлункова залоза (ПЗ) та інші аномалії ПЗ; блокада протоків ПЗ (напр., пухлиною); посттравматичні рубцеві стенози протоків ПЗ; дисфункція сфінктера Одді
I	Імунологічні фактори : аутоімунні панкреатити, у т. ч., асоційовані із запальними захворюваннями кишечника та печінки
M	Різні рідкісні та метаболічні фактори : • гіперкальціємія і гіперпаратиреоз; • хронічна ниркова недостатність; • медикаментозний панкреатит; • токсичний панкреатит

Етапи хронічного панкреатиту. За ступенями важкості хронічний панкреатит може мати:

- **легкий перебіг**. Загострення рідкі (1-2 рази на рік), нетривалі, які швидко знімаються. Больовий синдром помірний. Поза загостренням самопочуття хворого поліпшується. Зменшення маси тіла немає. Функція підшлункової залози не порушена. Копрологічні аналізи в межах норми;
- **перебіг середнього ступеня тяжкості**. Загострення 3-4 рази на рік, що перебігають із типовим тривалим больовим синдромом, панкреатич-

ною гіперферментемією, помірним зниженням зовнішньої секреторної функції підшлункової залози і схудненням. Спостерігається стеаторея, креаторея, амілорея;

- **важкий перебіг.** Часті і тривалі загострення зі стійким больовим синдромом; панкреатогенні проноси; зниження маси тіла, аж до прогресуючого виснаження. Різке порушення зовнішньосекреторної функції.

Початковий етап хвороби триває в середньому 1–5 років (до 10 років). Найпоширенішим його проявом є біль різної інтенсивності та локалізації: у верхній частині правої половини живота при ураженні головки підшлункової залози, в епігастральній ділянці при ураженні її тіла, у лівому підребер'ї при ураженні хвоста підшлункової залози; біль оперізуючого характеру зустрічається зрідка. Диспепсичний синдром якщо і спостерігається, то має явно супутній характер і легко знімається лікуванням. **Розгорнута картина хвороби** виявляється зазвичай пізніше і продовжується в основному ще 5–10 років. Основними проявами є біль, ознаки зовнішньосекреторної недостатності, елементи внутрішньосекреторної недостатності (гіперглікемія, гіпоглікемія). Ознаки зовнішньосекреторної недостатності виходять на перше місце. **Ускладнений варіант перебігу хронічного панкреатиту** можливий у будь-якому періоді. Зниження активності патологічного процесу або розвиток ускладнень зазвичай виникає через 7–15 років від початку хвороби. У 2/3 хворих спостерігається стихання патологічного процесу за рахунок адаптації хворого до хронічного панкреатиту (алкогольна абстиненція, санація біліарної системи, дотримання дієти), а в 1/3 розвиваються ускладнення. Змінюється інтенсивність болю, або його іррадіація, динаміка під впливом лікування. Водночас більшість захворювань підшлункової залози залишаються клінічно безсимптомними, поки не буде знищено 90 % залози.

Симптоми зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Одним із головних проявів порушень зовнішньосекреторної функції печінки є **"панкреатичний пронос"** – кашцеподібний стул 2-3 рази на добу або "великий панкреатичний стул" великого об'єму (поліфекалія), сіруватого кольору, з неприємним запахом, з краплями жиру після змиву унітазу (**стеаторея**). Такі стани супроводжуються проявами гіповітамінозів (особливо жиророзчинних вітамінів), здуттям і урчанням у животі, втратою маси тіла з розвитком остеопорозу через надлишкове виведення Ca^{2+} та дефіцит вітаміну D, лієнтересю (наявність макроскопічно видимих залишків неперетравленої їжі у калі).

Панкреатогенні проноси та синдроми мальабсорбції і мальдігестії характерні для вираженого порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, коли її функціональна здатність становить близько 10 % від вихідної. Пронosi зумовлені порушенням виділення ферментів підшлунковою залозою і кишкового травлення. Ненормальний склад хі-

мусу подразнює кишечник і спричиняє пронос. Основними причинами стеатореї при цьому є:

- деструкція ацинарних клітин підшлункової залози; зменшення синтезу і секреції панкреатичної ліпази;
- обструкція протокової системи; порушення надходження панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку;
- зниження секреції бікарбонатів центроацинарними клітинами і зменшення рН вмісту дванадцятипалої кишки; денатурація за цих умов ліпази;
- преципітація жовчних кислот через зменшення рН у кишечнику.

Симптоми внутрішньосекреторної недостатності підшлункової залози. На початкових стадіях хронічного панкреатиту можуть спостерігатися явища **гіперінсулінізму** і, як наслідок, епізоди гіпоглікемії з характерною слабкістю, холодним потом, нервово-психічним збудженням, почуттям тремтіння в тілі та кінцівках. На більш пізніх стадіях хронічного панкреатиту розвиваються прояви **порушення толерантності до глюкози** або **панкреатогенного цукрового діабету**. Цукровий діабет діагностується на основі лабораторних даних, перебігає доброякісно, рідко супроводжується появою кетоацидозу та судинних порушень.

Функціональні тести на екзокринну функцію поділяють на зондові та беззондові, прямі та непрямі.

Зондові тести пов'язані з визначенням вмісту бікарбонатів і ферментів у дуоденальному вмісті, тоді як **беззондові тести** використовують оцінювання активностей панкреатичних ферментів у калі, у плазмі крові або сечі, а також визначення вмісту продуктів гідролізу субстратів у калі, біологічних рідинах та у повітрі, що видихається (т. зв. дихальні тести) (табл. 10.9).

Таблиця 10.9

Функціональні тести на екзокринну функцію підшлункової залози

Зондові	Прямі	З прямою стимуляцією ацинарних і протокових клітин	• секретин-панкреозиміновий – "золотий стандарт" • секретин-церуліновий • еуфілін-кальцієвий
	Непрямі	Опосередкована стимуляція вироблення секретину та панкреозиміну	• тест Лунда • солянокисломасляний
Беззондові	Прямі	Панкреатичні ферменти в калі, у сечі та крові	• еластаза-1, • хімотрипсин у калі • амілаза, ліпаза, трипсин сироватки крові

Беззондові	Непрямі	Визначення вмісту продуктів гідролізу субстратів	• у калі (копроскопія, вміст жиру в добовому калі, норма – ≤ 5 г/добу) • у сечі (ПАБК-тест, панкреолауриловий тест, тест Шилінга) • у повітрі, що видихається (дихальний тест) – тригліцеридний, протеїновий, амілазний тести тощо

10.4.2.1. Зондові інвазивні тести

Для їхнього проведення потрібний зонд, який аспірує секрет підшлункової залози із дванадцятипалої кишки біля ампули Ватера (*Ampulla of Vater*) – гепатопанкреатичної протоки, яка утворюється об'єднанням підшлункової протоки та загальної жовчної протоки і розташована біля головного дуоденального сосочка (рис. 10.7, див. кольорову вкладку).

Перед зондуванням використовуються стимулятори – секретин, холецистокінін; період збору варіюється від 45 до 125 хв. Безпосередня оцінка панкреатичної рідини може включати вимірювання загального об'єму, концентрації HCO_3^- та панкреатичних ферментів.

Секретин-панкреозиміновий тест: за введення *секретину* при збереженні зовнішньосекреторної функції підшлункової залози збільшується об'єм секрету, вміст бікарбонатів, тоді як у відповідь на введення *панкреозиміну* збільшується вміст ферментів. При вираженій зовнішньосекреторній недостатності патологічні зміни тесту спостерігаються у 85–90 % випадках.

Еуфілін-кальцієвий тест – після введення хворому гастродуоденального зонда і збору 15-хвилинної базальної порції дуоденального вмісту, йому внутрішньовенно повільно вводять послідовно 10 мл 10 % розчину глюконату кальцію і 10 мл 2,4 % розчину еуфіліну на 10 мл фізіологічного розчину. Далі збирають ще чотири 15-хвилинні порції дуоденального вмісту. У всіх порціях визначають об'єм, концентрацію бікарбонатів, а також активності ліпази, трипсину, амілази. З урахуванням об'єму отриманого дуоденального вмісту обчислюють дебіт бікарбонатів у базальній порції та їхній дебіт через 1 год після введення стимуляторів, визначають тип панкреатичної секреції.

Тест Лунда – хворому натще вводять одноканальний дуоденальний зонд, після чого через нього вводять стандартний сніданок (суміш з 18 г оливкової олії, 15 г сухого молока, 40 г глюкози, 15 мл полуничного си-

ропу, 30 мл теплої води). Збирають чотири 30-хвилинні порції дуоденального вмісту, визначають у них дебіт ферментів. Тест Лунда інформативний при важкій екзокринній недостатності підшлункової залози.

Типи панкреатичної секреції (табл. 10.10) визначають під час дослідження дуоденального вмісту за допомогою зондових тестів.

Таблиця 10.10

Типи панкреатичної секреції

Гіперсекреторний тип	Гіпосекреторний тип	Обтураційний тип	Дуктулярний тип
висока концентрація ферментів + нормальний або підвищений об'єм секрету і бікарбонатів (початкові стадії захворювання)	знижена активність ферментів + нормальний або зменшений об'єм секрету і бікарбонатів (характерний для дифузних фіброзно-склеротичних процесів у підшлунковій залозі)	зниження ферментів + підвищення їх вмісту у крові ("ухилення ферментів у кров") + зменшений об'єм секрету і бікарбонатів	підвищена продукція бікарбонатів + зменшений об'єм секрету і ферментів. Цей тип спостерігається за наявності запального процесу в протоках підшлункової залози при порушенні реабсорбції гідрокарбонатів

10.4.2.2. Беззондові тести

Плюси та недоліки зондових тестів. Зондові тести високоінформативні, оскільки дозволяють точно судити про кількість ферментів (амілази, ліпази, трипсину і хімотрипсину), що виробляються залозою. Водночас наявність домішок в аспірованому дуоденальному вмісті у вигляді жовчі, шлункового соку, харчового подразника спотворюють результати дослідження. Головними недоліками секретин-панкреозимінового тесту та тесту Лунда є трудомісткість, пов'язана з канюляцією панкреатичної протоки та встановленням у дванадцятипалу кишку спеціального зонда; інвазивність; тривалість процедури (1,5–2,0 год); погана переносимість. При секретин-панкреозиміновому тесті існує можливість виникнення побічних реакцій, пов'язаних із внутрішньовенним введенням препаратів. До того ж, секретин-панкреозиміновий тест має низьку доступність в Україні через високу вартість секретину та панкреозиму. Тому як альтернативу використовують декілька непрямих методів визначення функціонального стану підшлункової залози, які передбачають визначення активностей панкреатичних ферментів у калі, у сечі та крові,

або ж визначення в них, а також у повітрі, що видихається, вмісту продуктів гідролізу субстратів.

"Золотим стандартом" неінвазивної діагностики хронічного панкреатиту та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози легкого, середнього і важкого ступенів є **визначення фекальної еластази-1** – протеолітичного ферменту, що секретується ацинарними клітинами підшлункової залози. Еластаза-1 не руйнується у ШКТ, тому її вміст і активність у калі відображають екзокринну функцію підшлункової залози. При її вмісті 150–200 мкг/г недостатність вважається легкою, 100–150 мкг/г – середньої важкості, < 100 мкг/г – важкою. При вмісті еластази-1 > 200 мкг/г екзокринну функцію підшлункової залози вважають незміненою (збереженою). Чутливість тесту при середньоважкій і важкій зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози становить 88–95 %.

Копроцитограма може встановити наявність неперетравленої клітковини, підвищення вмісту нейтрального жиру та жирних кислот. При панкреатогенних порушеннях травлення найбільше страждає перетравлення жирів (оскільки воно відбувається виключно за рахунок панкреатичної ліпази), тому при копрологічному дослідженні виявляється насамперед *стеаторея* (підвищення вмісту жиру в калі – понад 15 г/добу), рідше *креаторея* (підвищення вмісту м'язових волокон) та *амілорея* (поєднання крохмальних зерен).

Дослідження крові та сечі передбачають **визначення активностей панкреатичних ферментів у крові** (амілаза, ліпаза, трипсин) і **сечі** (амілаза, ліпаза). При цьому нормальні активності ферментів у крові та сечі не виключають загострення хронічного панкреатиту. У цьому випадку для діагностики використовують **провокаційні тести**, що проводяться із застосуванням лікарських препаратів-стимуляторів підшлункової залози: секретину, панкреозиміну, прозерину, глюкози (напр., **прозериновий тест** передбачає визначення активності амілази в сечі після стимуляції діяльності підшлункової залози прозерином).

Амілазна активність крові та сечі. Нормальна активність амілази у крові становить 50–120 Од/л. Визначення активності амілази у крові корисне для ранньої діагностики **гострого панкреатиту** (чутливість 75 %). Показник починає зростати протягом декількох годин після початку хвороби, ще до появи клінічних симптомів, досягаючи піку в межах 24 год, і повертається до норми за 3–5 днів з одночасним зростанням кліренсу амілази. У здорових людей **кліренс амілази** (що обчислюється за формулою: амілаза сечі/амілаза крові x 100 %) становить 1,0–3,1 %, а за гострого панкреатиту – 4,0–12 %. Підвищений кліренс амілази відображає підвищення активності амілази в сечі. **Активність амілази в сечі** є більш чутливим показником, ніж амілаза сироватки крові. Визначення ниркового кліренсу амілази дозво-

ляє виявити незначне або періодичне підвищення активності цього ферменту в сироватці крові.

Ліпазна активність крові. Нормальне значення активності ліпази крові становить 50–175 Од/л. При *гострому панкреатиті* активність ліпази сироватки крові швидко зростає і в 2–5 разів перевищує нормальні величини, причому триває таке зростання 7–14 днів, тому оцінка ліпазної активності крові має перевагу над оцінкою амілазної активності. Низькі рівні ліпази крові вказують на *деструкцію підшлункової залози* (зазвичай при цукровому діабеті) і супроводжуються зростанням в крові рівнів холестерину та тригліцеридів, гіпертензією, ожирінням і варікозним розширенням вен.

ПАБК-тест полягає в тому, що хворий приймає перорально розчин N-бензоїл-L-тирозил-*p*-параамінобензойної кислоти (N-БТ-ПАБК). ПАБК під впливом хімотрипсину в кишечнику від'єднується від N-БТ-ПАБК, абсорбується, кон'югує в печінці та виділяється із сечею. Надалі вимірюють екскрецію ПАБК із сечею – за 8 год у здорової людини виділяється не менше 50 % утвореної ПАБК. При панкреатичній недостатності цей показник зменшується. При важкому хронічному панкреатиті чутливість тесту становить близько 80 %, але його надійність значно знижується за відсутності прогресування хвороби і стеатореї.

Дихальні тести – ^{13}C -амілазний дихальний тест, ^{13}C -сумарний тригліцеридний тест, ^{13}C білковий дихальний тест, усім їм властива висока чутливість і специфічність.

^{13}C -тригліцеридний дихальний тест. Хворому натщесерце дають тестовий сніданок – 100 г білого хліба і вершкове масло (0,25 г на 1 кг маси тіла), у яке додають ^{13}C -тригліцериди (містять жирні кислоти, мічені нерадіоактивним ізотопом вуглецю ^{13}C) з розрахунку 4 мг на 1 кг маси тіла (рис. 10.8, див. кольорову вкладку).

За наявності нормальної активності панкреатичної ліпази C^{13} -тригліцериди будуть розщеплюватися у просвіті кишечника, а утворені **жирні кислоти, мічені ^{13}C** , надалі будуть абсорбуватися та метаболізуватися у печінці з утворенням **міченого CO_2 – $^{13}\text{CO}_2$** , що буде видихатися через легені. Дихальні проби беруть до сніданку і через кожні 30 хв протягом 6 год, а отже, усього отримують 13 дихальних проб. Кількість виділеного ^{13}C при цьому залежить від активності панкреатичної ліпази. За екзокринної недостатності кількість ліпази, що виробляється, зменшується або вона взагалі відсутня, унаслідок чого тригліцериди розщеплюються менш інтенсивно і менше виділяється $^{13}\text{CO}_2$. Залежно від концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь екзокринної недостатності підшлункової залози. Зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у дихальних пробах і після

210 хв тесту, а також зниження її сумарної концентрації, дозволяє зробити висновок про *дефіцит панкреатичної ліпази*.

¹³C - крохмальний дихальний тест. Мічений ¹³C крохмаль у просвіті дванадцятипалої кишки під дією панкреатичної амілази гідролізується, у результаті чого утворюється мічена ¹³C-глюкоза. Її окиснення у печінці завершується утворенням міченого ¹³CO₂, який елімінується через легені під час видиху. Тест дозволяє судити про *рівень продукції амілази*.

Тест із ¹³C-міченим яєчним білком. До і після прийому тестового сніданку, що складається із 22 г **яєчного білка, міченого ¹³C**, беруть дихальні проби та аналізують їх на концентрацію ¹³CO₂ (проби беруть через кожні 30 хв протягом 6 год, усього 13 дихальних проб). Кількість виділеного ¹³C залежить від *активності трипсину* – протеолітичного ферменту підшлункової залози.

10.5. Біологічні маркери метаболічного синдрому

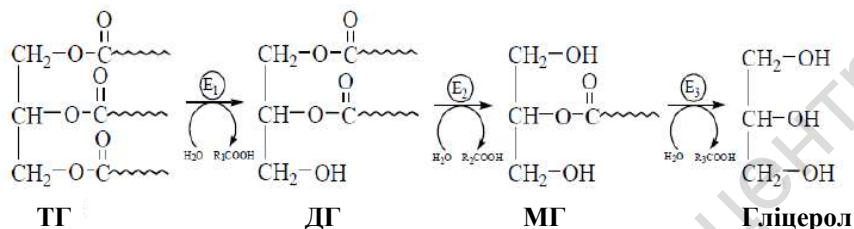
10.5.1. Жирова тканина як депо нейтрального жиру

Основне місце локалізації резервних тригліцеридів (ТГ, нейтральних жирів, або триацилгліцеролів) в організмі людини – **адипоцити** жирової тканини (*ліпоцити*), значна частина цитоплазми яких зайнята гігантською сферичною ліпідною краплиною. У значно меншій кількості ТГ наявні в клітинах інших органів, зокрема, у гепатоцитах печінки, де вони перебувають у вигляді жирових краплин у цитоплазмі.

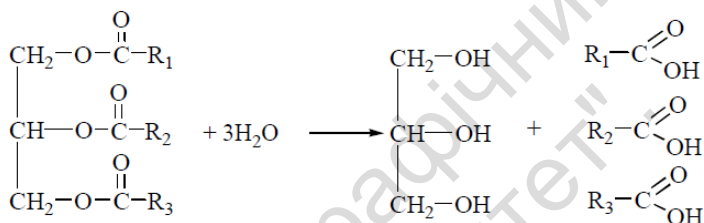
Жирова тканина, до 65 % маси якої припадає на нейтральні жири, є високоспеціалізованою тканиною, що акумулює значні кількості метаболічного палива. Маса жирової тканини у дорослої людини середньої ваги дорівнює в середньому 10 кг. Жирова тканина також є важливим ендокринним органом, що продукує гормоноподібні сполуки, які регулюють метаболізм – *адипокіни*, такі як *адипонектин*, *лептин*, *резистин* тощо. Першим відкритим у 1994 р адипокіном був лептин.

Ферментативний гідроліз тригліцеридів (**ліполіз**) в адипоцитах та інших клітинах, де накопичуються жири, є *резервним джерелом енергії*. Процес розщеплення ТГ із вивільненням жирних кислот, які надходять у кров, отримав назву **мобілізації жирних кислот із жирової тканини**. Внутрішньоклітинний ліполіз ТГ здійснюється в декілька етапів, продуктами яких є дигліцериди (ДГ), моногліцериди (МГ), гліцерол та вільні

жирні кислоти. Ліполіз каталізується триацилгліцерол-, діацилгліцерол- та моноацилгліцеролліпазами (E1, E2 та E3, відповідно):



Сумарне рівняння ліполізу:



Вільні жирні кислоти у подальшому підлягають окисненню в клітинах печінки, міокарда, скелетної та гладенької мускулатури. У плазмі крові гідрофобні жирні кислоти транспортуються у зв'язаній з альбуміном формі.

Триацилгліцеролліпаза (ТГ-ліпаза) є регуляторним ферментом, його активність регулюється адреналіном, глюкагоном, інсуліном.

Катехоламіни адреналін та норадреналін взаємодіють з адренергічними рецепторами мембран адипоцитів та активують ТГ-ліпазу і ліполіз при фізіологічних (фізичне напруження, дія холоду) та психологічних (страх, тривога) стресах, які супроводжуються вивільненням із мозкового шару надниркових залоз адреналіну, а також стимуляцією симпатичної нервової системи та вивільненням у синапсах нейронів норадреналіну.

Глюкагон стимулює ліполіз за механізмом, подібним до дії катехоламінів. Дія глюкагону проявляється в умовах зниження концентрації глюкози в крові через зменшення її надходження із кишечника або посиленого використання в тканинах. У цілому метаболічні ефекти катехоламінів та глюкагону приводять до швидкої стимуляції гліколізу в печінці і м'язах та ліполізу в жировій тканині, що забезпечує підвищені енергетичні потреби організму за умов стресу або голодування.

Інсулін гальмує ліполіз та мобілізацію жирних кислот, а також спричиняє посилене поглинання глюкози адипоцитами, результатом чого є активація у жировій тканині гліколізу і накопичення гліколітичних метаболітів – діоксиацетонфосфату та гліцеральдегід-3-фосфату. Ці

метаболіти є попередниками гліцерол-3-фосфату, сполуки, що використовується при біосинтезі тригліцеридів. Тому стимульоване інсуліном підвищене надходження в адипоцити глюкози перемикає метаболізм жирних кислот на використання їх у реакціях біосинтезу нейтральних жирів і зменшує їхню мобілізацію. *При голодуванні та цукровому діабеті* вміст інсуліну в крові знижений, що послаблює інсулінозалежне пригнічення ліполізу і сприяє мобілізації жирних кислот із адипоцитів.

10.5.2. Адипокіни, прозапальні цитокіни та вазоактивні пептиди у розвитку метаболічного синдрому

Жирова тканина є місцем синтезу деяких сполук, які за фізіологічних умов є важливими регуляторами функціонального стану організму. Водночас при ожирінні, коли маса жирової тканини збільшується, ці сполуки, утворюючись у надлишкових кількостях, спричиняють ушкодження нирок, печінки, мозку, серцево-судинної системи тощо (рис. 10.9).

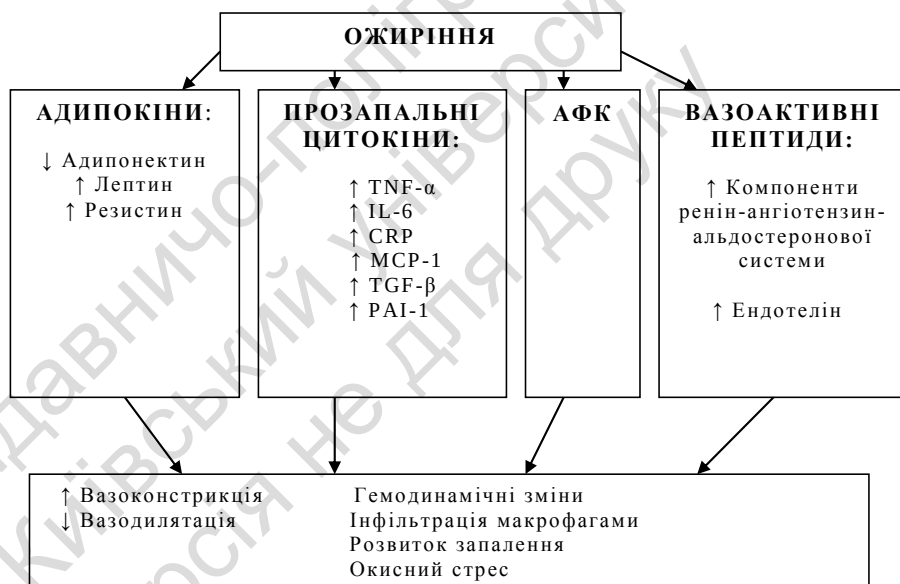


Рис. 10.9. Біологічно активні речовини, що продукуються жировою тканиною

А д и п о к і н и – це біологічно активні сполуки, що продукуються жировою тканиною.

Лептин продукується жировою тканиною і, сполучаючись зі своїм рецептором у гіпоталамусі сигналізує мозку про запаси жирової тканини, унаслідок чого знижується апетит. У хворих з ожирінням розвивається резистентність до лептину, наслідком чого стає його гіперпродукція. У надмірних кількостях сприяє підвищенню синтезу вазоконстрикторів ендотеліну 1 та ангіотензину II, інгібує NO-синтазу і, як наслідок, інгібує ендотелій-залежну вазодилатацію, стимулює утворення активних форм кисню в нирках. Також лептин сприяє інсуліновій резистентності.

Адипонектин сприяє чутливості клітин до інсуліну (запобігає інсулінорезистентності), пригнічуючи прозапальні ефекти TNF- α та знижуючи адгезію моноцитів і макрофаг-індуковану продукцію цитокінів, виявляє антизапальні ефекти. Рівень адипонектину в сироватці крові за ожиріння знижується.

Резистин – поліпептид, що залучається до регуляції експресії генів прозапальних цитокінів – IL-6 і TNF- α – і підвищує їхню експресію в макрофагах. Резистин подібно до лептину сприяє інсуліновій резистентності.

Жирова тканина є місцем синтезу прозапальних цитокінів, головними з яких є **TNF- α** і **IL-6**, які секретуються макрофагами, що інфільтрують жирову тканину. Надходячи у периферійні органи (печінку, нирки тощо), вони стимулюють у них синтез активних форм кисню і залучаються до розвитку окисного стресу. Утворені АФК, модулюючи сигнальні каскади клітини, активують редоксчутливі транскрипційні фактори, які стимулюють експресію прозапальних цитокінів, молекул адгезії і ростових факторів, включаючи TNF- α , IL-4, IL-6, TGF- β 1 тощо. Утворені цитокіни надалі підвищують рівні окисного стресу, створюючи коло, яке залучається до прогресії ушкодження органів за ожиріння. Також жирова тканина продукує ряд **ростових факторів**, у тому числі, і трансформуючий фактор росту- β 1 (**TGF- β 1**).

Також у жировій тканині утворюються такі вазоконстриктори, як **ангіотензин II**, **ангіотензиноген** і **ренін**, що є компонентами *RAAS – ренін-ангіотензин-альдостеронової системи*. Вони, надходячи у периферійні тканини, спричиняють або посилюють їхнє ушкодження завдяки змінам гемодинаміки та іншими, негемодинамічними шляхами, зокрема, викликаючи розвиток окисного стресу, запалення і проліферацію клітин.

Ще однією сполукою, що секретується жировою тканиною, є **інгібітор активатора плазміногена** (*plasminogen activator inhibitor-1*, **PAI-1**), який бере участь не лише в регуляції фібринолізу, але й, надходячи до периферійних тканин, залучається до розвитку фіброзу внаслідок його інгібуючих впливів на деградацію компонентів матриксу. Саме утворення вищерозглянутих сполук у надлишкових кількостях стає однією із причин ушкоджувального впливу ожиріння та метаболічного синдрому на організм людини (рис. 10.10, див. кольорову вкладку).

10.5.3. Класифікація жирової тканини за функціями: біла та бура жирова тканини

Біла жирова тканина є формою запасання енергії. У здорових людей (без ожиріння) її вміст становить близько 20 % маси тіла у чоловіків і 25 % у жінок. Клітини білої жирової тканини містять одну велику жирову краплину, мають рецептори до інсуліну, статевих гормонів, норадреналіну, адреналіну, глюкагону та глюкокортикоїдів.

Бура жирова тканина особливо виражена у новонароджених і залучена до терморегуляції. У дорослих вона також є, але її роль незначна. Клітини бурої жирової тканини містять численні невеликі жирові клітини та набагато більшу кількість мітохондрій, які надають тканині бурого кольору. Також вона містить більше кровоносних капілярів, ніж біла жирова тканина, які доставляють клітинам кисень, поживні речовини та розподіляють генероване тепло по всьому тілу.

У людини жирова тканина може розміщуватися:

- під шкірою (**підшкірний жир**);
- серед внутрішніх органів (**вісцеральний, або абдомінальний, жир**);
- у кістковому мозку (**жовтий кістковий мозок**);
- у м'язах (**жир м'язової системи**);
- у молочній залозі.

Вісцеральний (абдомінальний) жир розташований у черевній порожнині між органами (шлунком, печінкою, кишечником, нирками тощо). Надлишок вісцерального жиру відомий як **центральне ожиріння ("жир живота")**, за якого живіт надмірно збільшується. Для оцінювання об'єму вісцерального жиру використовують нові показники, зокрема **Body Volume Index (BVI)**. Надлишок вісцерального жиру може супроводжуватися діабетом другого типу, інсулінорезистентністю, запальними та деякими серцево-судинними захворюваннями. Захворювання, пов'язані з ожирінням, зазвичай об'єднують під назвою **метаболічний синдром**.

Підшкірний жир виявлений у гіподермі – ділянці, що розташована одразу під шкірою. Його кількість не пов'язана з переліком хвороб, що асоціюються з ожирінням (серцевими хворобами, раком, інсультом) і може мати навіть захисні функції. Тоді як маса вісцерального жиру корелює з розвитком інсулінорезистентності, кількість загального або підшкірного жиру не корелює. Адипоцити вісцерального жиру ліполітично активніші, ніж клітини підшкірного жиру (дуже чутливі до ліполітичної дії катехоламінів і мають низьку чутливість до антиліполітичної дії інсуліну), а отже, ці клітини є контрибутами підвищення плазматичних рівнів вільних жирних кислот. Оскільки підшкірна жирова тканина менш функціонально активна, ніж вісцеральна, то вона більш придатна для запасан-

ня енергії на короткі чи тривалі терміни. Тому це депо важливе для акумуляції ТГ у період надлишкового поглинання енергії та постачання вільних жирних кислот для окиснення в період голодування чи фізичного напруження.

10.5.4. Типи ожиріння

Ожиріння – це стан, що може бути визначений як аномальний ріст жирової тканини, при якому індекс маси тіла перевищує $24,5\text{--}30,0\text{ кг/м}^2$. Існують два різновиди ожиріння – це **яблукоподібне** (синоніми: андроїдне, абдомінальне, вісцеральне, верхньої частини тіла) та **грушоподібне** (синоніми: гіноїдне, нижньої частини тіла, глутеофеморальне) (рис. 10.11).

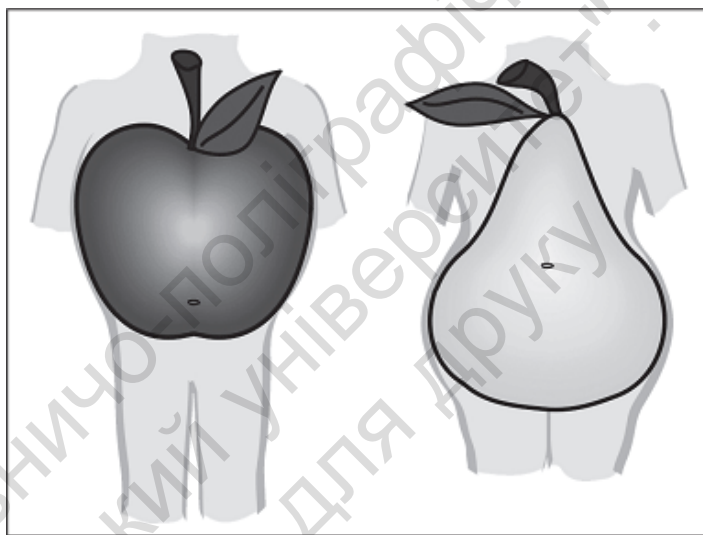


Рис. 10.11. Типи ожиріння: яблукоподібне (ліворуч) і грушоподібне (праворуч)

Ступінь вираженості таких ускладнень ожиріння, як гіперінсулінізм та інсулінорезистентність, залежать не лише від маси надмірного жиру, але й від його локалізації та розподілу. Ускладнення найбільш імовірні при абдомінальному типі ожиріння, коли основна маса жиру розміщена в черевній порожнині та на тулубі, і менш імовірні при глутеофеморальному. Це пов'язано з тим, що вісцеральна жирова тканина здатна продукувати деякі речовини, що впливають на обмін речовин в організмі (рис. 10.12). У осіб з абдомінальним ожирінням ускладнення з'являються

у більш молодому віці і через меншу надмірну вагу. Деякі автори неадаремно називають абдомінальне ожиріння злоякісним.

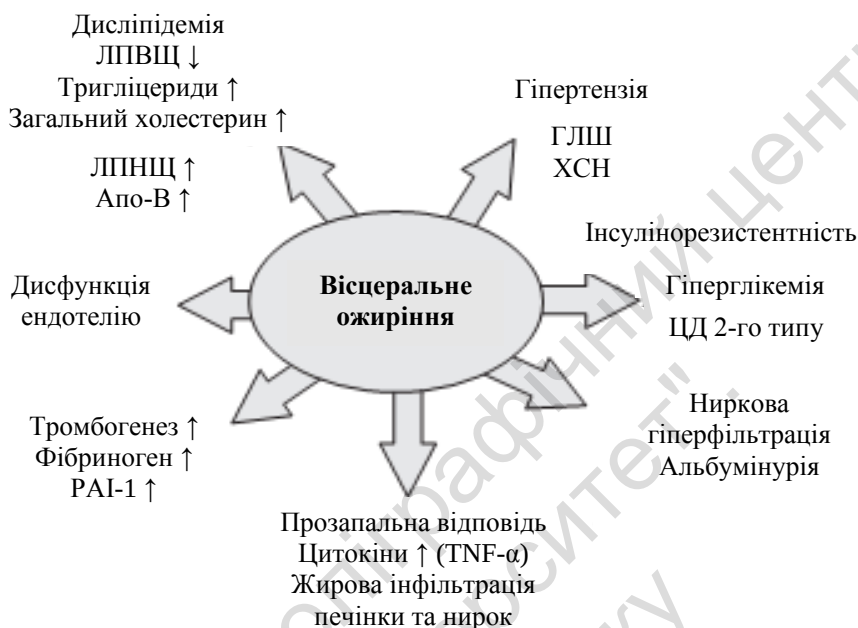


Рис. 10.12. Вплив абдомінального ожиріння на обмін речовин в організмі

Характер розподілу жирової тканини оцінюється за відношенням окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) пацієнта (ОТ/ОС). За наявності абдомінального ожиріння цей показник у чоловіків перевищує 1,0, а у жінок вищий за 0,8. Критерієм абдомінального ожиріння також є об'єм талії (понад 94 см для чоловіків і більше за 80 см для жінок (Берлін, I Міжнародний конгрес з предіабету, 2005) та ІМТ, що перевищує 24,9 кг/м².

10.5.5. Метаболічний синдром: визначення та історія дослідження

Метаболічний синдром є кластером чотирьох кардіометаболічних факторів ризику (рис. 10.13):

- 1) ожиріння;
- 2) артеріальна гіпертензія;
- 3) дисліпідемія (високі рівні ТГ, низькі рівні холестерину ЛПВЩ);
- 4) порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет II типу.

Метаболічний синдром

- ожиріння
- підвищення АТ
- високий рівень ТАГ
- низький рівень холестеролу ЛПВЩ
- резистентність до інсуліну



Рис. 10.13. Метаболічний синдром

Історія виокремлення метаболічного синдрому почалася ще на початку ХХ ст. У 1922 р. Г.Ф. Ланг указав на тісний зв'язок артеріальної гіпертензії з ожирінням, порушенням вуглеводного обміну та подагрою. У 1923 р. У. Килін (E. Kylin) описав синдром "гіпертензія – гіперглікемія – гіперурикемія". У 1936 р. Г. П. Хімсворт (H. P. Himsworth) описав інсулінову резистентність у хворих на цукровий діабет, а в 1947 р. Дж. Вейг (J. Vague) описав два типи відкладення жиру (андроїдний та гіноїдний) і звернув увагу на те, що андроїдне ожиріння зазвичай поєднується із цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця та подагрою. У 1948 р. Е. М. Тарєєв у своїй монографії "Гіпертонічна хвороба" також звернув увагу на частоту поєднання артеріальної гіпертензії та метаболічних порушень, до яких зараховував ожиріння, порушення вуглеводного, ліпідного обміну та гіперурикемію.

У 1966 р. Дж. Камус (J. Samus) запропонував виділити "**метаболічний трисиндром**", до складу якого входили б гіперліпідемія, цукровий діабет і подагра. Через 15 років, у 1981 р. М. Ганефелд (M. Hanefeld) та В. Леонард (W. Leonard) запропонували випадки поєднань різних метаболічних порушень у людини позначати терміном **метаболічний синдром**.

У 1988 р. Г. Рівен (G. Reaven) висунув гіпотезу про те, що резистентність до інсуліну, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, атерогенна дисліпідемія та ішемічна хвороба серця є проявами одного патологічного стану, який він запропонував назвати **синдром Х**. Ці та інші назви метаболічного синдрому, які вживали і сьогодні вживають у науковій та медичній літературі, наведено в табл. 10.11.

На сьогодні світові науковці і досі дискутують щодо діагностичних критеріїв, механізмів розвитку та принципів лікування пацієнтів із метаболічним синдромом.

Таблиця 10.11

Історичні назви метаболічного синдрому

- Синдром "гіпертензія-гіперглікемія- гіперурикемія" (Kylin E.,1923)
- Синдром центрального ожиріння (Vague J.,1947)
- Поліметаболічний синдром (Avogaro P.,1965)
- Метаболічний трисиндром (Camus J.,1966)
- Синдром достатку (Mehnert A.,1968)
- Синдром X (Reaven G.,1988)
- Reaven's синдром (Reaven G.,1988)
- Смертельний квартет (Kaplan J.,1989)
- Синдром інсулінової резистентності (Haffner S.,1991)
- Кардіометаболічний синдром
- Кардіоваскулярний дисметаболічний синдром
- Смертельний секстет (Enzi G.,1994)
- Синдром Z: MC + нічне апное (1998)

10.5.6. Критерії метаболічного синдрому

Еволюцію критеріїв метаболічного синдрому наведено в табл. 10.12. Загальновизнаною є думка, що зручнішими для використання в щоденній лікарській практиці є критерії, запропоновані АТР ІІІ (Adult Treatment Panel III; Третій звіт групи експертів із виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії в дорослих у межах Національної освітньої програми США з холестерину), тоді як критерії ВООЗ можуть бути використані в наукових дослідженнях. Критерії метаболічного синдрому ВООЗ (WHO, 1999) наведено на рис. 10.14.

Таблиця 10.12

Еволюція критеріїв метаболічного синдрому

- World Health Organization (WHO) 1999
- Adult Treatment Panel III, 2001
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE2003)
- International Diabetes Foundation (IDF 2005)
- European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR
- American Heart Association (AHA) and National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), 2005
- У 2003 р. Американська асоціація клінічних ендокринологів (AACE) запропонувала гіперурикемію розглядати як один із основних критеріїв метаболічного синдрому

Мінімум один із трьох:

- **Порушення толерантності до глюкози**
- **Цукровий діабет II типу**
- **Інсулінова резистентність**

+

Як мінімум два із наведених:

- **↑ артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст.**
- **↑ ТГ плазми крові $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) і/або ↓ холестерин ЛПВЩ $< 0,9$ ммоль/л (35 мг/дл) для чоловіків, $< 1,0$ ммоль/л (39 мг/дл) для жінок**
- **Центральне (вісцеральне, абдомінальне) ожиріння - співвідношення об'єму (окружності) талії до об'єму (окружності) стегон $> 0,90$ (чоловіки), $> 0,85$ (жінки); і/або індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м²**
- **Мікроальбумінемія – екскреція із сечею альбуміну на рівні ≥ 20 мкг/хв або співвідношення альбумін/креатинін ≥ 30 мг/г**

Рис. 10.14. Критерії метаболічного синдрому ВООЗ

Згідно з "Третім звітом групи експертів із виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії в дорослих у межах Національної освітньої програми США з холестерину" (АТР III, 2001) на наявність метаболічного синдрому вказує існування *трьох і більше з наведених ризик-факторів* (рис. 10.15):

- **об'єм (окружність) талії:**
 - чоловіки >102 см (>40 in);
 - жінки >88 см (>35 in);
- **ТГ плазми >150 мг/дл (1,7 ммоль/л);**
- **холестерин ЛПВЩ:**
 - чоловіки <40 мг/дл (1 ммоль/л);
 - жінки <50 мг/дл (1,3 ммоль/л);
- **артеріальний тиск 130/ 85 мм рт ст;**
- **рівень глюкози крові натще >100 мг/дл (6,1 ммоль/л).**

Для оцінки надмірної маси тіла пропонується використовувати показник окружності талії, а не індекс маси тіла (ІМТ) – відношення маси тіла до квадрата зросту (кг/м²), на якому ґрунтується класифікація маси тіла та ступеня ожиріння. Це пов'язано з тим, що клінічною ознакою МС є саме центральне ожиріння, а показник окружності талії, тісно корелюючи з ІМТ, відображає тип розподілу жирової тканини в організмі.

Діагностують захворювання,
якщо наявні три і більше з нижчеперелічених симптомів:



Рис. 10.14. Критерії метаболічного синдрому АТР III

Критерії, рекомендовані експертами Національного інституту здоров'я США, Комісією з лікування атеросклерозу, що діє в межах національної освітньої програми (NCEP АТР III), найбільш адаптовані до клінічної практики. Діагностичні критерії Американської асоціації клінічних ендокринологів (2003) поєднують у собі критерії діагностики МС ВООЗ та експертів Національного інституту здоров'я США (табл. 10.13). Критерії, рекомендовані міжнародною федерацією діабету (International Diabetes Federation (IDF, 2005), наведено в табл. 10.14.

У критеріях метаболічного синдрому існують декілька неузгоджених позицій. Наприклад, у рекомендаціях ВООЗ 1998 р. діагностичним рівнем артеріальної гіпертензії є значення АТ > 140/90 мм рт. ст., а керівництва NCEP 2001, ANA/NHBL 2005 та IDF 2005 використовують рівень АТ > 130/85 мм рт. ст. Альбумінурія виконує роль основного критерію в рекомендаціях ВООЗ 1998 р. і відсутня як критерій узагалі в інших рекомендаціях. Різняться рівні загального холестерину та гіперглікемії як діагностичних факторів. Існування різних критеріїв для діагностики метаболічного синдрому в рекомендаціях є передумовою до формування недіагностованої групи пацієнтів. Узагальнені дані щодо рекомендацій з діагностики метаболічного синдрому, які використовують на сьогодні, наведено в табл. 10.15 та 10.16.

Таблиця 10.13

**Критерії метаболічного синдрому згідно з рекомендацій
Американської асоціації клінічних ендокринологів**

Критерії	Значення показника
Надмірна вага/ ІМТ, кг/м ²	>25
Підвищення рівня тригліцеридів, мг/дл (ммоль/л)	>150 (1,7)
Холестерин ЛПВЩ, мг/дл (ммоль/л)	<50 (1,29)
Артеріальна гіпертензія – АТ, мм.рт.ст.	>130/85
Рівень глюкози через 2 год після навантаження, мг/дл	>140
Рівень глюкози натще мг/дл (ммоль/л)	>110–126 (>6,1)
Додаткові фактори ризику	Сімейний анамнез, інсулінозалежний ЦД, артеріальна гіпертензія, ССЗ, синдром полікістозу яєчників, гіподинамія, похилий вік

Таблиця 10.14

**Критерії метаболічного синдрому,
рекомендовані Міжнародною федерацією діабету**

Центральне (вісцеральне, абдомінантне) ожиріння	
Об'єм (окружність) талії залежно від національності (табл. 10.15) для європейців: чоловіки ≥ 94 см; жінки ≥ 80 см	
Плюс два інші із наведених критеріїв:	
ТГ	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
Холестерин ЛПВЩ	< 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для чоловіків < 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) для жінок
Артеріальний тиск	Систолічний: ≥ 130 мм рт ст Діастолічний: ≥ 85 мм рт ст
Рівні глюкози у плазмі крові натще	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) або діагнований раніше цукровий діабет II типу

Таблиця 10.15

Етнічні особливості показника об'єму (окружності) талії

Країна / Етнічні групи		Об'єм (окружність) талії
США (згідно з критеріями АТР ІІІ)	Чоловіки	102 см
	Жінки	88 см
Європейці	Чоловіки	94 см
	Жінки	80 см
Азійці (китайці, японці, малазійці, мешканці Індії)	Чоловіки	90 см
	Жінки	80 см
Мешканці центральної та Півд. Америки		Як для азійців
Субсахарські африканці		Як для європейців
Араби		Як для азійців

Таблиця 10.16

Рекомендації з діагностики метаболічного синдрому

Показник	WHO 1999	EGIR 1999	NCEP 2001	IDF 2005	ANA/NHLBI 2005
Загальний	Діабет, ПТГ чи інсуліно-резистентність + 2 інші компоненти	Інсулін у плазмі > 75 перцентилів + 2 інші компоненти	3 критерії із наведених	Абдомінальне ожиріння + 2 інші компоненти	3 критерії із наведених
Абдомінальне ожиріння	ІМТ > 30 кг/м ² та/чи ІТС Ч > 0,90 м Ж > 0,85 м	Окружність талії Ч > 94 см Ж > 80 см	Окружність талії Ч > 102 см Ж > 88 см	Окружність талії Ч > 94 см Ж > 80 см	Окружність талії Ч > 102 см Ж > 88 см
Гіпертензія	≥ 140/ ≥ 90 мм рт.ст.	≥ 140/ ≥ 90 мм рт.ст. чи специфічне лікування	≥ 130/ ≥ 85 мм рт.ст.	≥ 130/ ≥ 85 мм рт.ст. чи специфічне лікування	≥ 130/ ≥ 85 мм рт.ст. чи специфічне лікування

Закінчення табл. 10.16

Показник	WHO 1999	EGIR 1999	NCEP 2001	IDF 2005	ANA/NHBLI 2005
Холестерин ЛПВЩ	ЛПВЩ Ч < 0,9 ммоль/л Ж < 1,0 ммоль/л	ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л та/чи тригліцериди ≥ 2,0 ммоль/л чи специфічне лікування	Ч < 1,0 ммоль/л Ж < 1,3 ммоль/л	Ч < 0,9 ммоль/л Ж < 1,29 ммоль/л чи специфічне лікування	Ч < 0,9 ммоль/л Ж < 1,30 ммоль/л чи специфічне лікування
Тригліцериди	та/чи тригліцериди ≥ 1,7 ммоль/л		≥ 1,7 ммоль/л	≥ 1,7 ммоль/л чи специфічне лікування	≥ 1,7 ммоль/л чи специфічне лікування
Гіперглікемія	Діабет, ПТГ чи інсулінорезистентність	Діабет, ПТГ чи інсулінорезистентність	≥ 6,1 ммоль/л чи діабет	≥ 5,6 ммоль/л чи діабет	≥ 5,6 ммоль/л чи специфічне лікування
Альбумінурія	РЕАС ≥ 20 мг/хв				

Примітка: ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ІМТ – індекс маси тіла; ІТС – індекс талії та стегон; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; РЕАС – рівень екскреції альбуміну з сечею.

10.5.7. Принципи діагностування метаболічного синдрому

"Найочевидніший" симптом метаболічного синдрому – абдомінальне ожиріння ("пивне черевце"), яке оцінюють за окружністю талії або за відношенням обхвату талії до обхвату стегон. Якщо один із цих показників вище критичного, то ймовірність проблеми "у наявності". Іншими "відчутними" симптомами метаболічного синдрому слід вважати підвищений апетит і почуття спраги, легку стомлюваність, задишку. Наявність

цих ознак має насторожити і слугувати приводом для звернення до клініки з метою проходження подальшого лабораторного тестування. Як додаткові маркери метаболічного синдрому на сьогодні використовують адипокіни (лептин, вміст якого зростає, та адипонектин, рівні якого знижуються), прозапальні цитокіни (С-реактивний білок, TNF- α , IL-6, IL-8) і маркери гемостазу (інгібітор активатору плазміногену (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1)).

Важливим при діагностиці метаболічного синдрому є виявлення *інсулінової резистентності*. Золотим стандартом у виявленні інсулінорезистентності є **еуглікемічна клемп-методика** за допомогою біостатора: пацієнту у вену одночасно вводять розчини глюкози та інсуліну. Кількість інсуліну постійна, а кількість глюкози змінюється, щоб підтримати нормальний рівень глікемії; швидкість введення глюкози при цьому відображає біологічну ефективність інсуліну.

Додатковими критеріями інсулінорезистентності є **рівень базальної інсулінемії**, **індекс Саго** (відношення глюкози в ммоль/л до рівня інсуліну натще в МОД/дл, у нормі $> 0,33$) та **критерій НОМА** (інсулін натще МОД/дл $\times$ глюкоза натще ммоль/л /22,5, у нормі не $> 2,77$).

10.5.8. Механізми розвитку метаболічного синдрому

Як було зазначено, метаболічний синдром характеризується збільшенням маси вісцерального жиру, зниженням чутливості периферійних тканин до інсуліну і, як наслідок, гіперінсулінемією. Усе це спричиняє порушення вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів та розвиток артеріальної гіпертензії.

Основою формування метаболічного синдрому є **інсулінова резистентність**, тобто зниження реакції інсуліночутливих тканин (жирової, м'язової, печінки) на фізіологічні концентрації інсуліну. Показано, що інсулінорезистентність (IP) є результатом взаємодії генетичних і зовнішніх чинників. Серед останніх найважливішими є надмірне вживання жиру та гіподинамія.

Інсулінорезистентність запускає каскад метаболічних порушень, а саме, спричиняє підвищений ризик захворіти на цукровий діабет, дво- і трикратне зростання ризику захворіти на серцево-судинні розлади і трикратне зростання ризику інсульту. У цілому інсулінорезистентність (рис. 10.16) асоціюється з:

- гіпертензією;
- запаленням: СРБ $\uparrow$, прозапальні IL $\uparrow$;
- атеросклерозом, що спричиняє серцево-судинні хвороби і смертність;
- гіперкоагуляцією: фібриноген $\uparrow$, PAI-1 $\uparrow$;

- синдромом полікістозу яєчників;
- подагрою (гіперурикемією);
- неалкогольною жировою хворобою печінки;
- асоційованою з ожирінням хворобою нирок;
- різними формами раку;
- апное.

У багатьох випадках ініціюючим моментом виникнення ІР слугує надлишкова маса тіла.

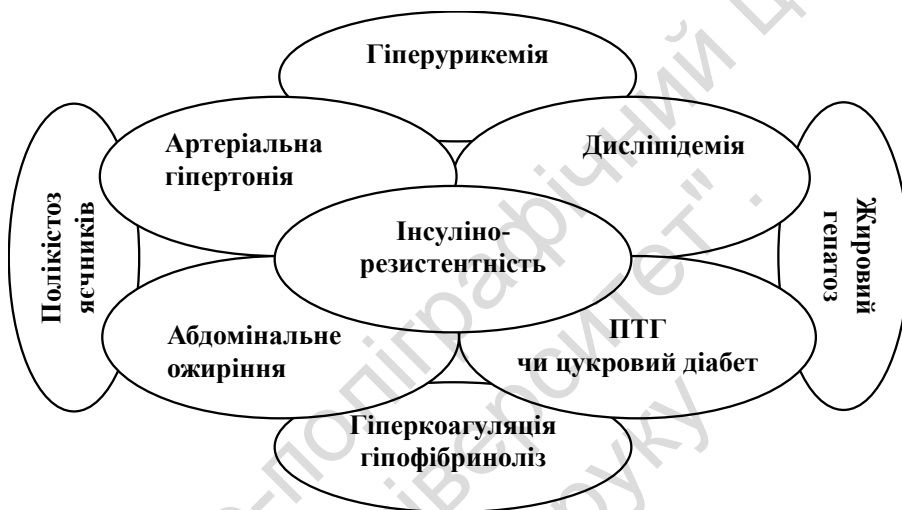


Рис. 10.16. Компоненти метаболічного синдрому

Інсулінова резистентність тісно пов'язана з розвитком **дисліпідемії** (рис. 10.17). На початку захворювання клітини стають менш чутливими до дії інсуліну і, як наслідок, знижується поглинання глюкози клітинами та утворення глікогену, у результаті чого розвивається гіперглікемія, а згодом – компенсаторна гіперінсулінемія, яка ушкоджує інсулінові рецептори з розвитком інсулінової резистентності. Інсулінова резистентність приводить до посилення ліполізу в адипоцитах, адже інсулін виступає інгібітором гормоночутливої ТГ-ліпази, а клітини до нього нечутливі, і у плазмі крові з'являються високі рівні вільних жирних кислот, які в надлишку надходять до клітин печінки. Посилене поглинання ВЖК зумовлює посилений синтез ТГ і холестерину в печінці. Надлишки ТГ і холестерину вивільнюються печінкою у складі ЛПДНЩ, водночас рівні ЛПВЩ знижуються (рис. 10.18, див. кольорову вставку).

Отже, дисліпідемія є раннім маркером інсулінової резистентності. Механізми розвитку інсулінової резистентності в органах і тканинах, а

також наслідки нестачі інсуліну у клітинах при ІР, наведено на рис. 10.19 та 10.20 (див. кольорову вкладку).

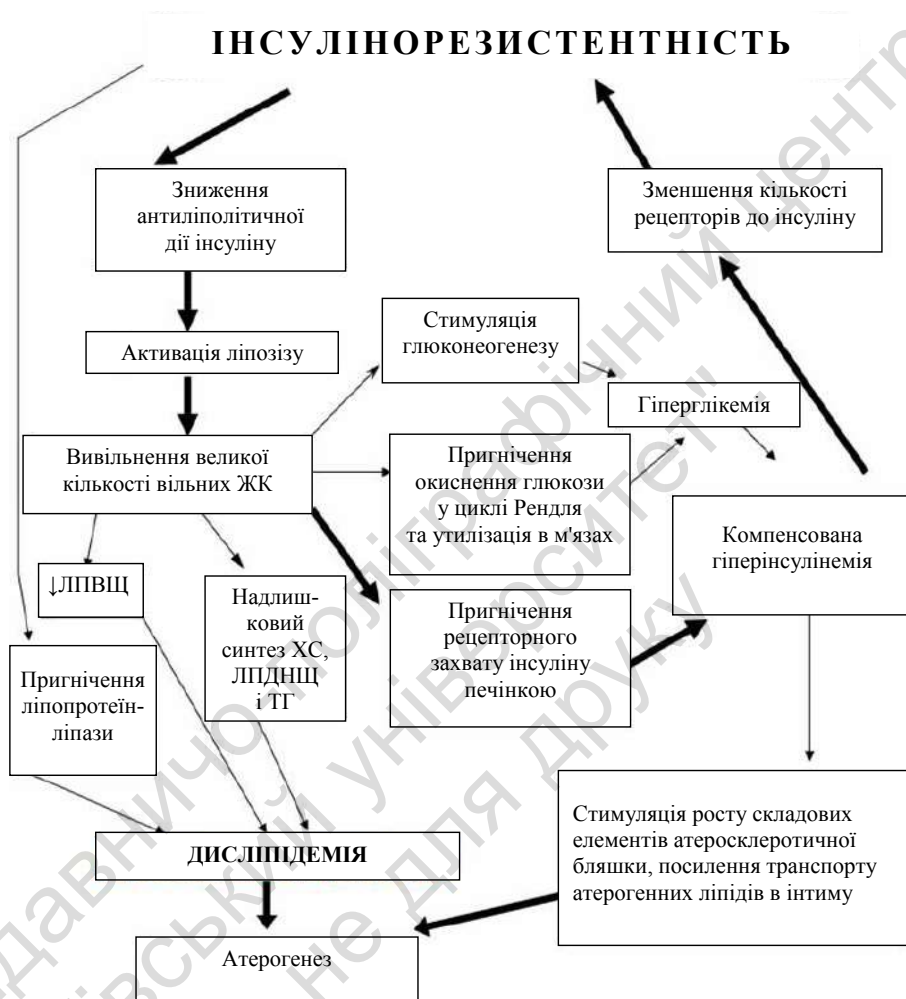


Рис. 10.17. Схема зв'язку між інсуліновою резистентністю та дисліпідемією

10.5.9. Неалкогольна жирова хвороба печінки та асоційована з ожирінням хвороба нирок як наслідки ожиріння

Неалкогольна жирова хвороба печінки (*non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD*) – найпоширеніший хронічний розлад печінки, що охоплює цілий ряд патологічних станів, у тому числі, стеатоз і стеатогепатит. При **стеатозі** в гепатоцитах накопичуються жирові відкладення, і вміст жиру становить понад 5 % ваги печінки. Функції печінки при цьому деякий час можуть не порушуватися, але внаслідок певних механізмів ця патологія може переходити в неалкогольний **стеатогепатит** (*non-alcoholic steatohepatitis, NASH*), стан, у якому стеатоз комбінується із запаленням та фіброзом. На відміну від стеатозу, NASH є прогресуючим захворюванням: протягом 10-ти років у понад 20 % пацієнтів із NASH розвивається **цироз печінки**. Іншим можливим наслідком NASH є **гепатоцелюлярна карцинома** (*hepatocellular carcinoma, HCC*).

Причини і механізми, за рахунок яких NAFLD прогресує з одного стану в інший, незрозумілі. На сьогодні найпоширенішим поясненням є гіпотеза "двох ударів" ("two hits" model):

- **перший удар** – акумуляція ТГ і ВЖК у печінці внаслідок змін у надходженні, синтезі, окисненні та транспорті ВЖК;
- чинниками "**другого удару**", який і спричиняє прогресію стеатозу до стеатогепатиту, є гормональний дисбаланс, окисний стрес із підвищенням продукції АФК та інтенсифікація процесів ПОЛ. Наслідком дії зазначених факторів є зниження продукції АТФ у печінці, мітохондріальна дисфункція, активація прозапальних сигнальних шляхів та розвиток інсулінової резистентності.

Асоційована із ожирінням хвороба нирок як наслідок ожиріння. У 1974 р. Дж. Вейзінгер та інші (*Weisinger et al.*) уперше показали наявність у пацієнтів із вираженим ожирінням, не ускладненим цукровим діабетом, протеїнурії. На сьогодні патологічні зміни нирок, спричинені надмірною масою жирової тканини, розглядають як окремий розлад. Цей стан – **асоційована з ожирінням хвороба нирок** (АОХН, англ. *obesity-related renal disease*), або **асоційована з ожирінням гломерулопатія** (англ. *obesity-related glomerulopathy*) – вважається небезпечним ризик-фактором розвитку хронічної хвороби нирок і кінцевої стадії захворювань цього органа (англ. *end-stage renal disease*).

Морфологічні дослідження ниркової тканини за АОХН виявляють ознаки гломерулосклерозу, який характеризується гломерулярною гіпертрофією, гломеруломегалією, відносним зниженням щільності та кількості подоцитів (клітин, залучених до роботи фільтраційного бар'єра) і помірним злиттям їхніх відростків.

Розвиток АОХН має декілька послідовних етапів. Однією з найперших змін у нирках у відповідь на ОЖ є розвиток **гломерулярної гіперфільтрації**. Причиною цього стану є підвищення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях, і початкове зростання швидкості клубочкової фільтрації при ожирінні служить компенсаторною відповіддю, яка дозволяє відновити сольовий баланс, незважаючи на подальше збільшення канальцевої реабсорбції солей. Однак із часом гломерулярна гіперфільтрація спричиняє ушкодження нирок, особливо в комплексі з гіпертензією, що розвивається паралельно. Наступні стадії АОХН навіпаки, характеризуються зниженням ШКФ через розвиток запалення й окисного стресу, що спричиняють гіпертрофію та гіперплазію клітин клубочків і фіброз.

10.5.10. Сучасні напрями лікування метаболічного синдрому та його складових

Відповідно до рекомендацій Американського комітету з виявлення, діагностики та лікування підвищеного артеріального тиску до основних напрямів у терапії МС належать:

- зменшення надмірної маси тіла та лікування ожиріння;
- підвищення фізичної активності;
- лікування артеріальної гіпертензії;
- корекція порушеної толерантності до глюкози та лікування цукрового діабету 2-го типу;
- лікування дисліпопротеїнемії.

Лікування абдомінального ожиріння може здійснюватися так:

- **немедикаментозно** – дієти (підбираються індивідуально);
- із використанням **апаратних технологій** (біомеханічний масаж, електроміостимуляція, термічні процедури, ультразвукова кавітація, ліпосакція, ендермологія (LPG-технологія);
- **оперативно** (для лікування патологічного ожиріння можуть використовуватися такі операції, як бандажування шлунка, шунтування шлунка, вертикальна гастректомія, біліопанкреатичне шунтування з обходом дванадцятипалої кишки);
- із використанням **лікарських препаратів**.

Золотим стандартом у зниженні ваги на сьогодні вважається лікарський препарат **орлістат** (інші назви: ксенікал, лістата, орлімакс, орсотен), який є специфічним інгібітором ліпаз ШКТ. Його терапевтична дія полягає в утворенні ковалентного зв'язку з активним центром панкреатичної ТГ-ліпази. Як наслідок, нерозщеплені тригліцериди не всмоктуються у кишечнику, знижується надходження калорій в організм і зменшується

маса тіла. Водночас застосування цього препарату має декілька недоліків. Адже при його використанні поряд із порушенням реабсорбції жирів відбуваються негативні зміни у всмоктуванні жиророзчинних вітамінів. Також препарат впливає на обмін кальцію, що може призвести до формування ниркових каменів із оксалату кальцію. Для лікування інсулінорезистентності використовують **бігуаніди**, що знижують гліюконеогенез, інсулінорезистентність, гальмують всмоктування глюкози в тонкому кишечнику та покращують секрецію інсуліну.

10.6. Біохімічні маркери ушкодження м'язової та сполучної тканини

10.6.1. Особливості будови і функцій різних типів м'язової тканини. Біохімічні маркери ушкодження м'язової тканини

Скелетні м'язи локалізовані в різних ділянках тіла і прикріплені до скелета. Їхні скорочення *підлягають контролю свідомістю*, вони складаються із *довгих циліндричних багатоядерних клітин* (що мають назву **м'язових волокон**), є *поперечно-посмугованими*; їхні скорочення швидкі.

Гладенькі м'язи містяться у стінках порожнистих вісцеральних органів, що просувають речовини вздовж певного тракту, наприклад, у кровоносних судинах, у шлунково-кишковому тракті, у сечовому міхурі та в дихальних шляхах. Їхні скорочення *мимовільні* (свідомо не контролюються), вони *не поперечно-посмуговані* і складаються із *довгих веретеноподібних клітин з єдиним центральним розташованим ядром*; їхні скорочення дуже повільні і стійкі.

Серцевий м'яз міститься лише в серці, утворюючи основну частину його стінок, що просувають кров у судини. Він *поперечно-посмугований*, його скорочення *мимовільні*, а *клітини довгі та розгалужені, із єдиним центральним розташованим ядром* (найчастіше); його скорочення повільне.

Інша класифікація передбачає поділ м'язів на *гладенькі та поперечно-посмуговані*. При цьому до поперечно-посмугованих належать скелетні м'язи, м'язи язика і верхньої третини стравоходу, зовнішні м'язи очного яблука та ряд інших.

Скелетні м'язи. Скелетні м'язи забезпечують рухову активність, підтримують статуру і положення тіла, а також розташування м'язових тканин, при холодівому стресі за рахунок виділення тепла допомагають зберегти температуру тіла в межах норми, а також накопичують поживні речовини.

М'язова клітина у скелетних м'язів має назву **м'язового волокна**. Це багатоядерна клітина гігантських розмірів, а саме: її діаметр становить 10–100 мкм, а довжина відповідає довжині м'язу. Плазматична мембрана м'язового волокна – **сарколема** – оточує цитоплазму (**саркоплазму**), що містить *міофібрили* товщиною менш ніж 1 мкм, а також мітохондрії, рибосоми, саркоплазматичний ретикулум (аналог ендоплазматичного ретикулуму), глибоки глікогену, включення ліпідів (рис. 10.21, див. кольорову вкладку). При цьому **саркоплазматичний ретикулум** (СР) виступає головним депо кальцію, необхідного для скорочення м'язу.

Міофібрили – циліндричні пучки, побудовані з *міофіламентів* (*ниток*), які розташовані паралельно один одному та відповідають за скорочення м'язових волокон. Існують два типи *міофіламентів* – товсті та тонкі. *Тонкі міофіламенти* складаються із білків актину, тропоніну, тропоміозину. На міофібрилу припадає близько 2 500 філаментів, причому на одну товсту нитку припадають дві тонкі.

Товсті міофіламенти побудовані з паралельно розташованих молекул білка **міозину** (один філамент містить близько 400 молекул). Молекула міозину складається із шести судобиниць: двох важких та чотирьох легких поліпептидних ланцюгів (рис. 10.22, див. кольорову вкладку).

Важкі ланцюги мають переважно α -структуру і закручені один навколо іншого ("*хвіст*" молекули); її "*голівка*" – це кінець кожного з важких ланцюгів разом із двома легкими. Між "хвостом" і "голівкою" є "*шия*". "Голівки" міозину можуть приєднувати актин і мають АТФазну активність. "Шия" є лінкером, а також слугує для приєднання легких ланцюгів міозину. У ділянці "шиї" молекула міозину може згинатися так, що голівка і частина хвоста повертаються, як на шарнірі.

Тонкі філаменти у своєму складі мають білки *актин*, *тропоміозин* та *тропонін*. **Актин** може існувати у двох формах – *глобулярний G-актин* (G-A) та *фібрилярний F-актин* (F-A), що є лінійним полімером G-актину: молекули G-A нековалентно з'єднуються та утворюють F-A. Два ланцюги F-A закручені один навколо іншого. Кожна субодиниця G-актину містить *міозин-зв'язувальний сайт*, який у стані спокою заблокований молекулою *тропоміозину* (рис. 10.23, див. кольорову вкладку).

Тропоміозин і тропонін є білками, асоційованими з актиновими (тонкими) філаментами. **Тропоміозин (ТМ)** – це довга фібрилярна дволанцюгова молекула, яка розміщена в повздовжньому жолобку фібрилярного F-A і запобігає взаємодії актину з міозином. На 1 молекулу ТМ довжиною 41 нм припадають 7 пар G-A. **Тропонін** – це тримерний білок, до якого приєднується кальцій, що ініціює скорочення м'язу. Тропонін складається із трьох субодиниць, кожна з яких бере участь у регуляції скорочення (рис. 10.24, див. кольорову вкладку):

- *TnT (тропоміозинзв'язувальна)* – забезпечує зв'язок із тропоміозином у комплексі {тропонін-тропоміозин};
- *TnI (інгібуюча)* – зв'язана з актином у тонких філаментах і забезпечує утримання комплексу {тропонін-тропоміозин} у положенні, що блокує зв'язування актину з міозином;
- *TnC (кальційзв'язувальна)* – приєднує іони кальцію, що спричиняє зміну конформації іншої субодиниці – TnI.

Tn і TM є регуляторними білками, що вмикають і вимикають утворення поперечних містків між актином та міозином. Тропонін приєднаний до тропоміозину, який розташований у жолобі між молекулами F-актину. У послабленому м'язі тропоміозин блокує сайт приєднання до міозину на молекулах G-актину, запобігаючи формуванню поперечних містків між актином і міозином, а отже, запобігаючи скороченню м'яза. Коли до м'язової клітини надходить потенціал дії, потенціалозалежні Ca^{2+} -канали сарколеми відкриваються, і підвищення вмісту Ca^{2+} у саркоплазмі відкриває лігандозалежні Ca^{2+} -канали саркоплазматичного ретикулу (ріанодинові рецептори), які вивільнюють кальцій із цього депо (вміст Ca^{2+} у саркоплазмі м'язової клітини у стані спокою 10^{-7} моль/л; його зростання до 10^{-5} моль/л запускає скорочення м'язу).

Іони кальцію приєднуються до TnC, унаслідок чого змінюється його конформація, що змінює конформацію й інших субодиниць тропоніну, як наслідок, тропоміозин зміщується в бік і звільнює сайти зв'язування міозину на молекулах G-актину (рис. 10.25, див. кольорову вкладку). Приєднання міозину до актину (утворення містків між ними) є початком скорочення м'язу. Тропонін необхідний для скорочення скелетного та серцевого м'язів, але не гладенького м'язу.

Етапи скорочення скелетного м'язу. Мотонейрони – це нейрони, що контролюють м'язи. Їхні нервові закінчення містять везикули з нейромедіатором **ацетилхоліном (АХ)**. **Нейром'язовий синапс** – це хімічний синапс між мотонейроном і м'язовим волокном (рис. 10.26, див. кольорову вкладку).

Ацетилхолін вивільнюється мотонейроном, дифундує крізь синаптичну щілину і сполучається з **нікотинними АХ-рецепторами** сарколеми. Нікотинні АХ-рецептори є *АХ-залежними натрієвими каналами*, а отже, АХ спричиняє рух Na^+ у м'язову клітину, що приводить до деполяризації сарколеми і відкриття потенціалозалежних Ca^{2+} -каналів. Через ці канали (які ще називають **дигідропіридиновими рецепторами**) невелика кількість Ca^{2+} входить у саркоплазму і, як наслідок, у саркоплазмі зростає вміст Ca^{2+} . Цього зростання недостатньо для ініціації скорочення м'язу, але воно необхідне для відкриття лігандозалежних Ca^{2+} -каналів саркоплазматичного ретикулу (ріанодинових рецепторів). Останні мають на своєму цитозольному боці кальцій-зв'язувальні ділянки, а отже,

здатні відкриватися при підвищенні вмісту кальцію у саркоплазмі (за низьких і середніх значень рівнів кальцію, тоді як високі концентрації цитозольного кальцію їх блокують). Як результат, відбувається додаткове вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму, і рівні кальцію у саркоплазмі зростають до порогових для ініціації скорочення значень (рис. 10.27, див. кольорову вкладку).

За описаним механізмом Ca^{2+} змінює взаємодію між тропоніном і тропоміозином, вивільнюючи сайти зв'язування міозину на актині. Надалі формуються *поперечні містки між актином і міозином* (цей етап супроводжується гідролізом АТФ, приєднаного до голівок міозину) (рис. 10.28, див. кольорову вкладку). *Тонкі філаменти ковзають уздовж товстих*, і м'яз скорочується.

Повернення системи у вихідний стан здійснюється таким чином. Іони Ca^{2+} за рахунок діяльності Ca^{2+} -АТФази саркоплазматичного ретикулуму активно транспортуються зворотно у просвіт відповідної органели. Містки між міозином і актином руйнуються, для цього необхідна нова молекула АТФ. Нестача АТФ після смерті призводить до **трупного задубіння** – за відсутності продукції АТФ міозинові голівки не здатні відокремитися від актину, і поперечні містки між актином і міозином не руйнуються. Узагальнену схему скорочення скелетного м'язу наведено на рис. 10.29 (див. кольорову вкладку).

Джерела АТФ для скорочення скелетних м'язів. АТФ необхідна для скорочення м'язів, оскільки АТФаза міозину гідролізує АТФ після м'язового скорочення, що необхідно для руйнування поперечних містків між актином і міозином та послаблення м'яза (рис. 10.30). Головними джерелами АТФ для м'язового скорочення є такі:

1) **креатинфосфат**, що утворюється в креатинкіназній реакції:

Креатинкіназа



За наявності АДФ креатинфосфат віддає йому фосфатну групу з утворенням АТФ. Це джерело АТФ першочергове *при раптовому початку фізичної роботи (екстремний механізм ресинтезу АТФ)*; також використовується *при короткочасній роботі високої інтенсивності* (напр., стрибок у висоту, спринтерський біг);

2) **окисне фосфорилування** передбачає наявність достатньої кількості кисню та субстратів для окиснення, насамперед глюкози крові, глікогену в печінці та жирних кислот. Це джерело основне *при легкій і помірній тривалій роботі* (прогулянки, пробіжки, плавання, марафони тощо);

3) **гліколіз**. У цьому випадку як джерело глюкози використовується глікоген м'язів. Цей процес відбувається дуже швидко і призводить до

утворення молочної кислоти, накопичення якої спричиняє появу болісних відчуттів у скелетних м'язах – "крепатури". Це джерело використовується переважно *при важкій фізичній роботі* (напр., пробіг 800 м) в умовах недостатчі кисню.

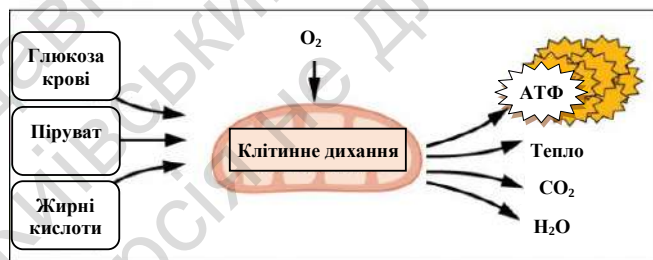
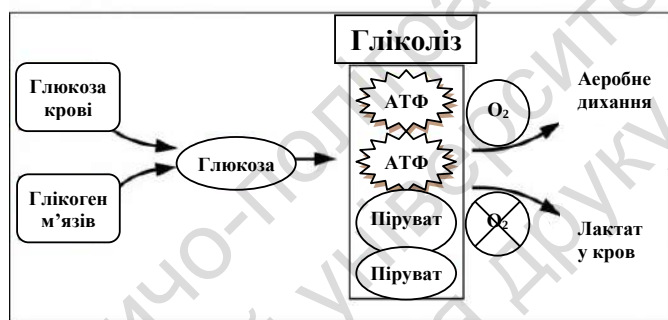
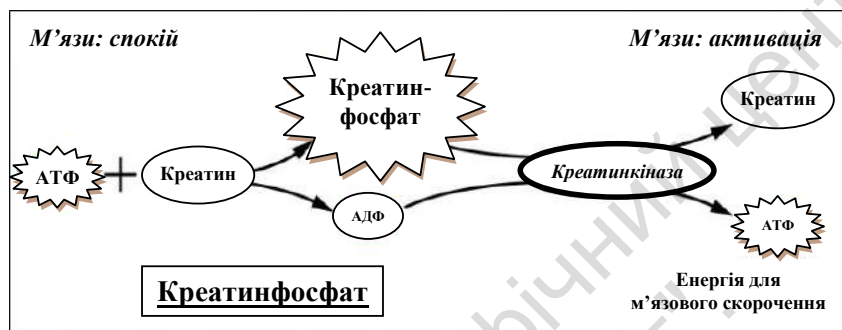


Рис. 10.30. Схема функціонування джерел АТФ для скорочення скелетних м'язів

Екстремим механізмом ресинтезу АТФ є креатинкіназний шлях (до 6–10 с інтенсивної роботи м'язів) (рис. 10.31); посилення гліколізу почи-

нається з 20-ї секунди, максимум – на 40-й. При більш тривалій роботі найважливішим стає окисне фосфорилування.



Рис. 10.31. Схема використання різних джерел АТФ при виконанні різних типів м'язової роботи

Розрізняють *білі* та *червоні* м'язові волокна, які зустрічаються в межах одного м'яза. **Червоні м'язи** мають більший вміст міоглобіну та мітохондрій, для них характерне аеробне окиснення субстратів для утворення АТФ. Ці м'язи скорочуються повільніше, але довго і без ознак втоми. **Білі м'язи** мають більше глікогену та гліколітичних ферментів, утворюють АТФ переважно шляхом анаеробного розпаду глікогену та глюкози, характеризуються більшою АТФазною активністю міозину. Ці м'язи швидко переходять від стану спокою до максимальної активності, швидше скорочуються, але раніше втомлюються.

Цикл Корі – це поєднання процесів анаеробного гліколізу в скелетних м'язах і глюконеогенезу в печінці (рис. 10.32, див. кольорову вкладку). Під час інтенсивного м'язового навантаження в м'язах утворюється надлишок лактату, який із кров'ю надходить до печінки, де перетворюється на піруват (фермент – ЛДГ), який є субстратом глюконеогенезу. Утворена глюкоза із печінки надходить у кров, а з нею – до м'язів, де під час нового фізичного навантаження знову розщеплюється шляхом гліколізу до молочної кислоти.

Порушення функцій скелетних м'язів. **М'язова гіпертрофія** – збільшення розміру м'язових клітин; **гіперплазія м'язів** – збільшення їхньої кількості. При деяких **м'язових дистрофіях (міопатіях)** деякі білки, що залучаються до формування м'язових клітин, дефектні. При цьому спостерігають зменшення вмісту міофібрилярних білків і збільшення вмісту колагену та еластину. Знижується АТФазна

активність міозину й активність гліколітичних та інших ферментів саркоплазми, підвищується активність ферментів лізосом. Порушення обміну вуглеводів призводить до зниження вмісту АТФ і креатинфосфату. Змінюється фосфоліпідний склад мембран. Найважливішим біологічним маркером ушкодження скелетних м'язів є поява креатину в сечі (**креатинурія** – див. також п. 3.1.3) унаслідок порушення метаболізму креатину та креатинфосфату в м'язах, що проявляється у зменшеному синтезі креатинфосфату та виведенні креатину із сечею.

Деякі патологічні стани пов'язані з порушенням функціонування нервово-м'язового синапсу. Наприклад, при аутоімунному розладі **міастенії гравіс** в організмі виробляються антитіла проти рецептора до ацетилхоліну. *Отрута кураре* здатна блокувати АХ-рецептор, *токсин ботулізму* запобігає вивільненню АХ пресинаптичним нейроном, а деякі нервово-паралітичні отрути інгібують *АХ-естеразу* – фермент, залучений до руйнування ацетилхоліну після завершення проведення збудження. Старіння асоційоване із втратою м'язової маси після 50-ти років. Регулярні фізичні вправи уповільнюють, але не усувають вікозалежну втрату м'язової маси.

Серцевий м'яз. За будовою серцевий м'яз подібний до попереочно-посмугованих м'язів: містить ядра, міофібрили, побудовані з актину та міозину, мітохондрії, саркоплазматичний ретикулум. Водночас за складом міофібрилярні білки, білки строми та саркоплазматичні білки подібні до гладеньких м'язів. Вміст АТФ нижчий, ніж у скелетному м'язі, і вищий, ніж у гладеньких м'язах. АТФ утворюється в мітохондріях за рахунок окисного фосфорилування (аеробно). Утворення АТФ шляхом анаеробного гліколізу в серці не відіграє суттєвої ролі, це пояснює чутливість міокарда до нестачі кисню.

Синтезований АТФ переноситься *транслоказаю* через внутрішню мембрану мітохондрій у міжмембранний простір. Із внутрішньою стороною зовнішньої мембрани мітохондрій зв'язана **креатинкіназа** – фермент, який каталізує передачу макроергічного фосфатного залишку АТФ на креатин з утворенням креатинфосфату (див. також п. 3.1.2). Ізоформа креатинкінази КК-МВ є лише в серцевому м'язі.

Утворений креатинфосфат дифундує у саркоплазму до міофібрил. Тут *розчинна форма креатинкінази* каталізує взаємодію креатинфосфату з АДФ, який утворився при скороченні, при цьому утворюється АТФ. Для роботи серцевого м'язу характерне постійне ритмічне чергування процесів скорочення та розслаблення.

Гладенькі м'язи. Співвідношення міозин : актин становить 1 : 16 у гладеньких м'язах; близько 1 : 6 – у скелетних м'язах і 1 : 4 – у серцевому м'язі. На відміну від скелетного і серцевого м'язу, гладе-

нькі м'язи не містять кальцій-зв'язувального білка тропоніну, натомість наявний кальмодулін, що регулює скорочення гладеньких м'язів. Тропоміозин наявний, проте його функція у гладеньких м'язах невідома.

Скорочення гладеньких м'язів також передбачає ковання актинових і міозинових філаментів, а енергія також утворюється при гідролізі АТФ. Скорочення гладенького м'язу ініціюється Ca^{2+} -залежним фосфорилуванням легких ланцюгів міозину *кіназою легких ланцюгів міозину* (*myosin light-chain kinase, MLCK*) (рис. 10.33, див. кольорову вкладку). Цей фермент активується комплексом Ca^{2+} -кальмодулін, і при концентрації Ca^{2+} у саркоплазмі $< 10^{-6}\text{M}$ неактивний. Унаслідок того, що до ініціації скорочення тут залучаються протеїнкінази, гладенькі м'язи скорочуються повільніше, ніж скелетні. *Фосфатаза легких ланцюгів міозину* дефосфорилує легкі ланцюги міозину та інгібує скорочення гладеньких м'язів.

10.6.2. Особливості будови і функцій сполучної тканини. Біохімічні маркери ушкоджень сполучної тканини

Сполучна тканина наявна в усіх органах і становить близько 50 % маси тіла. Із неї побудовані кістки, зуби, зв'язки, сухожилля; вона розміщується під шкірою, у стінках судин і формує струму внутрішніх органів. Жирова тканина і кров також є різновидами сполучної тканини (рис. 10.34, див. кольорову вкладку). Сполучна тканина бере участь у механічній підтримці організму, залучається до міграції клітин і транспорту тканинної рідини, у процеси росту, відновлення, загоєння ран, в імунологічний захист і гемопоез.

Основними компонентами сполучної тканини є:

- її клітини,
- позаклітинний матрикс,
- позаклітинна рідина.

При цьому **властивості сполучної тканини** визначаються кількістю, типом і розташуванням позаклітинного матриксу.

Позаклітинний матрикс має три основні типи макромолекул (рис. 10.35, табл. 10.17):

- **структурні фібрилярні білки** (*колаген і еластин*);
- вуглеводно-білкові комплекси – **протеоглікани (PGs)**, 90 % яких становить вуглеводний компонент – гетерополісахариди *глікозаміноглікани* (або *мукополісахариди*);
- **адгезивні глікопротеїни**, такі як *тенасцин, фібронектин, ламінін*, кожний із яких синтезується клітинами сполучної тканини відповідного типу.

У більшості органів молекули матриксу утворюються фібробластими або клітинами цієї родини (*хондробласти* у хрящі, *остеобласти* в

кістковій тканині), а також макрофагами, тканинними базофілами, адипоцитами, мезенхімальними клітинами, перицитами. Ці клітини формують групу так званих **постійних клітин**. Отже, постійні клітини забезпечують продукцію компонентів матриксу та підтримують його структуру, здійснюючи:

- синтез специфічних біополімерів (колагену, еластину, протеогліканів);
- регуляцію обміну матриксних макромолекул (колагенових волокон та протеогліканових агрегатів);
- продукцію цитокінів і ферментів деградації сполучної тканини – матриксних металопротеїназ (ММП), їхніх активаторів та інгібіторів.

Також постійні клітини реалізують захисну функцію (фагоцитоз), беруть участь в імунних реакціях, у синтезі простагландинів і цитокінів, а також виступають депо ряду біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну, гепарину, лізосомальних ферментів).

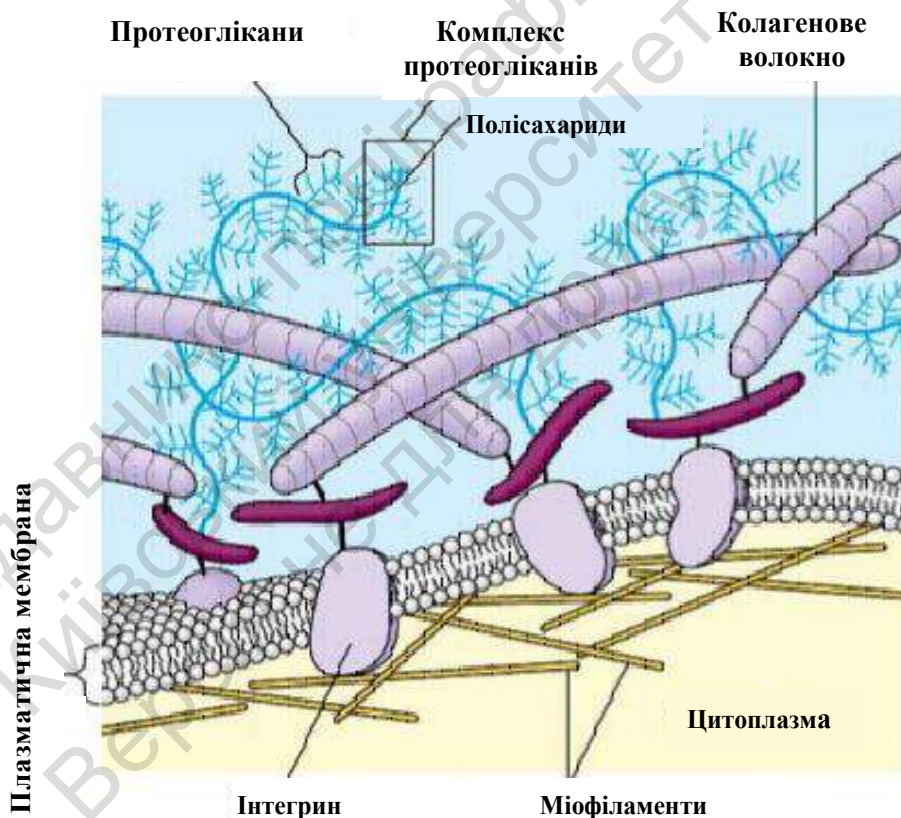


Рис. 10.35. Основні компоненти позаклітинного матриксу

**Коротка характеристика
компонентів позаклітинного матриксу**

Макромолекули	Функції
Фібрилярні білки	
Складають каркас матриксу, виконують структурну, опорну функції, забезпечують механічну міцність та еластичність органів, перешкоджають інвазивному росту	
Структурні: Колаген (6 % маси тіла, 30 % всього білка)	Головний білок сполучної тканини. Глікопротеїн із високим вмістом гліцину, гідроксипроліну та гідроксилізіну, який утворює триланцюгову спіраль (тропоколаген). Існують 19 генетичних типів колагену
Еластин	Головний білок еластичних волокон у зв'язках, стінках великих артерій, легенях. Не містить гідроксилізіну та вуглеводів. Між окремими волокнами еластину за рахунок взаємодії залишків лізину утворюються поперечні зв'язки – гетероциклічні структури, які називаються десмозином і надають еластину міцності на розрив
Адгезивні: фібронектин, ламінін	Глікопротеїни, "липкі білки", містяться в базальних мембранах. Міжклітинна взаємодія, з'єднання клітин з матриксом
Протеоглікани – головні макромолекули матриксу	
Протеоглікани екстрацелюлярного матриксу забезпечують пружність та еластичність органів, тургор тканин за рахунок зв'язування значних кількостей води. Вони на 95 % складаються із гетерополісахаридів глікозаміногліканів (ГАГ) і містять близько 5 % білків. Розрізняють агрегани: великі агреговані PGs (містять хондроїтинсульфати) і малі неагреговані (декорін, біглікан, люмікан)	
Глікозаміноглікани:	Усі ГАГ мають високу гідрофільність і здатність утворювати гелі навіть у невисоких концентраціях, забезпечуючи депонування в тканинах води
Гіалуронова кислота	Створює простори для міграції клітин під час морфогенезу, загоєнні ран. Надає в'язкості синовіальній рідині, зменшує тертя суглобових поверхонь ("суглобове мастило"). Міститься в значних кількостях у склоподібному тілі ока, пуповині
Хондроїтин-4-сульфат або хондроїтин-6-сульфат	Забезпечують гладеньку поверхню та еластопружні властивості суглобових хрящів.
Дерматансульфат	Надає міцності склері ока, забезпечує прозорість рогівки. Представлений також у шкірі, стінках судин та внутрішніх органів.

Макромолекули	Функції
Кератансульфат	I типу – забезпечує прозорість рогівки ока, II типу – багато в кістковій тканині (міцність та гнучкість кістки).
Гепарин	Антикоагулянт – зв'язує фактори IX та XI, посилює інгібуючу дію антитромбіну III. Активує гідроліз хіломікронів та ЛПДНЩ, стимулюючи перехід ендотеліальної ліпопротеїнліпази у плазму крові.
Гепарансульфат	Міститься переважно на поверхні клітин.

На молекулярний склад міжклітинної речовини впливають і **транзитні клітини**, які мігрують у сполучну тканину із крові у відповідь на специфічний стимул – лімфоцити, плазматичні клітини, еозинофіли, нейтрофіли, базофіли тощо. Вони мігрують у сполучну тканину та реалізують запальну відповідь на пошкодження. Клітини взаємодіють із позаклітинним матриксом за участю трансмембранних білків **інтегринів**.

Регуляція метаболізму сполучної тканини може здійснюватися за участю місцевих медіаторів (катаболічного й анаболічного спрямування) або гормонів.

Місцеві медіатори. Катаболічні фактори посилюють розпад і гальмують синтез макромолекул сполучної тканини. До них належать *прозапальні цитокіни* (IL-1, TNF- α , IL-6), *NO*, *АФК*, які активують утворення матриксних металопротеїназ клітинами сполучної тканини (фібробластами, хондроцитами). **Матриксні металопротеїнази** (ММП, матриксини) – ключові ферменти обміну білків екстрацелюлярного матриксу, що мають такі особливості:

- до складу активного центру входить цинк;
- секретуються у вигляді проферментів (про-ММП);
- є асоційованими з мембранами ферментами;
- гальмуються специфічними тканинними інгібіторами.

Основними класами ММП є:

- *колагенази (I типу)* – руйнують колагени I-III типу, протеоглікан агрекан;
- *желатинази (колагенази IV типу)* – руйнують колагени I-V, VII, IX типів, ламінін, фібронектин, агрекан, еластин;
- *стромелізини* – руйнують протеоглікани, ламінін, фібронектин, деякі колагени;
- *некласифіковані ММП* (металоеластаза, матрилізін).

Розпад макромолекул сполучної тканини також відбувається під дією лізосомальних глікозидаз, сульфатаз, протеїназ.

Анаболічні фактори гальмують розпад та активують синтез макромолекул сполучної тканини. До них, зокрема, належать *протизапальні цитокіни* (IL-4, IL-10, IL-13), *ростові фактори* – інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1), трансформуючий фактор росту бета (TGF-β), *тканеві інгібітори матриксних металопротеїназ*.

Гормональна регуляція. *Гормон росту (соматотропний гормон)* стимулює синтез протеогліканів та колагену (опосередковано, через соматомедіни – інсуліноподібні фактори росту), стимулює проліферацію фібробластів. *Інсулін* стимулює синтез білків (у т. ч., протеогліканів та колагену у сполучній тканині). При недостатності інсуліну знижується синтез глікозаміногліканів. *Глюкокортикоїди* пригнічують синтез протеогліканів і колагену у сполучній тканині, кістках, шкірі, а також підвищують катаболізм білків у цих тканинах і гальмують проліферацію фібробластів. Як наслідок, при гіперфункції кори наднирників спостерігається потоншення шкіри та кровоносних судин, а також розвивається остеопороз. *Естрогени* гальмують резорбцію кісткової тканини, а *андрогени* затримують кальцій, фосфор, азот в організмі, сприяючи росту скелета. За нестачі *гормонів щитоподібної залози* сповільнюється обмін протеогліканів та глікопротеїнів сполучної тканини, що веде до затримки води (розвивається слизовий набряк). *Паратгормон* підвищує вміст іонів кальцію у плазмі крові, активує резорбцію кісткової тканини остеокластами, гальмує синтез колагену в остеобластах, активує руйнування органічного матриксу, стимулює реабсорбцію кальцію в нирках, гальмує реабсорбцію фосфатів, а також стимулює синтез активної форми вітаміну D (кальцитріолу, або $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). *Кальцитріол* індукуює синтез кальцій-зв'язувального білка в клітинах тонкого кишечника, підвищує всмоктування кальцію та фосфатів. *Кальцитонін* є антагоністом двох попередніх гормонів, він гальмує резорбцію кісткової тканини остеокластами та остеоцитами, знижує вміст у плазмі крові кальцію і фосфатів.

Колаген забезпечує міцність на розрив і має вигляд потрійної спіралі (тропоколаген), що складається із трьох α-ланцюгів (α-ланцюг колагену – це його вторинна структура). α-ланцюги колагену є лівозакрученими спіралями і мають 3 амінокислотні залишки на 1 виток, що відрізняє їх від α-спіралі глобулярних білків. До того ж, водневі зв'язки, характерні для α-спіралей, у колагеновій спіралі не утворюються. *Тропоколаген* – надвторинна структура колагену – стабілізується водневими зв'язками між α-ланцюгами. Молекули тропоколагену надалі формують *колагенові фібрили*, які, у свою чергу, укладаються у *колагенові волокна* (рис. 10.36, див. кольорову вкладку).

Колагенова спіраль має гліцин у кожній третій позиції (Gly-X-Y), високий вміст проліну та лізину, а також *гідроксипроліну* та *гідроксилізину*. **Проколаген** містить пролін і лізин, тоді як **зрілий колаген** має гідроксипролін і гідроксилізин. Реакції гідроксилювання проліну та лізину каталізуються *проліл-* і *лізилгідроксилазою*, і потребують відповідно кофериенту – *вітаміну С* (рис. 10.37).

Залишки лізину та гідроксилізину необхідні для підвищеної міцності колагенових фібрил шляхом утворення ковалентних зв'язків між сусідніми молекулами колагену. При порушенні формування гідроксилізину (**мутації лізилгідроксилази, дефіцит вітаміну С**) порушується формування ковалентних зв'язків, позаклітинний матрикс стає крихким, і структури, утворені колагеном (шкіра, зв'язки, кістки, кровоносні судини), стають менш міцними. **Поява гідроксипроліну та гідроксилізину у сечі** є маркерами ушкодження сполучної тканини. На сьогодні виявлено близько 28 типів колагену, найпоширеніші з них наведено в табл. 10.18.

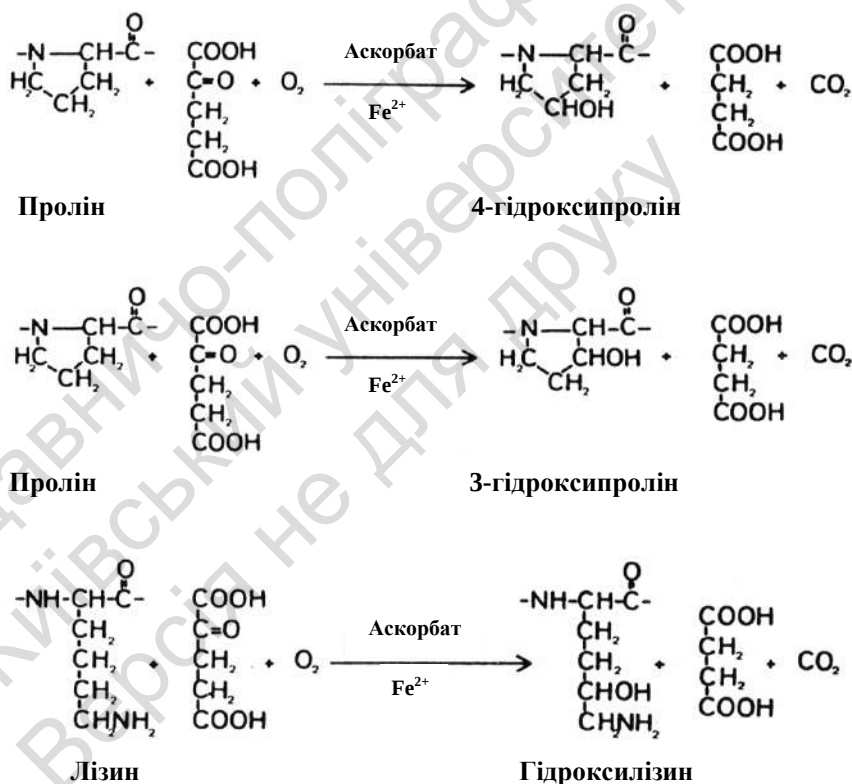


Рис. 10.37. Механізми формування гідроксипроліну й гідроксилізину при дозріванні колагену

Таблиця 10.18

Коротка характеристика деяких типів колагену

Тип	Особливості структури	Локалізація
Тип I	Фібрилярний	Кістки, дентин, шкіра, зв'язки, стінки кровоносних судин
Тип II	Фібрилярний	Зв'язки, склоподібне тіло
Тип III	Фібрилярний	Селезінка, шкіра, м'язи, аорта
Тип IV	2D-складчастий	Базальна мембрана
Тип V	Фібрилярний з глобулярними кінцями	Ретина, зуби, кістки, плацента, шкіра, гладенькі м'язи
Тип XVII	Трансмембранний	Гемідесмосоми шкіри

Е л а с т и н – високогідрофобний (90 % неполярних амінокислот – аланін, валін, лейцин, ізолейцин) білок сполучної тканини, який еластичний і дозволяє багатьом тканинам відновлювати свою форму після стиснення. Також цей білок має великий вміст гліцину і проліну, містить гідроксипролін, але в 10 разів менше, ніж у колагені, не містить триптофану та цистеїну. Еластин міститься в артеріях, а також важливий для легень, еластичних зв'язок і сухожиль, шкіри, жовчного міхура.

Тільки в еластині містяться такі сполуки, як **десмозин** та **ізодесмозин** (рис. 10.38). Завдяки своїй будові (4 залишки лізіну, з'єднані радикалами, утворюють заміщене піридинове кільце) вони можуть одночасно входити до складу 4-х поліпептидних ланцюгів і утворювати поперечні ковалентні зшивки. Це пояснює особливість еластину – можливість розтягуватися у 2-х напрямках. Ще одна незвична амінокислота, характерна для еластину, – **лізиннорлейцин**. Вона також забезпечує поперечні зв'язки у молекулі еластину.

Протеоглікани – це складні білки, що містять глікозаміноглікани (*мукополісахариди*) як вуглеводний компонент, а також білковий компонент – кор. **Глікозаміноглікани** – це лінійні полімери, побудовані з *дисахаридних одиниць*, які повторюються (див. також розд. 5). Мономерами глікозаміногліканів, які представлені сполуками, що належать до 6-ти класів (хондроїтинсульфати, дерматансульфати, кератансульфати, гепарансульфати, гепарин та гіалуронова кислота) зазвичай є **залишок глюкозаміну (або галактозаміну) та D-глюкуронова (або L-ідуоронова) кислота**. Гіалуронова кислота, на відміну від інших протеогліканів, не сполучається з білковим кором, а є довгою лінійною молекулою, що слугує для прикріплення протеогліканів (за допомогою лінкерних білків) із формуванням **протеогліканових агрегатів** (рис. 10.39).

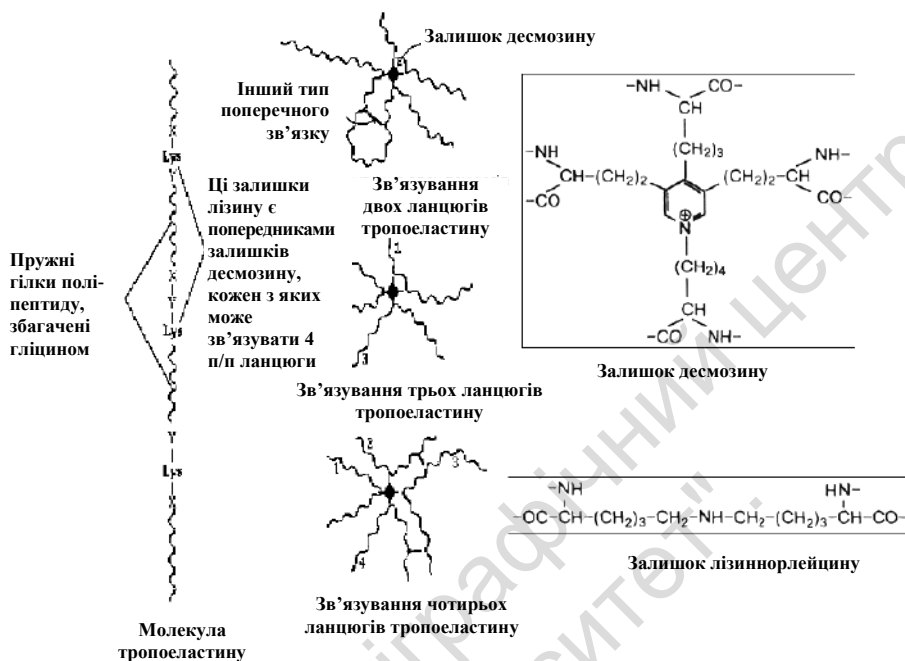


Рис. 10.38. Формування десмозину й ізодесмозину, а також лізиннорлейцину – амінокислот, специфічних для еластину

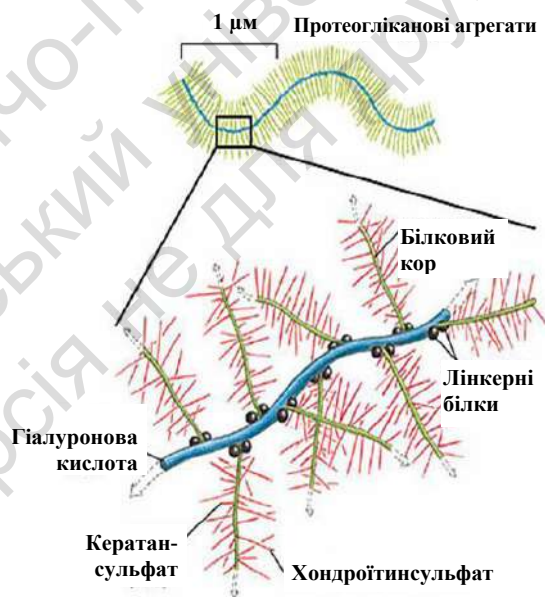


Рис. 10.39. Структура протеогліканових агрегатів

Адгезивні глікопротеїни різних типів мають подібну будову і функції. Наприклад, **фібрoneктин** є димером, побудованим із подібних між собою поліпептидних ланцюгів, що пов'язані між собою дисульфідними зв'язками поблизу С-кінцевої ділянки (рис. 10.40, див. кольорову вставку). Обидві субодиниці мають ряд *доменів із модульною будовою*, тобто містять амінокислотні послідовності, які багатократно повторюються. Різні домени здатні зв'язувати різні білки – колаген, еластин, клітинні рецептори, фібрин, протеоглікани. Ця особливість будови фібрoneктинів надає їм властивостей "молекулярного клею".

Тенасцин зустрічається в ембріональних тканинах. У зрілих тканинах деяка його кількість міститься в речовині сухожиль і хрящів; також він експресується в процесі загоєння ран. За формою молекула тенасцину нагадує колесо, шпичками якого є 6 поліпептидних ланцюгів (субодиниць), зв'язаних дисульфідними зшивками (рис. 10.41). Кожний поліпептидний ланцюг складається із кількох коротких амінокислотних послідовностей, які повторюються кілька разів, тобто *модулів*, і мають кілька функціонально різних доменів, одні з яких зв'язують фібрoneктин, а інші – трансмембранний протеоглікан синдекан.



Рис. 10.41. Схематична структура тенасцину

Ламінін – хрестоподібна структура з трьох поліпептидних ланцюгів, зв'язаних дисульфідними зшивками (рис. 10.42). Він входить до складу базальної мембрани та відіграє роль адгезивного субстрату для різних клітин, посилює проліферацію, зв'язується з рецепторами, колагеном IV типу.

Вікові та патологічні аспекти сполучної тканини. Патології колагену. Відомо понад 400 мутацій у генах, що кодують колагенові білки. Зокрема, мутації у генах колагену I типу ведуть до розвитку дефектів кісток (від летальних форм до остеопорозу), II типу – призводять до різних захворювань хряща (хондродисплазії, остеоартрозу). Спадкові порушення колагену X типу (особливо в поєднанні з подібними дефектами колагену II типу) спричиняють розвиток хондродисплазій. Мутації у генах колагену III типу виявляються дефектами будови кровоносних судин та інших тканин, від важких форм синдрому Елерса–Данлоса до аневризм аорти. Спадкові дефекти колагену IV типу (що міститься у базальній мембрані) пов'язані із захворюваннями нирок (синдром Алпорта, який може асоціюватись із дифузним лейоміоматозом стравоходу), і колагену VII типу (який утворює якірні фібрили в базальних мембранах) – із утворенням пухирів та рубців на шкірі. Додаткова інформація про деякі з вищенаведених станів, а також відомості щодо інших розладів, пов'язаних як з мутаціями у генах колагенів, так і з порушенням перетворення проколагену на зрілий колаген, наведено в табл. 10.19.

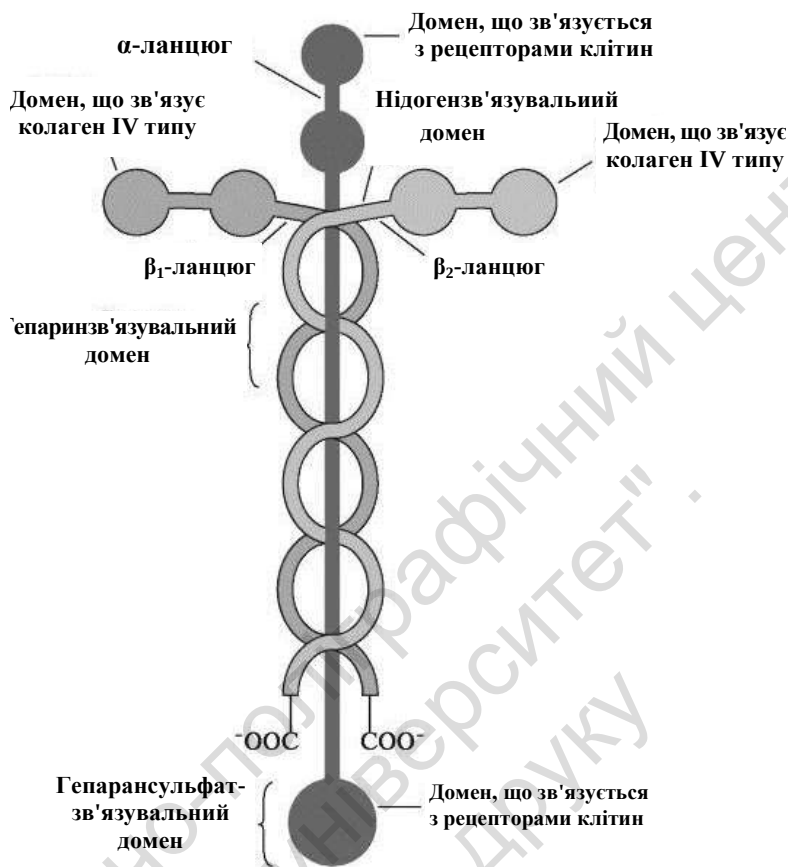


Рис. 10.42. Схематична структура ламініну

Таблиця 10.19

**Приклади захворювань,
пов'язаних із мутаціями у генах колагенів
та спадковим порушенням процесів дозрівання колагену**

Захворювання	Дефект обміну	Клінічні прояви
Недосконалий остеогенез	Дефекти генів, які кодують утворення $\alpha_1(I)$ -ланцюга. Зниження кількості колагену I типу	Голубі склери, підвищення ламкості та деформації кісток
Синдром Елерса–Данлоса (тип IV)	Дефекти генів, що кодують $\alpha_1(III)$ -ланцюги), порушення структури кінця ланцюга колагену	Спонтанні розриви артерій, матки, шкіра, що легко травмується

Захворювання	Дефект обміну	Клінічні прояви
Синдром Елерса–Данлоса (тип V)	Зменшення кількості поперечових зшивок, відсутність лізілгідроксилази	Надмірна рухливість суглобів
Синдром Елерса–Данлоса (тип VI)	Недостатність лізілгідроксилази, зменшення кількості гідроксилізу	Порушення росту, ламкість капілярів
Синдром Елерса–Данлоса (тип VII)	Недостатність амінопроколагенпептидази	Надмірна рухливість суглобів, погане загоєння ран
Хвороба Менке	Недостатність лізілгідроксилази та міді	Кучеряве волосся, затримка росту
Синдром Марфана	Дефект гена, що кодує синтез фібриліну. Зменшення поперечових зшивок у колагені	Аневризми аорти, деформація скелета (арахнодактілія, розхитаність суглобів), ектопія кришталика
Цинга	Зниження кількості гідроксипроліну	Підвищена ламкість капілярів, погане загоєння ран

Синдром Елерса–Данлоса (дефіцит колагену III типу) – спадковий розлад, що призводить до прогресуючого зниження функцій колагену у зв'язках, клапанах серця, стінках органів і судин. **Недосконалий остеогенез** призводить до різкого порушення структури кістки, що спричиняє часті переломи, які виникають у ранньому віці. Переломи, у свою чергу, призводять до постійних деформацій кінцівок (рис. 10.43, див. кольорову вкладку). Причиною є знижений вміст та/або аномальний колаген I типу через мутації його гена (найчастіше зустрічаються заміни гліцину). За тяжкістю захворювання варіює від легкої форми до летальної перинатальної і проявляється крихкістю та деформацією кісток, низьким ростом, аномаліями зубів; хворі часто мають сіро-сині склери та знижений слух.

Надмірне утворення колагенових фібрил характерне для ряду захворювань сполучної тканини – прогресуючого системного склерозу, склеродермії, поліміозиту, а також для фіброзу легень, гломерулосклерозу, цирозу печінки. Інтенсивний синтез колагену також спостерігається при загоєванні ран, тоді як при нестачі вітаміну С, заліза, гіпоксії синтез колагену, навпаки, гальмується. **Цинга (скорбут)** – харчовий дефіцит вітаміну С, що спричиняє аномалії у колагені (геморагії, втрату зубів, набряк і кровоточивість ясен) (рис. 10.44, див. кольорову вкладку).

Патології протеогліканів. До хвороб цієї групи насамперед належать **мукополісахаридози**. В основі їхнього розвитку лежить недостатність ферментів (*лізосомальних гідролаз*), які розщеплюють глікозаміноглікани (мукополісахариди), через що виникає аномальне накопичення в клітинах ГАГ та/або проміжних продуктів їхнього розпаду, підвищується їхня екскреція із сечею. Відомо понад 8 типів мукополісахаридозів з різними проявами (деформації скелета, малорухливі суглоби, низький ріст, мутна рогівка ока тощо; див. розд. 5). Діагностика ґрунтується на ідентифікації метаболітів ГАГ у сечі та виявленні дефектів ферментів у культурі фібробластів, а під час вагітності – в амніотичній рідині.

Остеопороз – системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням кісткової маси та порушенням структури кісткової тканини і призводить до підвищеної ламкості кісток. Остеопороз називають "мовчазною епідемією", оскільки втрата кісткової тканини відбувається повільно і діагностується зазвичай лише після переломів. На остеопороз страждає 30 % жінок та 15 % чоловіків після 50 років, щорічно переломи кісток внаслідок остеопорозу виникають у 1,5 млн людей (за даними США). Найважливіші фактори ризику розвитку остеопорозу наведено в табл. 10.20.

Таблиця 10.20

Фактори ризику розвитку остеопорозу

Абсолютні	Відносні (на які можна вплинути)
Жіноча стать	Паління
Етнічна належність (біла і азіатська раси)	Зловживання алкоголем
Родинний анамнез остеопорозу, переломи шийки стегна у близьких першої лінії	Зловживання кофеїном
Похилий вік	Малорухливий спосіб життя
Низька маса тіла (для жінок <60 кг)	Надмірне фізичне навантаження
Рання менопауза (40–45 років і раніше)	Недостатнє вживання молочних продуктів, надмірне вживання м'яса
Періоди аменореї та/або олігоменореї, безпліддя, оваріектомія	Недостатнє вживання кальцію, дефіцит вітаміну D
Хіміотерапія, прийом ГКС	

Післяменопаузальний остеопороз характеризується прогресуючою втратою кісткової тканини, яка починається після менопаузи і через 10–15 років після зупинки функції яєчників призводить до переломів кісток. Найчастіше виникають переломи променевої кістки, шийки стегна та компресійні переломи тіл хребців. Після менопаузи посилюються

процеси резорбції кістки. Розрізняють жінок, які "нормально", "швидко" та "повільно" втрачають кісткову масу. "Нормальна" втрата – зменшення кісткової маси до 1-2 % за рік (таких жінок 75 %), "швидка" втрата – до 6 % за рік (таких жінок 25 %). Критерії діагностики – остеоденситометрія (визначення щільності мінерального матриксу кістки), рентгенологічне дослідження, біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини.

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, яке характеризується прогресуючою деструкцією суглобового хряща та субхондральної кістки. Поширеність ОА серед дорослого населення становить 10–12 %, а рентгенологічні ознаки виявляються приблизно у третини осіб віком від 25 років. При ОА розвивається протеогліканова недостатність. Пошкодження хондроцитів приводить до вивільнення ферментів, які руйнують колаген (колагеназа, еластаза, пептидаза) та протеоглікани (стромелізін, катепсин). Вміст колагену II типу у фібрилах зменшується, матрикс втрачає протеоглікани, міцність та еластичність суглобового хряща зменшуються. Репарація артрозного хряща неповноцінна, у ньому з'являються хондроцити зі зміненим фенотипом, які синтезують, окрім основного колагену IIВ типу, ембріональний колаген ІІА типу та мінорні колагени III, VI типів, що порушує процеси утворення колагенових фібрил.

При ОА утворюються і неповноцінні протеоглікани з аномальною структурою, які слабо зв'язані з гіалуроновою кислотою та колагеновою сіткою хряща і легко покидають матрикс. Такі протеоглікани слабкіше утримують воду, що призводить до зростання вмісту вільної води у хрящі. Надлишкова вода поглинається колагеном, який набрякає і розволонюється. Хрящ при цьому втрачає амортизуючу функцію, порушується структура субхондральної кістки.

Колагенози (дифузні захворювання сполучної тканини) – велика група аутоімунних захворювань, які характеризуються розвитком системної імунізапальної реакції у сполучній тканині різних органів (із пошкодженням волокнистих структур, екстрацелюлярного матриксу, мікроциркуляторного русла, з надмірним утворенням колагенових фібрил). Для цих розладів характерне ушкодження всіх структурних складових сполучної тканини. До колагенозів належать ревматизм, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, дерматоміозит, вузликовий периартеріт.

Для більшості колагенозів характерне системне ураження суглобів (поліартрит), ураження серозних оболонок (полісерозити), ураження судин (синдром Рейно), ураження шкіри, вісцерити, хоча ці прояви специфічні для кожного захворювання. У крові та сечі виявляються маркери деструкції сполучної тканини (гідроксипролін, гідроксилізін, ГАГ, серомукоїди тощо), які використовуються для оцінки ступеня активності

запального процесу. Для діагностики обов'язкове визначення рівня ауто-антитіл проти компонентів власних клітин (антинуклеарних антитіл, антитіл до дволанцюгової ДНК, антирибосомальних антитіл тощо).

Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини. Швидкість утворення або руйнування кісткового матриксу може оцінюватись за активністю ферментів клітин кісткової тканини та її компонентів, які потрапляють у кровообіг під час синтезу або резорбції кістки. Розрізняють маркери формування та резорбції кістки.

Маркери резорбції кістки. При захворюваннях скелета порушуються процеси ремоделювання кістки, причому частіше з прискоренням резорбції кісткової тканини. Розглянемо докладніше існуючі маркери резорбції кістки.

Тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ) – лізосомальний фермент, кісткова ізоформа кислої фосфатази, що також міститься у передміхуровій залозі. Для виділення кісткової ізоформи використовують L(+)-тартрат, який інгібує активність передміхурової ізоформи і не впливає на кісткову – тартрат-резистентну – кислоту фосфатазу. Тартрат-резистентна кисла фосфатаза виділяється клітинами *остеокластами*. Збільшення активності ТРКФ спостерігається при підвищенні швидкості резорбції кісткової тканини, при остеопорозі, онкологічних захворюваннях з метастазами в кістки, після видалення яєчників. Зниження рівня – при лікуванні препаратами, які гальмують резорбцію кісткової тканини (бісфосфонатами, естрогенами).

Піридинолін та дезоксипіридинолін (гідроксилізілпіридинолін та лізілпіридинолін) – є *перехресними "зшивками"* у зрілих формах колагену. Це зв'язки, які утворюються між пептидними ланцюгами за допомогою залишків лізину та гідроксилізіну і стабілізують молекули колагену та еластину. Піридинолін і дезоксипіридинолін вивільнюються з кісткового матриксу при його руйнуванні, повторно не використовуються й екскретуються із сечею у вільній (40 %) та зв'язаній із пептидами формі (60 %). Визначаються методами вискоєфективної рідинної хроматографії та імуноферментного аналізу. Рівні "зшивок" в сечі у дітей вищі, ніж у дорослих, унаслідок активного метаболізму кісткової тканини. Значення цих показників зростають на 50–100 % під час менопаузи, а також при остеопорозі, гіперпаратиреозі, злоякісних пухлинах кісток, а знижуються після прийому естрогенів і бісфосфонатів.

Продукти деградації колагену I типу – N- та C-телопептиди. Під час оновлення кісткової тканини колаген I типу, що формує 90 % органічного матриксу кістки, деградує, а невеликі пептидні фрагменти потрапляють у кров та екскретуються нирками. Визначаються в сечі та в сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Вміст цих речовин у за-

значених рідинах зростає при остеопорозі та хворобі Педжета, а знижується під впливом терапії препаратами, які гальмують резорбцію кісток.

Кальцій у сечі (натщесерце). Вміст кальцію в сечі, який визначається натщесерце, відповідає його кількості, яка вивільнюється під час резорбції кісткової тканини. Це найдешевший метод оцінки резорбції кістки, однак малочутливий, оскільки сильно залежить від ниркового транспорту цього іона.

Гідроксипролін у сечі (натщесерце). Вільний гідроксипролін утворюється під час деградації колагену і повторно не використовується для його синтезу. У сечі гідроксипролін існує у вільній та зв'язаній із білками формі. Оскільки половина всього колагену міститься в кістковій тканині, то екскрецію гідроксипроліну із сечею з певними допущеннями можна вважати *маркером резорбції кісткової тканини*.

Гідроксилізинові глікозиди в сечі. Вільний гідроксилізін утворюється при розпаді колагену і повторно не використовується. Існує у вигляді галактозилгідроксилізіну та глікозилгалактозилгідроксилізіну. Екскреція із сечею цих глікозидів є більш чутливим маркером кісткової резорбції, ніж екскреція гідроксипроліну, і зростає з віком та при остеопорозі.

Маркери формування кістки. Остеокальцин (кістковий глутаміновий білок, BGP) – невеликий вітамін-К-залежний неколагеновий білок кісткової тканини та дентину. Синтезується остеобластами і включається у позаклітинний матрикс кістки, частина його потрапляє в кровообіг. Вміст остеокальцину визначають радіоімунним методом. Рівень остеокальцину в сироватці у період статевого дозрівання корелює з ростом скелета. Значення цього показника зростає при захворюваннях, для яких характерне збільшення швидкості утворення кістки – гіперпаратиреозі, гіпертиреозі, хворобі Педжета, акромегалії, а знижується при гіпотиреозі, гіпопаратиреозі, хворобі Іценко–Кушинга, у хворих, які отримують глюкокортикоїди, при множинній мієломі та гіперкальціємії, зумовленій злоякісними пухлинами, у дітей при рахіті.

Лужна фосфатаза є маркером утворення кістки. Головними джерелами лужної фосфатази в крові є кісткова тканина і печінка, тому необхідно визначати кісткову ізоформу лужної фосфатази за допомогою високоспецифічних антитіл. Активність кісткової форми лужної фосфатази збільшується з віком, після менопаузи, при хворобі Педжета (у понад 20 разів), при рахіті, гіперпаратиреозі, злоякісних захворюваннях з ураженнями кісток.

Кінцеві пептиди проколагену I типу. Перед збиранням фібрил колагену I типу від його молекули відокремлюються *N*-кінцеві (*p-coll-I-N*) та *C*-кінцеві (*p-coll-I-C*) пептиди. Їх ще називають *проколагеновими N-кінцевими* (PINP) та *C-кінцевими* (PICP) *пропептидами*. Вони циркулюють в крові й є *маркерами синтезу колагену та утворення кістки*.

Дані щодо діагностичної цінності визначення пропептидів колагену I типу поки що суперечливі.

Біохімічні маркери деструкції хряща. Відомі на сьогодні маркери метаболізму хряща є здебільшого показниками його деструкції. При руйнуванні хряща його компоненти з'являються в крові й екскретуються із сечею.

Загальний вміст ГАГ та їхніх фракцій у сироватці крові, екскреція ГАГ із сечею. При остеоартрозі загальний вміст ГАГ у сироватці крові підвищується залежно від тривалості захворювання, кількості уражених суглобів та ступеня деструкції. Вміст фракції хондроїтинсульфатів може зменшуватись унаслідок порушення їхнього синтезу хондроцитами, а кератансульфату – підвищуватись. Екскреція ГАГ із сечею зростає.

Іншими біохімічними маркерами деструкції хряща (деякі з них уже були описані) є:

- підвищення вмісту гідроксипроліну в сироватці крові, збільшення його екскреції з сечею;
- підвищення вмісту продуктів деградації колагену II типу (N- та C-телопептидів) у сироватці крові та "зшивок" (піридиноліну, дезокіпіридиноліну) у крові та сечі;
- підвищення активності матриксних металопротейназ (колагенази, стромелізину);
- поява в сироватці крові неколагенових білків хряща – фібронектину, хрящового олігомерного матриксного протеїну;
- підвищення вмісту в сироватці крові сероглікоїдів, сіалових кислот.

10.7. Біохімічні маркери в діагностиці інфаркту міокарда

10.7.1. Загальна характеристика інфаркту міокарда

Інфаркт міокарда – це захворювання, що розвивається внаслідок обтурації (стискання) просвіту коронарної артерії – судини, через яку здійснюється кровопостачання міокарда. По суті, це загибель (некроз) серцевого м'язу внаслідок його тривалої та незворотної ішемії, спричиненої спазмом або тромбозом коронарних артерій (рис. 10.45, див. кольорову вкладку).

Причинами, що можуть спровокувати розвиток інфаркту, можуть бути атеросклероз коронарної артерії, її хірургічна обтурація, формування тромбу, дія бактеріальних та інших токсинів, пухлиногенез. У понад 90 % випадків гострого ІМ коронарна артерія перекивається гостро роз-

винутим тромбозом – найчастіше внаслідок розриву атеросклеротичної бляшки, активації тромбоцитів і запуску системи коагуляції.

Процес необерненої деструкції із загибеллю клітин починається через 20–40 хв від моменту оклюзії коронарної артерії. Гістохімічні дослідження свідчать, що запаси глікогену в кардіоміоцитах щезають через 3–4 год після настання важкої ішемії. Протягом перших 2 год зміни у клітинах нарастають і стають необерненими. У міокарді розвивається асептичний ішемічний некроз (рис. 10.46, див. кольорову вкладку).

Розвиток інфаркту відбувається у чотири етапи:

1) *ішемія (вплив гіпоксії)* – ця стадія є передінфарктним станом і може тривати досить довго, часто її навіть виділяють як окреме захворювання – **ішемічна хвороба серця**, в основі якої лежить порушення кровообігу в коронарних артеріях (звідси інша назва цієї патології – **коронарна хвороба серця**). Основні фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця наведені у табл. 10.21. Загострення ішемічної хвороби проявляється гострим інфарктом міокарда або раптовою коронарною загибеллю.

2) *пошкодження,*

3) *некроз,*

4) *рубцювання.*

Таблиця 10.21

Фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця

Спосіб життя:

Висококалорійна дієта (збагачена жирами і холестерином)

Паління (ризик зростає на 60 %)

Зловживання алкоголем

Низький рівень фізичної активності

Індивідуальні характеристики:

Вік (понад 50 років)

Стать (у віці 45–50 років чоловіки хворіють у 5 разів частіше за жінок)

Родинний анамнез (ІХС, атеросклероз)

Психосоціальні фактори

Біологічні й фізичні характеристики:

Підвищений рівень ЛПНЩ

Низький рівень ЛПВЩ

Гіпертензія

Гіперглікемія

Цукровий діабет (у чоловіків – на 50 %, у жінок – 100 %)

Ожиріння

Фактори, що сприяють тромбоутворенню

Стадія ішемії пов'язана з процесами програмованої загибелі клітин – апоптозу, індуктором якого є цитокіни, переважно TNF- α , експресія якого моноцитами і клітинами міокарда значно зростає при розладах циркуляції крові. Три останні стадії інфаркту пов'язані з вичерпанням компенсаторних механізмів, ушкодженням метаболізму та функції міокарда. Тут переважають некротичні процеси, особливо на двох останніх стадіях. Схематично біохімічні зміни при гострому інфаркті міокарда наведено на рис. 10.47, а інформація щодо факторів, які провокують серцевий напад та його симптоми – у табл. 10.22.

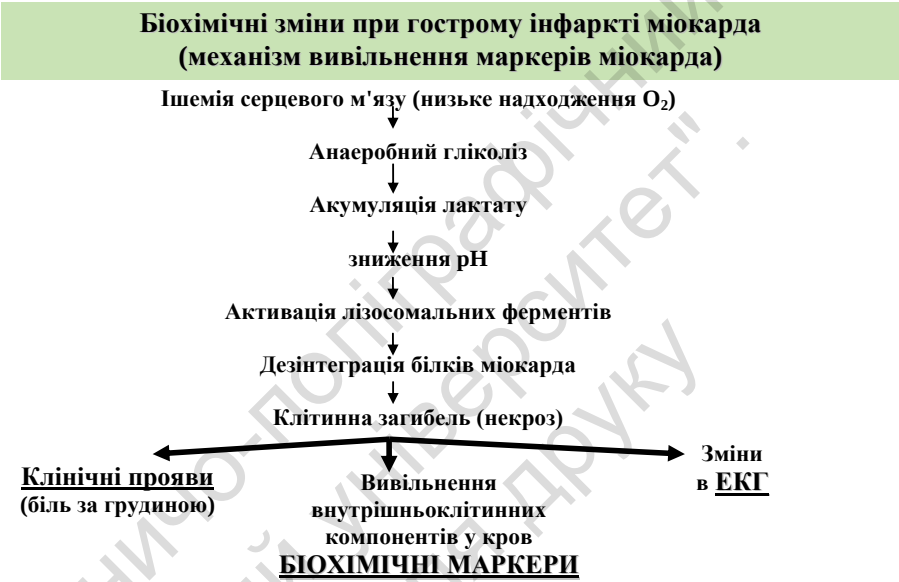


Рис. 10.47. Біохімічні зміни при гострому інфаркті міокарда

Таблиця 10.22

Фактори, що провокують серцевий напад та його симптоми

Провокуючі фактори	Симптоми нападу
Емоційне навантаження Фізичне навантаження Вранішній час (підвищення симпатичного тону і ризик тромбозів із 6.00 до 12.00 год)	Інтенсивний біль за грудиною Раптова слабкість Задуха Запаморочення Хворий занепокоєний Блідість шкірних покривів Вологість шкірних покривів Лихоманка

Для встановлення попереднього діагнозу інфаркту міокарда використовують такі критерії ВООЗ (позитивними мають бути принаймні 2 із 3-х):

- 1) типові болі за грудниною;
- 2) наявність змін у ЕКГ;
- 3) зростання рівнів біохімічних показників-маркерів інфаркту міокарда.

Додатково можуть призначатися такі діагностичні процедури, як УЗД серця і рентгенографія грудної клітини, яка дозволяє виявити ускладнення інфаркту (застій у легенях). Водночас понад 25 % хворих, у яких інфаркт міокарда був підтверджений на аутопсії, не мають змін у ЕКГ.

Основні критерії для ідеальних маркерів інфаркту міокарда такі:

- 1) **специфічність**: для клітин серцевого м'язу (виключається хибно-позитивний результат);
- 2) **чутливість**: швидке вивільнення після настання нападу (рання діагностика), виявляються при найменшому ушкодженні і завжди виявляються при ушкодженні (виключається хибнонегативний результат);
- 3) **прогностичність**: зв'язок між рівнями у плазмі крові і вираженістю ушкодження;
- 4) **тривалість підвищених значень**: дозволяє діагностувати через певний час після нападу;
- 5) **достовірність**: згідно з принципом достовірності;
- 6) **простота, дешевість**: тест може бути виконаний будь-де за невеликих коштів і не потребує висококваліфікованого персоналу;
- 7) **швидкість**: швидка діагностика.

10.7.2. Використання біохімічних маркерів сироватки крові в діагностиці інфаркту міокарда

Найважливіші сироваткові біохімічні маркери інфаркту міокарда наведено в табл. 10.23.

Таблиця 10.23

Найважливіші сироваткові біохімічні маркери інфаркту міокарда

Ферменти (ізоферменти) серцевого м'язу	Білки серцевого м'язу
• Загальна креатинкіназна (КК) активність • активність КК-МВ • вміст КК-МВ • аспартатамінотрансфераза • лактатдегідрогеназа	• міоглобін • тропоніни

Ферменти (ізоферменти) серцевого м'язу. **Загальна креатинкіназна (КК) активність** сироватки крові є показником, неспецифічним для серцевого м'язу, оскільки креатинкіназа також наявна в мозку та скелетних м'язах і, отже, активність загальної КК є додатком активностей її окремих ізоформ – КК-ММ, КК-МВ та КК-ВВ.

Активність КК-МВ (КК-2) більш специфічна, ніж загальна КК, але менш специфічна, ніж ТnI, оскільки також наявна у скелетних м'язах. Основні характеристики змін значень цього показника при інфаркті міокарда та особливості його використання в діагностичних цілях наведено в табл. 10.24.

Таблиця 10.24

**Основні характеристики змін значень активності
КК-МВ за інфаркту міокарда та особливості її використання**

Початок зростання: протягом 4–6 год після нападу

Пік: 12–24 год

Повернення до норми: протягом 2-3 днів (підвищення нетривале)

Показання:

- рання діагностика інфаркту міокарда
- діагностика повторного інфаркту

Протипоказання:

- не використовують у віддалені терміни (через 2 дні й пізніше)
- не 100 % специфічність (також зростає при ушкодженні скелетних м'язів)

Вміст КК-МВ зростає на годину раніше, ніж активність КК-МВ, тому цей показник є більш чутливим маркером, але водночас менш специфічний, ніж серцевий тропонін I. Визначення вмісту КК-МВ корисне для діагностики ранніх стадій та повторного інфаркту. Цей показник не використовують у віддалені терміни (через 2 дні й пізніше).

Лактатдегідрогеназна активність (ЛДГ-1, -2) сироватки крові є неспецифічним маркером (високі рівні її активності також виявлені в інших органах). Основні характеристики змін значень цього показника при інфаркті міокарда та особливості його використання в діагностичних цілях наведено в табл. 10.25.

Аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові є неспецифічним маркером (високі рівні її активності також виявлені у печінці). Основні характеристики змін значень цього показника при інфаркті міокарда та особливості його використання в діагностичних цілях наведено в табл. 10.26.

Білки серцевого м'язу. Міоглобін – цитозольний білок, що не специфічний для серцевого м'язу, оскільки також характерний для

скелетних м'язів та нирок. Початок зростання рівнів цього білка у крові більш ранній порівняно з іншими маркерами (протягом 1–4 год), тому цей маркер має високу чутливість і може бути використаний для ранньої діагностики інфаркту міокарда та діагностики повторного інфаркту. Нормалізація цього показника триває протягом 24 год, тому його не використовують у віддалені терміни (через 1 день після нападу).

Таблиця 10.25

**Основні характеристики змін значень активності
ЛДГ-1, -2 при інфаркті міокарда та особливості її використання**

Початок зростання в крові – пізніше за КК-МВ і загальну КК: 8–16 год після нападу (не є маркером на ранніх стадіях)

Пік – через 48 год

Тривалість підвищення – 5–6 днів після нападу (часом може залишатися підвищеною до 14 днів)

Показання:

- використовують для діагностики інфаркту міокарда у віддалені терміни (через 2 дні після нападу й пізніше)

Протипоказання:

- не використовують для ранньої діагностики інфаркту міокарда та діагностики повторного інфаркту
- не 100 % специфічність (також зростає при ушкодженні інших органів)

Таблиця 10.26

**Основні характеристики змін значень активності
АсАТ при інфаркті міокарда та особливості її використання**

Початок зростання в крові – 6–12 год після нападу (не є маркером на ранніх стадіях)

Пік – через 30 год

Нормалізація – через 2–6 днів після нападу

Протипоказання:

- не 100 % специфічність (також зростає при ушкодженні печінки)

Серцеві тропоніни. Білковий комплекс тропоніну входить до складу тонких філаментів посмугованих м'язів і складається із трьох субодиниць: TnT, TnI та TnC із різними структурами та функціями (див. також підрозд. 10.6). Серцеві тропоніни (сTn) відрізняються від тропонінів скелетних м'язів, тому ці білки більш специфічні для діагнозу ІМ. Золотим стандартом діагностики ІМ на сьогодні є визначення серцевих тропонінів сTnI

та cTnT. Зокрема, **cTnI** має 100 %-ву специфічність до серцевого м'язу, а також високу чутливість щодо мінімальних ушкоджень при інфаркті міокарда. Початок зростання рівнів цього показника у крові спостерігається протягом 6 год після нападу інфаркта, пік – близько 24-ї години. Серцеві тропоніни зникають із крові приблизно через тиждень (довше залишаються у кровоносному руслі), тому їхнє визначення можна використовувати у віддалені терміни після нападу для діагностування патології, але не можна застосовувати для діагностики повторних інфарктів.

Загальні особливості часових змін в активностях ферментів та вмісту серцевих білків наведено в табл. 10.27, а значення основних параметрів кожного показника-маркера інфаркту міокарда, що мають діагностичну цінність, наведено в табл. 10.28. Часові криві підвищення рівнів сироваткових маркерів при гострому інфаркті міокарда наведено на рис. 10.48 (див. кольорову вкладку). Час найкращого визначення маркерів ушкодження міокарда наведено в табл. 10.29.

Загальні рекомендації для використання біохімічних маркерів при діагностиці інфаркту міокарда. Визначення біохімічних маркерів інфаркту міокарда рекомендовано для всіх пацієнтів, що скаржаться на болі за грудниною (із клінічними симптомами та ЕКГ). Для досліджень використовують плазму крові, забір якої здійснюють при надходженні пацієнта до відділення, а потім як мінімум кожен день в перші 6–9 год. Для діагностики визначають такі типи маркерів:

- **ранні маркери:** *міоглобін* з'являється у крові рано (протягом менш ніж 4 год), але він неспецифічний і недовго залишається у підвищеній концентрації (менш ніж 2 дні);
- **характерні маркери:** *тропонін* з'являється у крові пізніше за міоглобін (протягом 6 год), але 100 % специфічність і залишається довше (1 тиждень).

Тропонін зазвичай є **головним маркером вибору**, а **другорядним** – вміст КК-МВ.

Таблиця 10.27

**Загальні особливості часових змін
в активностях ферментів та вмісту серцевих білків**

- Після нападу ІМ їхні активності зростають**
Початкова фаза зростання триває близько 3 год
Пікові рівні – у межах 18–36 год
Нормалізація рівнів – залежно від тривалості життя молекул ферментів
- Діагностичне значення мають:**
- тривалість зростання,
 - час нормалізації,
 - величина та час настання піку

Таблиця 10.28

Значення основних параметрів кожного біомаркера
інфаркта міокарда, що мають діагностичну цінність

Фермент/ білок	Початок зростання (год)	Пік (год)	Нормалізація (дні)
Серцеві тропоніни	4–6	12–24	До 10
КК-МВ	3–10	12–24	1,5–3,0
Міоглобін	1–4	12	1
Загальна КК	5–12	18–30	2–5
АСТ	6–12	20–30	2–6
ЛДГ-1	8–16	30–48	5–14

Таблиця 10.29

Час найкращого визначення маркерів
ушкодження міокарда (за Е. Браунвальдом, 1998)

Маркер	Оптимальний час визначення
Міоглобін	Через 1-2 год після нападу
Креатинкіназа	Кожні 12 год x 3 рази
МВ ізоензим креатинкінази	Кожні 12 год x 3 рази Чутливість зростає при визначенні кожні 6–8 год
Ізоформа МВ	Через 60–90 хв після болю за грудниною
ЛДГ	Однократно, через 24 год після нападу
Серцевий тропонін Т	Однократно, через 12 год після нападу
Серцевий тропонін І	Однократно, через 12 год після нападу

10.8. Онкомаркери

10.8.1. Сучасні уявлення про механізми канцерогенезу

Онкологія – це галузь медицини, яка вивчає молекулярні механізми виникнення та розвитку злоякісних пухлин, способи їхньої діагностики та лікування. Виникнення злоякісних пухлин є наслідком появи в органі-

змі патологічних клітин, які мають структурний, функціональний та біохімічно-метаболічний атипізм, а також здатність до неконтрольованого поділу. У результаті такі клітини втрачають здатність відповідати на регуляторні сигнали організму і стають некерованими.

Відомо, що нормальні клітини людини мають обмежену кількість поділів. У 60-х роках ХХ ст. *Леонард Хейфлік* і *Пол Мурхед* уперше на культурі фібробластів довели, що нормоцити здійснюють приблизно 50 ± 10 поділів, після чого поділи припиняються. Цю закономірність у здатності до реплікації не змогли виявити лише в гермінальних, ракових і стовбурових клітинах. Трансформована клітина здатна до необмеженої кількості поділів, тобто володіє **імортальністю** – властивістю, що успадковується дочірніми клітинами.

Описаний вище **ліміт Хейфліка** пов'язаний зі скороченням довжини спеціальних ділянок ДНК на кінцях хромосом – **теломер**. Більшість соматичних клітин не має активної *теломерази*, тому при кожному поділі розмір теломер скорочується (ДНК-полімераза не здатна реплікувати кінці молекули ДНК). Після певної кількості поділів теломери щезають зовсім, і клітина залишається на певній стадії клітинного циклу або запускає програму **апоптозу** – поступового руйнування клітини, що проявляється в зменшенні її розміру та мінімізації залишків, які потрапляють у позаклітинний простір після її руйнування.

Теломераза (зворотна транскриптаза) – фермент, що додає особливі повторювальні послідовності нуклеотидів до 3'-кінця ланцюга ДНК на ділянках теломер, розташованих на кінцях хромосом у клітинах еукаріот (рис. 10.49, див. кольорову вкладку). Із нею сполучена особлива молекула РНК, що використовується як матриця для зворотної транскрипції.

Канцерогенез є багатоступінчастим процесом, під час якого відбувається накопичення мутацій, порушується регуляція поділу та міграції клітин, зменшується чутливість клітин до регуляторних сигналів, які надходять зовні, блокуються механізми диференціювання та апоптозу.

На сьогодні загальноприйняті такі стадії канцерогенезу:

1. Трансформація. На цій стадії відбувається перетворення протоонкогенів, наявних у клітині, на активні онкогени. *Протоонкогени* – це нормальні клітинні гени, посилення або зміна функції яких перетворює їх на онкогени. *Онкогени* – це клітинні (внутрішні) або вірусні (зовнішні) гени, експресія яких збільшує ймовірність виникнення або прогресування злоякісної пухлини. Унаслідок перетворення протоонкогенів на онкогени виникає **іморталізація** – клітинне безсмертя. Відбувається експресія активних клітинних онкогенів і синтез відповідних білків, які можуть бути компонентами пропроліферативних сигнальних каскадів, транскрипційними факторами, ростовими факторами та рецепторами факторів росту. Це призводить до безперервного процесу проліферації, і трансфор-

мована клітина стає джерелом пухлини. На заключній стадії виникає здатність клітин до **трансплантації**.

2. Проліферація, або розмноження. На цьому етапі геном клітини змінений у напрямку безконтрольної гіперплазії, що призводить до формування *первинного пухлинного вузла*, потім утворення *пухлини*. До певних меж зупинити проліферацію здатні *пухлинні супресори* – клітинні гени, що пригнічують пухлинний ріст; інактивація цих генів зазвичай спостерігається при ракових захворюваннях і призводить до прогресії пухлини.

3. Прогресія пухлини. Ознаки злоякісності пухлини наростають швидше, ніж збільшуються її розміри. До цього призводить нестабільність геному ракової клітини і формування більш злоякісних клонів у результаті зовнішніх впливів і ендогенних реакцій.

Канцерогенні фактори – це екзо- та ендогенні фактори, під впливом яких відбувається злоякісна трансформація клітин. Із 4 млн відомих науці хімічних сполук на канцерогенну активність на сьогодні досліджені близько тисячі (0,025 %). Серед хімічних речовин із доведеною канцерогенністю варто зазначити азатіоприн, азбест, бензидин, бензол, берилій, кадмій, миш'як, хром, нікель та їхні сполуки, вінілхлорид, гірчичний газ, кристалічний кремній, радон, діоксини, пари сірчаної кислоти, тальк, оксид етилену тощо.

За хімічною структурою канцерогенні речовини можуть належати до різноманітних класів неорганічних та органічних сполук:

- *ароматичних азосполук*;
- *ароматичних аміносполук*;
- *металів, металоїдів та неорганічних солей* (найвідоміші канцерогени цієї групи – сполуки ртуті);
- *поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ)*.

За пріоритетністю небезпеки визначено три основних класи відомих на сьогодні канцерогенів.

I. Група поліциклічних ароматичних вуглеводнів, найвідомішим представником яких є **бензопірен**.

II. **Нітрозаміни**.

III. **Важкі метали**, а також **азбести** та **діоксини**, які утворюються під час термічної переробки органічної сировини чи хлорування під дією високих температур.

Поліциклічні ароматичні вуглеводні та їхні похідні утворюються при неповному згорянні нафтопродуктів, побутового сміття та вихлопних газів. Серед них є речовини, у сотні разів небезпечніші за **бензол**. Деякі з них також можуть утворюватися при смаженні їжі та як продукти прогоркання рослинних масел.

Нітрати, нітрити надходять в організм із добривами в овочах. У ШКТ нітрати перетворюються на нітрити, а останні, вступаючи в реакцію з амінами, утворюють канцерогенні **нітрозаміни**. Нітрити додають також у ковбаси та консерви.

Харчові добавки. Деякі харчові добавки (напр., E121 – цитрусовий червоний 2, E123 – амарант) є доведеними канцерогенами, і вони заборонені законодавством у багатьох країнах.

Бензапірен утворюється при смаженні і при приготуванні їжі на грилі. Продукти білкового піролізу утворюються при тривалому нагріванні м'яса у духовці.

Афлатоксини – це смертельно небезпечні мікотоксини, що виробляються грибами декількох видів роду аспергил, які ростуть на зернах, насінні і плодах рослин із високим вмістом олії (напр., на насінні арахісу) та інших субстратах. З усіх біологічно вироблених отрут афлатоксини є найсильнішими гепатоканцерогенами з виявлених на сьогодні. При потраплянні в організм високої дози отрути смерть настає протягом декількох діб через незворотні ураження печінки.

Діоксини – хлорорганічні сполуки, що утворюються при спалюванні побутового сміття.

Бензол – токсична і канцерогенна речовина. Пари бензолу можуть проникати через неушкоджену шкіру. Якщо організм людини підлягає тривалому впливу бензолу в малих кількостях, наслідки також можуть бути дуже серйозними. У цьому випадку хронічне отруєння бензолом може викликати розвиток лейкемії (раку крові) та анемії (нестачі гемоглобіну в крові). Бензол входить до складу *бензину*, широко застосовується в промисловості, є вихідною сировиною для виробництва різних пластмас, синтетичної гуми, барвників.

Формальдегід володіє токсичністю і впливає на ЦНС. Він внесений до списку канцерогенних речовин ГН 1.1.725-98 у розділі "ймовірно канцерогенні для людини", при цьому доведено його канцерогенність для тварин.

Кадмій – кумулятивна отрута (здатний накопичуватися в організмі).

Миш'як – усі сполуки миш'яку отруйні.

Азбест серед канцерогенів стоїть особно. Канцерогенність азбесту виражається в тому, що живий організм не здатний вивести мікроскопічні, вкрай хімічно інертні частинки цієї речовини.

Деякі суміші також мають доведену канцерогенність і здатні викликати різноманітні онкологічні захворювання (табл. 10.30).

Більшість канцерогенів мають ендогенне походження. Дія е н д о г е н н и х к а н ц е р о г е н і в зумовлена порушенням генетичної та гормональної регуляції процесів метаболізму. Органічними сполуками, за властивостями близькими до канцерогенів, є *вітамін D*, *деякі жовчні*

кислоти, статеві гормони, індол, холестерин, а також триптофан та тирозин, які можуть викликати рак сигмоподібної кишки, легенів, печінки, матки, яєчників, лейкози.

Таблиця 10.30

Суміші з доведеною канцерогенністю

Паління	Рак порожнини рота, губи, глотки, стравоходу, шлунка, печінки, підшлункової залози, гортані, легень, нирок, сечового міхура, шийки матки, мієлоїдний лейкоз
Табак для непаління	Рак порожнини рота, носа, носових пазух
Пасивне паління	Рак легень
Алкоголь	Рак порожнини рота, глотки, гортані, стравоходу, шлунка, печінки, підшлункової залози
Кам'яновугільна смола (пек), дьоготь, сажа	Рак шкіри, мошонки, легень, сечового міхура
Мінеральні і сланцеві масла	Рак шкіри, мошонки, легень
Засолена риба китайського приготування	Рак носоглотки, стравоходу, шлунка

Важливими фізичними канцерогенами є ультрафіолетове випромінювання (довжиною хвилі 280–340 нм), іонізуюче випромінювання (електромагнітне, рентгенівське та гамма-випромінювання), механічна травма та фізичне тепло. Частота виникнення злоякісних пухлин корелює з величиною поглинутої дози опромінення. Тропіні радіонукліди, що депонуються в окремих органах, а саме: у кістках, щитоподібній залозі, печінці, кровотвірній тканині тощо, можуть спричиняти ендогенне опромінення. Серед травм найбільше значення мають важкі вогнепальні рани. Рани, які тривало не загоюються, також сприяють розвитку пухлини. Цей факт було відображено в одній із найперших теорій патогенезу раку – теорії хронічного запалення, яку розробив наприкінці XIX ст. німецький патологоанатом Рудольф Вірхов, згідно з якою тривале подразнення і хронічна травма призводять до виникнення пухлин (рис. 10.50).

У 1946 р. Л. О. Зільбер розробив вірусну, а пізніше вірусно-генетичну теорію раку, суть якої полягає в тому, що інтеграція онкогенного вірусу

в геном клітини призводить до її пухлинної трансформації (рис. 10.51). Таким чином, було виокремлено групу біологічних канцерогенів, до якої пізніше також увійшли деякі бактерії та паразити (табл. 10.31).



Рис. 10.50. Рудольф Вірхов
(1821–1902)



Рис. 10.51. Зільбер
Лев Олександрович
(1894–1966)

На сьогодні доведено й існування спадково-обумовлених пухлинних захворювань. Спадкові форми злоякісних пухлин становлять близько 7 %, їх поділяють на три групи:

- **перша група** – успадкування гена, який викликає певну форму раку (напр., ретинобластома, пухлина Вільямса);
- **друга група** – успадкування гена, який збільшує ризик розвитку раку певної локалізації (рак молочної залози, пігментна ксеродерма);
- **третья група** – полігенне успадкування: пухлина виникає при поєднанні у хворого декількох спадкових ознак, пов'язаних із порушенням імунітету.

Ретинобластома (саркома сітківки ока) виникає у дітей раннього віку з нервових клітин. Захворювання передається за аутосомно-домінантною ознакою і пов'язане з делецією довгого плеча 13-ї хромосоми. *Пухлина Вільямса* становить близько 20 % від усіх пухлин у дітей, частіше виникає у віці 3-х років. При пухлині Вільямса існують 2 форми спадковості – аутосомно-домінантна та аутосомно-рецесивна. *Хвороба Дауна* (три-

сомія 21-ї пари хромосом), за цієї патології *мієлолейкоз* зустрічається в 20–30 разів частіше, ніж у решти популяції.

Таблиця 10.31

Деякі біологічні канцерогени

Канцерогенні віруси	
Віруси гепатитів В та С	Гепатоцелюлярний рак
Вірус Т-клітинного лейкозу дорослих	Т-клітинний лейкоз дорослих
Вірус папіломи людини (16 та 18 типи)	Рак шийки матки
Вірус Епштейна–Барра	Лімфома Беркітта, лімфогранульоматоз, рак носоглотки, рак шлунка
Вірус імунодефіциту	Саркома Капоші, лімфоми
Канцерогенні бактерії та паразити	
<i>Helicobacter pylori</i>	Рак шлунка
<i>Schistosoma haematobium</i>	Рак сечового міхура
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Холангіоцелюлярний рак

Періоди виникнення пухлини. Процес виникнення пухлини триває кілька років (залежно від виду пухлини) і має три основних етапи:

1) **фаза ініціації** – поява під впливом канцерогенів латентної пухлинної клітини (або клітин), що має генетично закріплені структурні і функціональні порушення, але не здатна до поділу. Вважають, якщо на таку клітину перестав діяти канцероген, тоді розвиток і поділ її ще може припинитися, і клітина може повернутися до нормального існування. Процес ініціації *триває 8–12 років*;

2) **фаза промоції** – під впливом повторних впливів канцерогенів або промоторів канцерогенезу клітина набуває основних властивостей злоякісної пухлини і здатності до нестримного поділу – початок пухлинного росту. Ініційована клітина в такому стані ділиться декілька разів, цим закріплює генотип і передає його подальшим дочірним клітинам. У цій фазі в клітині закріплюються зміни, набуті у фазі ініціації, вона проходить ще кілька поділів і набуває властивостей *імортальності* – безсмертя. *Триває процес промоції 10–15 років*;

3) **пухлинна прогресія** – подальше спрощення структури і втрата функції пухлинних клітин (відбуваються додаткові мутації, клітини втрачають здатність до диференціювання та виконання нормальної функції, втрачається органотипова та гістотипова будова); надбання здатності до інвазії навколишніх тканин і метастазування.

Передракові захворювання – це захворювання, на фоні яких можливе виникнення злоякісної пухлини. При цьому виокремлюють **факультативний передрак** – захворювання з низькою частотою можливої малігнізації (фіброаденома молочної залози, гамартома легенів, хронічний гастрит тощо) та **облігатний передрак** – захворювання з високою частотою малігнізації (поліпоз шлунково-кишкового тракту, кальозна виразка шлунка, анацидний гастрит тощо).

10.8.2. Класифікації пухлин

Усі новоутворення поділяються на доброякісні та злоякісні.

Доброякісні пухлини (*tumor benignus*) називають за видом тієї тканини, з якої вони виникли, додаючи при цьому суфікс **-ома**, наприклад:

- із жирової тканини – *лінома*,
- із м'язової – *міома*,
- із фіброзної – *фіброма*.

Для цих пухлин характерні наявність капсули, чіткі контури, вони безболісні та рухливі, оскільки не проростають в інші тканини. Метастазів не буває. За клітинною структурою вони не відрізняються від тих тканин, з яких виникли, ростуть довго (причому ріст – експансивний, оскільки пухлина не проростає в навколишні тканини).

Злоякісні пухлини (*tumor malignus*). Залежно від виду тканини, з якої вони сформувалися, їх поділяють на:

- **епітеліальні** (їх 95 %) – називаються *cancer* (рак), *carcinoma* (шлунок, кишечник, шкіра, молочна залоза);
- **мезенхімальні** – називаються *sarcoma* (від грец. *sarcos* – м'ясо), фібросаркома, ангіосаркома.

Класифікація злоякісних пухлин за стадіями. У клініці прийнято виділяти такі періоди розвитку пухлини:

- **доклінічний період** – час безсимптомного розвитку пухлини – від виникнення пухлинної клітини до появи перших симптомів захворювання;
- **клінічний період** – розвиток захворювання протягом 2–4 років, з моменту появи перших симптомів до загибелі хворого. Клінічний період супроводжується розвитком симптомів, спочатку зумовлених власне пухлиною, потім пов'язаних із порушенням функції органа та появою віддалених метастазів;
- **раній рак** – початкова пухлина розвивається в межах слизової і звичай не здатна до метастазування. Радикальне хірургічне лікування

багатьох пухлин на стадії "раннього раку" приводить до повного вилікування. На даний час не існує специфічних маркерів і методів лабораторної діагностики раннього раку. Діагноз "раній рак" може бути встановлений тільки на основі морфологічного дослідження.

У класифікації злоякісних пухлин за стадіями всі параметри злоякісного новоутворення (розмір первинної пухлини, наявність регіонарних і віддалених метастазів, проростання в сусідні органи) оцінюються в сукупності. Виділяють чотири стадії онкозахворювання:

- **1 стадія:** невелика пухлина, вражає обмежену ділянку, і не проростає у стінку органа, метастазів немає;
- **2 стадія:** пухлина великих розмірів, не поширюється за межі органа, можливі одиничні метастази в регіонарні лімфовузли;
- **3 стадія:** пухлина великих розмірів, із розпадом, проростає у всю товщу стінки органа або пухлина менших розмірів із численними метастазами в регіонарні лімфовузли;
- **4 стадія:** проростання пухлини в навколишні тканини, у тому числі, неоперабельні (аорта, нижня порожниста вена тощо), або будь-яка пухлина з віддаленими метастазами.

К л а с и ф і к а ц і я T N M. Систему TNM для класифікації злоякісних пухлин розробив у 1943–1952 рр. французький вчений **П'єр Дено** (*P. Denoix*). У 1954 р. Міжнародний протираковий союз (UICC) створив Комітет з клінічної класифікації та прикладної статистики. У 1968 р. видається перша редакція TNM-класифікації злоякісних пухлин. У міру розробки класифікації для нових локалізацій пухлин і уточнення більш ранніх рекомендацій у 1974, 1978, 1987 і 1997 роках публікуються 2-га, 3-тя, 4-та і 5-та редакції, відповідно. Остання (6-та) редакція була прийнята в 2000 р. і схвалена всіма національними TNM-комітетами.

UICC визнає необхідність сталості TNM-класифікації протягом певного періоду часу, необхідного для накопичення даних. Тому класифікація не має змінюватися до того часу, поки не будуть зроблені такі великі досягнення в діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин, які вимагатимуть перегляду цієї класифікації.

У TNM-класифікації загальноприйняті такі позначення:

- **T (tumor)** – первина пухлина;
- **N (nodes)** – регіонарні лімфовузли;
- **M (metastasis)** – віддалені метастази;
- **G (gradus)** – ступінь диференціювання;
- **P (penetration)** – пенетрація, глибина проростання у стінку органа.

Класифікації підлягають тільки морфологічно верифіковані пухлини. Для кожної локалізації описується **клінічна (TNM) і післяопераційна (pTNM) стадії** захворювання. Встановлена поширеність пухлини за TNM і pTNM стадіями у подальшому не змінюється. За сумнівів у

ступеня поширеності пухлини встановлюється менша із можливих стадій захворювання. За декількох синхронних пухлин в одному органі стадія оцінюється за найбільшою Т. За синхронних пухлин у парних органах їх класифікують окремо. За деяких пухлин множинність вогнищ є критерієм Т.

Символ Т – оцінка первинної пухлини – може набувати таких значень:

- **TX** – оцінка поширеності первинної пухлини неможлива;
- **T0** – первинна пухлина не визначається;
- **Tis** – преінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*);
- **T1, T2, T3, T4** – оцінка поширеності первинної пухлини (за розмірами, глибиною поширення у стінці порожнистого органа і т. д.) (рис. 10.52, див. кольорову вкладку).

Метастазування – найбільш важлива та небезпечна ознака пухлинної прогресії, утворення вторинних пухлинних вогнищ завдяки набуттю пухлинними клітинами здатності до інвазії в навколишні тканини, проникненню в кровоносні та лімфатичні судини, виживанню та розмноженню в невласливому мікрооточенні. Виділяють такі види метастазів:

- **лімфогенні метастази** – метастази пухлини в регіонарних лімфатичних вузлах;
- **гематогенні метастази** – вторинні пухлинні вогнища в інших органах унаслідок гематогенного поширення пухлинних клітин (емболів);
- **імплантаційні метастази** – виникають унаслідок поширення пухлинних клітин по поверхнях.

Символ N – регіонарні лімфатичні вузли – може мати такі значення:

- **NX** – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів;
- **N0** – метастази в регіонарних лімфовузлах відсутні;
- **N1, N2, N3** – метастатичне ураження лімфовузлів різних шляхів метастазування або їхня кількісна оцінка.

Пряме поширення пухлини на лімфовузли класифікується як метастази, ураження нерегіонарних лімфовузлів розцінюється як віддалені метастази.

Символ M – віддалені метастази – може бути таким:

- **MX** – недостатньо даних для оцінки наявності віддалених метастазів;
- **M0** – немає віддалених метастазів;
- **M1** – є віддалені метастази:
 - **PUL** – легені,
 - **OSS** – кістки,
 - **HEP** – печінка,
 - **BRA** – головний мозок,
 - **LYM** – лімфовузли,
 - **MAR** – кістковий мозок,

- **PLE** – плевра,
- **PER** – очеревина,
- **SKI** – шкіра,
- **OTH** – інші.

Символ G – гістопатологічна оцінка ступеня диференціювання пухлини – може набувати таких значень:

- **GX** – ступінь диференціювання не може бути встановлений;
- **G1** – високий ступінь диференціювання;
- **G2** – середній ступінь диференціювання;
- **G3** – низький ступінь диференціювання;
- **G4** – недиференційована пухлина.

10.8.3. Онкомаркери: загальна характеристика

Онкомаркери – це речовини, вміст яких у крові корелює з наявністю чи прогресуванням росту злоякісної пухлини (табл. 10.32). Пухлинні клітини продукують і виділяють онкомаркери у кров з моменту виникнення новоутворення, що робить можливим діагностику захворювання на ранніх стадіях.

Онкомаркери мають відповідати таким критеріям:

- продукуватися лише злоякісними клітинами;
- бути органоспецифічними;
- виявляються у високих концентраціях;
- концентрації даних молекул мають корелювати з розміром пухлини, зі стадією хвороби, з прогнозом та ефективністю лікування.

Відомо понад 200 пухлинних маркерів, однак "ідеального маркера", який відповідав би всім вказаним критеріям, на сьогодні не виявлено. У клінічній практиці використовують близько 20-ти маркерів. Різні способи класифікації онкомаркерів наведено в табл. 10.32, 10.33.. Онкомаркери повинні мати високу **специфічність** (не виявлятися у здорових) і **чутливість** (обов'язково виявлятися у всіх хворих, навіть на початковій стадії раку).

Показаннями для визначення онкомаркерів насамперед є:

I. Скринінг онкологічних захворювань.

II. Диференційна діагностика злоякісних і доброякісних процесів. Водночас існує так звана "сіра" зона – межі значень концентрації онкомаркерів, які характерні як для злоякісного, так і для доброякісного процесу.

III. Прогноз: чим вищі рівні онкомаркерів, тим більш поширений пухлинний процес, більш пізня стадія захворювання та гірший прогноз.

IV. Оцінка радикальності терапії: зниження концентрації онкомаркерів є показником успішного лікування. Водночас слід враховувати період напівжиття онкомаркерів.

Таблиця 10.32

Найпоширеніші онкомаркери

Скорочення	Повна назва	Онкологічна патологія (основна)
CA-125	Вуглеводний антиген 125 (раковий антиген 125)	Рак яєчників
CA 15-3	Вуглеводний антиген 15-3 (раковий антиген 15-3)	Рак молочної залози
CA 19-9	Вуглеводний антиген 19-9 (раковий антиген 19-9)	Усі форми раку ШКТ та інші аденокарциноми, рак підшлункової залози
ПСА загальний ПСА вільний	Простат-специфічний антиген	Рак передміхурової залози (простати)
CA 72-4	Вуглеводний антиген 72-4 (раковий антиген 72-4)	Рак шлунка та яєчників
PEA	Раково-ембріональний антиген	Маркер пухлин різної локалізації та метастазів
ХГЛ	Хоріонічний гонадотропін людини	Пухлини трофобластної тканини та гермінативних клітин яєчників і сім'яників
АФП	Альфа-фетопротеїн	Маркер онкологічних процесів у печінці
CYFRA21-1	Фрагмент цитокератину 19	Рак легенів, рак сечового міхура
Тиреоглобулін	Попередник тиреоїдних гормонів (гормонів щитоподібної залози)	Пухлини щитоподібної залози
HE4	Секреторний білок 4 епідидимісу людини	Рак яєчників
SCCA	Антиген плоскоклітинної карциноми	Карциноми різних локалізацій, у т. ч., шийки матки

Таблиця 10.33

Класифікації онкомаркерів

За хімічною будовою	За біологічною функцією	За значенням для діагностики
• глікопротеїни • ліпопротеїни • поліпептиди • гліколіпіди • тощо	1. Імунологічні – асоційовані з пухлиною антигени (онкофетальні антигени) або антитіла до них – раково-ембріональний антиген (РЕА), альфа-фетопроतेїн (АФП), вуглеводні (ракові) антигени СА-125, СА-15-3, СА-19-9, СА-72-4. 2. Ферменти – фосфатази, енолази, ЛДГ, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), нейрон-специфічна енолаза (НСЕ), простат-специфічний антиген (ПСА). 3. Гормони – кальцитонін, адренокортикотропний гормон, хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ). 4. Продукти обміну – креатин, поліаміни, гідрокси-пролін, вільна ДНК. 5. Білкові продукти розпаду пухлин. 6. Білки плазми – феритин, церулоплазмін, бета-2-мікроглобулін (β_2-м). 7. Інші – CYFRA21-1 (фрагмент цитокератину 19).	• Головний маркер – має максимальну чутливість і специфічність для певного типу пухлини. • Вторинний маркер – має нижчу чутливість і специфічність, але в комбінації з головним підвищує точність діагностики. • Додатковий – може бути органоспецифічним.

Моніторинг хворих. Повторне зростання вмісту онкомаркерів є ознакою рецидиву та/або метастазування. Загальноприйняті комбінації пухлинних маркерів, які застосовуються для діагностики, аналізу ефективності терапії та прогнозу перебігу різних онкологічних захворювань, наведено в табл. 10.34.

ВООЗ розроблена схема взяття проб на онкомаркери, згідно з якою дослідження біологічного матеріалу проводять раз на місяць протягом першого року після лікування, двічі за 2 місяці протягом другого року і раз на 3 місяці протягом третього року спостереження. Пацієнтам, що отримували радикальне лікування, рекомендовано проведення тесту для

діагностики кожні три-чотири місяці. При цьому слід дотримуватися таких рекомендацій:

- забір крові роблять натще, зранку (відмова від їжі за 8 год, відмова від алкоголю);
- взяття крові здійснюють у положенні сидячи або лежачи;
- кров для аналізу беруть із вени.

На рівні онкомаркерів можуть впливати деякі фактори, тому пухлинні маркери необхідно визначати одним і тим самим методом в одній і тій самій лабораторії. Для правильної клінічної оцінки необхідне співробітництво лабораторій та клініцистів.

Таблиця 10.34

Таблиця комбінацій пухлинних маркерів

Захворювання	Головний	Вторинний
Рак шлунка	РЕА, СА 242	
Рак прямої та сигмоїдної кишки	РЕА, СА19-9, СА 242	
Рак підшлункової залози	СА 19-9, СА 242	РЕА, СА-125
Рак жовчного міхура і жовчних шляхів	СА 19-9	АФП
Метастази у печінку	СА 19-9, РЕА, АФП	
Гепатоцелюлярна карцинома	АФП	СА19-9
Дрібноклітинний рак легенів	НСЕ	
Рак легенів	РЕА	
Рак молочної залози	СА 15-3	РЕА
Хоріонепітеліома	ХГЛ	
Міхуровий занос	ХГЛ	
Тератома	АФП, ХГЛ	
Рак яєчника	СА 125	
Рак тіла матки	СА 125	
Рак простати	ПСА, сПСА	
Рак яєчка	АФП, ХГЛ	НСЕ
Рак сечового міхура	РЕА	
Нейробластома	НСЕ	
Злоякісна меланома	НСЕ	
Феохромоцитома	НСЕ	
Карциноїд	НСЕ	

10.8.4. Клінічна характеристика онкомаркерів

β_2 -Мікроглобулін – низькомолекулярний білок-компонент легкого ланцюга головного комплексу гістосумісності, виявлений на поверхні всіх ядерних клітин. Білок може виявлятися у сироватці крові, у сечі, у лікворі, у слині та амніотичній рідині. Наявність його в сироватці зумовлена процесами деградації та репарації окремих елементів клітин. Період піврозпаду становить близько 40 хв.

Межі норми:

- у сироватці крові – 0,8–2,4 мг/л;
- у лікворі – 0,8–1,8 мг/л;
- у сечі – 0,02–0,3 мг/л.

Стани, за яких зростають рівні β_2 -мікроглобуліну:

- **онкопатологія** – *множинні мієломи*, неходжкінські лімфоми, гемобластози;

- **соматична патологія** – аутоімунні захворювання, порушення клітинного імунітету (СНІД), стани після трансплантації органів, гломерулонефрит, нефропатії.

Бета-2-мікроглобулін вільно фільтрується у ниркових клубочках, 99,8 % його надалі реабсорбується у проксимальному відділі ниркових каналців. Зменшення клубочкової фільтрації спричиняє підвищення рівнів сироваткового β_2 -м, а порушення каналцевої реабсорбції призводить до його екскреції з сечею.

α -фетопротейн – глікопротеїн, що виробляється жовтковим мішком ембріона, транспортний білок, що зв'язує цілий ряд різноманітних сполук (білірубін, жирні кислоти, стероїдні гормони). Період піврозпаду – 7 діб.

Межі норми: до 10 мкг/л. Стани, за яких зростають рівні АФП:

- **фізіологічне збільшення концентрації** – за вагітності (його визначення входить до тесту, який здійснюють на 14–20 тижнях вагітності);

- **соматична патологія** – хронічний гепатит і цироз печінки, хронічний алкоголізм, дефіцит α -1-антитрипсину;

- **онкопатологія** – *гепатоцелюлярна карцинома (первинний рак печінки)*, а також *герміногенні пухлини* (напр., карцинома яєчка (+ХГЛ), метастази будь-якої пухлини у печінку, пухлини шлунка, стравоходу, підшлункової залози; діагностика зародкових пухлин (тератом), ембріональної карциноми, хоріокарциноми. При цьому концентрація цього білка в крові може перевищувати 1000 мкг/л.

Визначення сироваткових рівнів АФП також проводять з метою пренатальної діагностики вад розвитку. Зокрема, збільшення його вмісту в крові може свідчити про дефекти невральної трубки плоду (концентрація до 500 мкг/л), а зниження – про синдром Дауна або міхуро-

вий занос (продукт зачаття, при якому нормальний розвиток ембріона не відбувається, а ворсини плаценти розростаються у вигляді наповнених рідиною пухирів).

Рівні АФП при первинній карциномі печінки:

- $>15,0$ МО/мл – у 95 % випадках;
- 15–100 МО/мл – у 12 %;
- 100–1000 МО/мл – у 14 % випадках;
- 1000–10 000 МО/мл – у 29 %;
- 10 000–100 000 МО/мл – у 39 % випадках.

Рівні АФП при метастатичному ушкодженні печінки:

- $>15,0$ МО/мл – у 9 % випадках;
- 15–100 МО/мл – у 7 %;
- 100–1000 МО/мл – у 2 % випадках.

Хоріогонадотропін людини – глікопротеїн, що утворюється синцитіотрофобластом плаценти. Він підтримує активність жовтого тіла з 8-го дня овуляції і є основним гормоном ранньої вагітності (визначається у крові з 10–12 дня вагітності із поступовим зростанням вмісту до кінця першого триместра). Зменшення концентрації цього білка у вагітних є ознакою позаматкової вагітності та загрози викидня.

Межі норми: не вище 5 МО/мл. Стани, за яких зростають рівні ХГЛ:

- **фізіологічне збільшення концентрації** – за вагітності;
- **онкопатологія** – маркер хоріокарциноми, тератом, раку яєчка чи яєчників (+ АФП!; концентрація – понад 10 МО/л).

Для ХГЛ характерна висока пухлинна чутливість, але гемоліз чи ліпемія можуть значно завищувати результати досліджень.

Раково-ембріональний антиген – ембріональний глікопротеїн, що синтезується у тканинах ШКТ плоду, а також може виявлятися у кишечнику, печінці та підшлунковій залозі дорослих.

Межі норми: до 5 нг/мл, у людей, що палять, вміст РЕА може сягати 7–10 нг/мл. Стани, за яких зростають рівні РЕА:

- **фізіологічне збільшення концентрації** відбувається лише у сироватці плоду, але не матері;
- **онкопатологія** – колоректальний рак і рак шлунка (головний маркер; концентрація понад 25 нг/л), а також рак підшлункової залози, легень і молочної залози (вторинний маркер);
- **соматична патологія** – аутоімунні та запальні хвороби (є білком гострої фази; концентрація до 10 нг/мл).

СА-19-9 – глікопротеїн, що виявляється у фетальному епітелії підшлункової залози, шлунка, печінки, тонкого і товстого кишечника та легень.

Межі норми: 37 Од/мл. Стани, за яких зростають рівні СА-19-9:

- **онкопатологія** – СА 19-9 є головним онкомаркером при встановленні карциноми підшлункової залози; підвищення його рівня також спостерігається при карциномі шлунка та колоректальному раку (концентрація понад 100 Од/мл; у цих випадках він поряд із РЕА та СА242 використовується як додатковий онкомаркер);

- **соматична** патологія – цей білок екскретується винятково із жовчю, тому навіть при незначному холестазі може бути значне підвищення його рівнів у крові (для уточнення діагнозу використовують визначення маркерів холестази – сироваткових активностей ГГТ та ЛФ). Зростання рівнів цього маркера також може спостерігатися при муковісцидозі та запальних хворобах ШКТ і печінки (до 100 Од/мл).

Водночас при застосуванні цього маркера слід враховувати, що у 10 % людей виявляється дефіцит фукозилтрансферази – ферменту, необхідно для синтезу СА 19-9 та антигену Льюїса.

СА - 72 - 4 – муциноподібний глікопротеїн, що експресується в епітеліальних тканинах плоду і майже не виявляється у дорослих, будучи пухлино-асоційованим антигеном метастазуючих пухлинних клітин.

Межі норми: 4 Од/мл. Стан, за якого зростає рівень СА-72-4:

- **онкопатологія** – підвищується у сироватці крові при злоякісних пухлинах залозистого генезу – при карциномі шлунка, товстого кишечника, яєчників, легенів (чутливість – 48 %). Це *головний маркер карциноми шлунка* – абсолютна пухлинна специфічність СА-72-4 при карциномі шлунка (100 %!) має важливе значення для її диференційної діагностики з доброякісними захворюваннями ШКТ. Також використовується як вторинний маркер при слизоутворювальній карциномі яєчника та за бронхогенного недрібноклітинного раку легенів.

СА - 125 – глікопротеїн, що виробляється серозними злоякісними клітинами пухлин яєчників, один із основних онкомаркерів раку яєчників.

Межі норми: 0 – 35 Од/мл. Стан, за якого зростає рівень СА-125:

- **онкопатологія** – вміст цього антигена зростає у 80–90 % пацієнток із *раком яєчника*.

СА - 15 - 3 – високомолекулярний глікопротеїн муцинового типу, що виробляється нормальними клітинами молочної залози. Показання до застосування: моніторинг лікування та діагностика рецидивів *раку молочної залози*.

Межі норми: 28 Од/мл. Стани, за яких зростають рівні СА-15-3:

- **фізіологічне збільшення концентрації** – III триместр вагітності;

- **онкопатологія** – *рак молочної залози* (понад 50 Од/мл). Для СА 15-3 характерна висока пухлинна специфічність, але недостатня чутливість для діагностики ранньої стадії раку (його рівень підвищений у 10 % жінок на ранній стадії пухлини молочної залози і у 70 % – при метастазах). Діагностична цінність аналізу на СА 15-3 зростає при одночасному визначенні РЕА;

- **соматична патологія** – цироз печінки (до 50 Од/мл).

Простат-специфічний антиген – серинова протеаза хімотрипсिनного типу. У сироватці міститься у вільному стані та у сполученні з α -1-антихімотрипсином і α -2-макроглобуліном. Показаннями до застосування є диференційна діагностика раку простати при гіпертрофії та запаленні передміхурової залози, а також моніторинг лікування раку простати.

Межі норми: 4 нг/л у чоловіків без гіпертрофії простати (висока специфічність). Стани, за яких зростають рівні ПСА:

- **фізіологічне збільшення концентрації** – у чоловіків похилого віку та після діагностичних процедур (пальцевого дослідження, цистоскопії, колоноскопії, біопсії тощо);

- **онкопатологія** – *карцинома простати* (вміст 4–10 нг/мл – підозра на рак простати, 10–20 нг/мл – високий ризик раку простати, понад 40 нг/мл – метастази);

- **соматична патологія** – гіпертрофія залози, простатит.

Простат-специфічна кисла фосфатаза.

Межі норми: 4 нг/мл у чоловіків без гіпертрофії простати; чутливість цього маркера набагато нижча за ПСА.

Нейрон-специфічна енолаза – нейрон-специфічний ізофермент поширеного гліколітичного ферменту енолази. *Локалізація* – нейрони, нейроендокринні клітини (хромафінні клітини мозкової речовини надниркових залоз, парафолікулярні клітини щитоподібної залози, клітини APUD-системи), а також еритроцити та тромбоцити.

Межі норми: не вище 12,5 нг/мл. Стани, за яких зростають рівні НСЕ:

- **онкопатологія** – *дрібноклітинна карцинома легень*, пухлини нейроендокринного походження та нейробластоми (концентрація – понад 25 нг/мл);

- **соматична патологія** – доброякісні захворювання легень (концентрація – до 20 нг/мл).

Гемоліз і відкладене центрифугування істотно завищують результати аналізу.

Фрагмент цитокератину 19. Цитокератини – нерозчинні каркасні білки. На відміну від цитокератинів, їхні фрагменти розчинні у сироватці.

Межі норми: 2,3 нг/мл. Стани, за яких зростають рівні CYFRA21-1:

- **онкопатологія** – *недрібноклітинна* (головний маркер) і *плоскоклітинна карцинома легень*, аденокарцинома легень, м'язово-інвазивна карцинома сечового міхура;

- **соматична патологія** – доброякісні захворювання печінки (концентрація – до 10 нг/мл).

Забруднення зразків крові слиною призводить до підвищених результатів.

Загальну інформацію щодо діагностичної значимості найважливіших онкомаркерів наведено в табл. 10.35.

Таблиця 10.35
Діагностична значимість пухлинних маркерів

Пухлина (локалізація)	РЕА	АФП	СА-19-9	СА-72-4	СА-125	СА-15-3	НСЕ	CYFRA21-1	β-XГ	ПСА	КТ	ТГ
Рак шлунка	3		1	3	1	3						
Рак товстої кишки (прямої кишки)	3		3		1							
Рак підшлункової залози	3		1		1	3						
Рак стравоходу	3							1				
Гепатокарцинома		3			1	3						
Рак біліарних проток		3	5									
Дрібноклітинний рак легенів	3				1		5	5				
Недрібноклітинний рак легенів	5			3	1			5				
Рак молочної залози	3		1		1	5						
Хоріонкарцинома									5			
Рак яєчника	3	5	5	3	5							
Рак шийки матки	3				1							
Рак простати										5		

Закінчення табл. 10.35

Пухлина (локалізація)	PEA	АФП	СА-19-9	СА-72-4	СА-125	СА-15-3	HCE	CYFRA21-1	β-XГ	ПСА	КТ	ТГ
Герміногенні пухлини яєчка та яєчника		5							5			
Рак сечового міхура								1				
Рак щитоподібної залози	3										5	5
Пухлини носоглотки	3											

Примітка: 5 – високий ступінь значимості маркера для даної пухлини, 3 – середній ступінь значимості, 1 – додатковий маркер.

У цілому, застосовуючи визначення онкомаркерів у клінічній практиці, слід враховувати такі положення:

- негативний результат аналізу не означає, що людина здорова;
- онкомаркери в динаміці треба визначати одним і тим самим методом в одній лабораторії;
- деякі неонкологічні хвороби можуть супроводжуватися значним підвищенням рівнів пухлинних маркерів;
- онкомаркери не органоспецифічні, можна лише говорити про специфіку відносно певного типу тканин. Зокрема, підвищені рівні СА 19-9 можуть свідчити про карциному підшлункової залози, проте цей самий маркер може продукуватися злоякісними пухлинами матки, яєчників чи легенів;
- хвороби органів, залучених до метаболізму онкомаркерів та його регуляції (печінка, нирки), можуть змінювати результати аналізу;
- при тривалому спостереженні пацієнтів вирішальним є не абсолютний показник рівня маркера, а динаміка зміни його концентрації.
- для правильної клінічної оцінки необхідне тісне співробітництво лабораторії та клінічного закладу.

Тестові завдання

1. У чоловіка 35-ти років діагностовано гострий мієлобластний лейкоз. Який із перерахованих цитохімічних показників має найбільше діагностичне значення для цього типу лейкозу?

- а) кисла фосфатаза;
- б) лужна фосфатаза;
- в) неспецифічна естераза;
- г) глікоген;
- д) мієлопероксидаза.

2. Хвора 35-ти років скаржиться на свербіж і печіння у піхві, які посилюються після водних процедур, а також на сирнисті виділення із піхви. Попередній діагноз – вагінальний кандидоз. Яке дослідження найбільш інформативне для уточнення діагнозу?

- а) цитогенетичне;
- б) тести функціональної діагностики;
- в) серологічне;
- г) гістероскопічне;
- д) мікробіологічне.

3. Пацієнтка доставлена в лікарню у важкому стані, без свідомості. Шкіра суха, очі запалі, ціаноз обличчя, тахікардія, запах ацетону з рота. Результати лабораторного дослідження: глюкоза крові – 20,1 ммоль/л, у сечі вміст глюкози – 3,5 %. Який найбільш ймовірний діагноз?

- а) анафілактичний шок;
- б) гіпоглікемічна кома;
- в) гіперглікемічна кома;
- г) гостре алкогольне отруєння;
- д) гостра серцева недостатність.

4. При дослідженні загального аналізу сечі семирічної дівчинки, яка звернулася до лікаря зі скаргами на біль у попереку і підвищення температури до 38°C, виявлено підвищення кількості лейкоцитів до 1/2 поля зору і рівня білка до 0,99 г/л, еритроцити поодинокі, сеча каламутна, слиз +++. Про яку патологію можуть свідчити вказані зміни?

- а) тубулопатія;
- б) гострий пієлонефрит;
- в) гострий гломерулонефрит;
- г) нефротичний синдром;
- д) хронічний гломерулонефрит.

5. При дослідженні сироватки крові пацієнта виявлено HBs-антиген. Яке захворювання ймовірно у хворого?

- а) вірусний гепатит В;
- б) вірусний гепатит А;

- в) вірусний гепатит С;
- г) цироз печінки;
- д) хронічний гепатит.

6. В інфекційне відділення госпіталізовано пацієнта з попереднім діагнозом ботулізм. Яку серологічну реакцію використовують для визначення типу ботулотоксину?

- а) аглютинації;
- б) гемолізу;
- в) нейтралізації;
- г) лізису;
- д) преципітації.

7. У кабінет анонімного ВІЛ-тестування звернувся пацієнт для лабораторного обстеження. Який метод найбільш інформативний для первинного лабораторного дослідження на ВІЛ?

- а) бактеріологічний;
- б) імуноферментний;
- в) радіоімуний;
- г) імуноблотинг;
- д) біохімічний.

8. У пацієнта із жовтяницею виявлено підвищення у плазмі крові прямого та непрямого білірубіну з переважанням прямого. Сеча темно-бурого кольору, реакція на білірубін різко позитивна. Для якого типу жовтяниці це характерно?

- а) гемолітичної;
- б) підпечінкової;
- в) паренхіматозної;
- г) обтураційної;
- д) надпечінкової.

9. Онкологічні захворювання є однією з основних причин захворюваності і смертності в усьому світі. Яке дослідження є найбільш достовірним при діагностиці пухлин?

- а) біохімічне;
- б) імунологічне;
- в) клініко-діагностичне;
- г) бактеріологічне;
- д) гістологічне.

10. У хворого, оперованого з приводу гострого парапроктиту, з'явилися клінічні ознаки сепсису. Яке дослідження крові може підтвердити розвиток цього ускладнення?

- а) цитологічне;
- б) біохімічне;
- в) бактеріологічне;
- г) загальноклінічне;
- д) імунологічне.

Розділ 11

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

ЗАВДАННЯ 1. Хворий звернувся зі скаргами на високу температуру, кашель, загальну слабкість. При дослідженні в крові визначається С-реактивний білок. Можливий діагноз.

ЗАВДАННЯ 2. Скарги хворого: слабкість, нездужання, підвищена температура ($37,8^{\circ}$). У крові значно збільшена активність АЛАТ, ЛДГ4,5. Про захворювання якого органа йдеться?

ЗАВДАННЯ 3. У хворого спостерігається різка жовтушність склер і шкірних покривів, знебарвлений кал і сеча. Вміст загального білірубіну в сироватці крові підвищений за рахунок фракції прямого кон'югованого білірубіну. Який вид жовтяниці у хворого? Можливі причини. Поясніть підвищення прямого кон'югованого білірубіну.

ЗАВДАННЯ 4. У хворого на цукровий діабет (ЦД) I типу в крові виявлено: підвищення рівня глюкози до $11,5$ ммоль/л, кетонових тіл до 10 ммоль/л. Які патологічні компоненти можна виявити в сечі? Чому?

ЗАВДАННЯ 5. У дитини після народження спостерігається жовтушність шкірних покривів, у крові – збільшення фракції непрямого некон'югованого білірубіну. Який вид жовтяниці спостерігається у новонародженого? Причини виникнення.

ЗАВДАННЯ 6. У хворого раптова слабкість, температура $36,8^{\circ}$, блідість, болі в серці. У крові висока активність АсАТ, креатинкінази (загальної за рахунок МВ-ізоформи), ЛГД1, ЛДГ2. При якому захворюванні це спостерігається? Чому?

ЗАВДАННЯ 7. Хворий доставлений з нападом ниркової коліки. Імовірно, що стало причиною? Які патологічні компоненти можуть бути виявлені в сечі?

ЗАВДАННЯ 8. У хворого 43-х років через 2 дні після підвищення температури до 38°C з'явилася жовтяничне забарвлення шкіри і слизових, сеча потемніла, кал частково знебарвився. У крові рівень прямого кон'югованого і непрямого некон'югованого білірубіну підвищений. Який вид жовтяниці у хворого? Можливі причини.

ЗАВДАННЯ 9. При біохімічному дослідженні крові пацієнта з нефротичним синдромом встановлено вміст загального білка крові – 40 г/л. Що спричинило гіпопротеїнемію?

ЗАВДАННЯ 10. У пацієнта цироз печінки супроводжується набряком рук і ніг. Результати біохімічних досліджень: гіпоальбумінемія, гіпергаммаглобулінемія. Що є найімовірнішою причиною набряків?

ЗАВДАННЯ 11. Результати глюкозотолерантного тесту пацієнта: концентрація глюкози в крові натще – 5,1 ммоль/л; через 1 год після навантаження глюкозою – 8,2 ммоль/л, а через 2 год – 4,7 ммоль/л. Про що свідчать ці результати?

ЗАВДАННЯ 12. У пацієнтки олігоурія. У крові – гіпернатріємія та гіпокаліємія. Гіперсекреція якого гормону може бути причиною таких змін?

ЗАВДАННЯ 13. Хворий скаржиться на поліурію (5 л сечі на добу) і спрагу. Біохімічні показники: вміст глюкози в крові 5,1 ммоль/л, питома вага сечі 1,010. Глюкоза і кетонів тіла відсутні. Яка можлива причина такого стану?

ЗАВДАННЯ 14. Під час обстеження хворого виявлено, що вміст глюкози в сечі становить 0,9 %. Дані клінічного дослідження без патології. Вміст глюкози в крові становить 4,2 ммоль/л. Анамнез без особливостей. Яка можлива причина появи глюкози в сечі?

ЗАВДАННЯ 15. У вагітної жінки розвинувся токсикоз із тяжким повторним блюванням шлунковим вмістом протягом доби. Наприкінці доби почали проявлятися тетанічні судоми та зневоднення організму. Який розлад кислотно-лужної рівноваги викликав такі зміни?

ЗАВДАННЯ 16. У чоловіка 32-х років, хворого на пневмонію, спостерігається закупорка харкотинням дихальних шляхів. Яка зміна кислотно-лужної рівноваги буде розвиватися при цьому в організмі хворого?

ЗАВДАННЯ 17. Хворий помилково прийняв надмірну дозу тироксину (T_4). До яких змін секреції тиреоліберину та тиреотропіну це призведе?

ЗАВДАННЯ 18. У хворого, прооперованого з приводу "гострого живота", сеча коричневого кольору, кількість індиану в сечі вище 93 ммоль/добу. Про що це свідчить?

ЗАВДАННЯ 19. У юнака 16-ти років після перенесеного захворювання знижена функція синтезу білків у печінці внаслідок нестачі вітаміну К. До порушення якого процесу це може призвести?

ЗАВДАННЯ 20. При цукровому діабеті внаслідок активації процесів окиснення жирних кислот виникає кетоз. До яких порушень кислотно-лужної рівноваги може призвести надмірне накопичення кетонових тіл у крові?

Список рекомендованой литературы

1. Angelski S. Biochemia kliniczna / S. Angelski, Z. Jakubovski, M. Dominiczak. Wyd. 2. – Perseusz Sopot, 1997. – 397 p.
2. Angielski S. Biochemia kliniczna i analityka / S. Angielski. – PZWL, 1990. – 655 p.
3. Baynes J. W. Medical Biochemistry / J. W. Baynes, M. H. Dominiczak. – Elsevier, 2018. – 712 p.
4. Benedict M. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review / M. Benedict, X. Zhang // World J. Hepatol., 2017. N 9(16). – P. 715–732. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715.
5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis / M. Blüher // Nat. Rev. Endocrinol., 2019. Vol. 15, P. 288–298. URL: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
6. Buzzetti E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis // Metabolism, 2016 Aug; N 65(8). P. 1038-1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub., 2016, Jan. 4. PMID: 26823198.
7. Clinical Laboratory Standards Institute. Procedures for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved guideline, 6th ed. CLSI document H3-A6. CLSI: Wayne, PA, 2007.
8. Dembińska-Kieć A. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej / A. Dembińska-Kieć, J. W. Naskalski. Wyd. 3. – Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2010. – 1120 p.
9. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias Catapano / L. Alberico et al. Atherosclerosis, 2016. – Vol. 253. P. 281–344.
10. Huang T. D. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management / T. D. Huang, J. Behary, A. Zekry // Internat. Med. J., 2020. Sep. N 50(9). – P. 1038–1047. doi: 10.1111/imj.14709. PMID: 31760676.
11. Kokot F. Badania laboratoryjne / F. Kokot, L. Hyla-Klekot. – PZWL, 2011. – 376 p.
12. Kovesdy C. P. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic / C. P. Kovesdy, S. L. Furth, C. Zoccali. – Can J. Kidney Health Dis. 2017;4:2054358117698669. Published 2017 Mar. 8. doi:10.1177/2054358117698669.
13. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies / Stefan Norbert et al. // The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2019. – Vol. 7, Issue 4. – P. 313–324
14. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // Diabetes Care, 2018. Jan. 41. Suppl. S1-193.
15. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th Ed. by C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns // Elsevier Health Sciences, 2012. – 2256 p.
16. Ayling Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects / J. William Marshall, Marta Lapsley, Andrew P. Day, M. Ruth. – Elsevier. – 3rd Ed., 2014. – 944 p.

17. William J. Marshall. Day Clinical Chemistry / William J. Marshall, Marta Lapsley, P. Andrew. – Elsevier. – 8th Ed., 2016. – 424 p.

18. World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599221_eng.pdf. Accessed 11 January, 2013.

19. Основи клінічної біохімії / К. В. Александрова, С. А. Біленький, Л. Є. Білоконь та ін. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2011. – 288 с.

20. Гонський Я. І. Біохімія людини. 3-тє вид., випр. і допов. / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. – 732 с.

21. Губський Ю. І. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. – Кн. 2. Біологічна хімія : підручник для мед. ВНЗ IV р. а. – 2-ге вид., випр. Затверджено МОН Київ : ВСВ "Медицина" / Ю. І. Губський, І. В. Ніженковська, 2017. – 544 с

22. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань : метод. рек. ; під ред. О. І. Мітченко та В. В. Корпачева. – Київ, 2009. – 40 с.

23. ДСТУ EN ISO 15189:2015. Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності (EN ISO 15189:2012, IDT).

24. Кишкун А. А. Лабораторная диагностика неотложных состояний / А. А. Кишкун. – М. : вид-во "Лабора", 2012. – 818 с.

25. Клінічна біохімія / за ред. проф. О. Я. Склєрова. – К. : Медицина, 2006. – 432 с.

26. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. / О. І. Волошин та ін. ; за заг. ред. О. І. Волошина. – 2-ге вид., допов. і перероб. – Чернівці : Місто, 2018. – 223 с.

27. Лабораторна діагностика : навч. посіб. / ред.: І. Г. Купновицька, А. М. Ерстєнюк. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 320 с.

28. Клінічна лабораторна діагностика / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебєдь та ін. – Київ : Медицина, 2018. – 288 с.

29. Онкологія : навч. посіб. / І. Б. Щєпотін, О. М. Алексик, А. А. Бурлака та ін. ; за ред. І. Б. Щєпотіна. – К. : МОРІОН, 2014. – 383 с.

30. Онкологія : нац. підручник для студ. мед. ЗВО / Г. В. Бондар, А. І. Шевченко, І. Й. Галайчук та ін. – 2-ге вид. – К. : ВУСМВ "Медицина", 2019. – 520 с.

31. Посібник до вивчення курсу "Клінічна лабораторна діагностика" / Т. М. Шевченко, С. А. Ладинська, С. І. Вальчук. – Д. : РВВ ДНУ, 2015. – 70 с.

32. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л. А. Даниловой. – СПб. : Питер (серия "Спутник врача"), 2003. – 736 с.

33. Тагієва Ф. А. Сучасні уявлення про метаболічний синдром / Ф. А. Тагієва // Віст. проблем біології і медицини, 2016. – Вип. 1, № 1(126). – С. 53–56.

34. Цитологічна і лабораторна техніка та діагностика : навч. посіб. / А. В. Воробель та ін. – Івано-Франківськ : Плай, 2013. – 164 с.

35. Шевченко Т. М. Основи загальної клінічної лабораторної діагностики / Т. М. Шевченко, П. М. Полушкін. – Дніпро : Дніпропетров. нац. ун-т ім. Олеся Гончара. – 138 с.

ЗМІСТ

ВСТУП	3
Список умовних скорочень	4
Розділ 1. Біохімічні аналізи в клінічній медицині	9
1.1. Застосування біохімічних аналізів	9
1.2. Відбір зразків для аналізів.....	10
1.3. Аналіз проб і представлення результатів.....	12
1.4. Біохімічні методи в клінічній медицині.....	22
<i>Тестові завдання</i>	39
Розділ 2. Клінічне значення лабораторних аналізів	41
2.1. Специфічність і чутливість	41
2.2. Ефективність	44
2.3. Прогностичне значення	44
2.4. Коефіцієнти подібності	45
2.5. Дискримінантні функції	46
2.6. Доказова клінічна біохімія	46
2.7. Аудит.....	47
2.8. Скринінг	47
<i>Тестові завдання</i>	49
Розділ 3. Біологічні рідини як об'єкт клінічної біохімії	51
3.1. Плазма крові	51
3.1.1. Білки плазми	52
3.1.2. Ферменти плазми крові	64
3.1.3. Небілкові азотвмісні сполуки плазми (залишковий азот)	75
3.1.4. Ліпіди плазми крові	90
3.1.5. Вуглеводи та мінеральні речовини.....	97
3.1.6. Буферні системи плазми крові	98
3.2. Сеча	103
3.2.1. Фізичні властивості сечі	105
3.2.2. Хімічний склад сечі.....	108
3.2.3. Патологічні компоненти сечі	111
3.2.4. Методи отримання та дослідження сечі.....	113
3.3. Плевральна рідина: транссудати та ексудати.....	117
3.4. Шлунковий сік	124
3.4.1. Зондові методи дослідження	124
3.4.1.1. Одномоментний метод отримання шлункового вмісту	124
3.4.1.2. Фракційний зондовий метод	125

3.4.1.3. РН-метрія шлункового соку	134
3.4.2. Беззондові методи	135
3.5. Жовч	137
3.5.1. Дуоденальне зондування	139
3.6. Спинномозкова рідина (ліквор)	141
Тестові завдання	146
Розділ 4. Водно-сольовий обмін та його порушення	148
4.1. Розподіл води та іонів натрію і калію в організмі	148
4.2. Гомеостаз води і натрію	150
4.3. Нестача води і натрію	155
4.4. Надлишок води і натрію	159
4.5. Визначення показників водно-сольового обміну. Гіпо- та гіпернатріємія	161
4.6. Гомеостаз калію	169
4.7. Периопераційна внутрішньовенна терапія рідинами	175
Тестові завдання	176
Розділ 5. Обмін вуглеводів та його порушення	178
5.1. Основні шляхи метаболізму вуглеводів та їхнє порушення	178
5.1.1. Травлення вуглеводів у шлунково-кишковому тракті та причини його порушень	178
5.1.2. Внутрішньоклітинний обмін моносахаридів та його порушення	182
5.1.2.1. Синтез і розпад глікогену	184
5.1.2.2. Гліколіз	188
5.1.2.3. Метаболізм фруктози і галактози	192
5.1.2.4. Глюконеогенез	194
5.1.2.5. Пентозофосфатний шлях	197
5.1.2.6. Обмін глікокон'югатів	198
5.2. Глюкоза крові та її регуляція	202
5.3. Цукровий діабет і порушення толерантності до глюкози	209
5.3.1. Етіологія і патогенез	209
5.3.2. Патофізіологія і клінічні прояви	213
5.3.3. Діагностика	215
5.3.4. Лікування та його моніторинг	219
5.3.5. Метаболічні ускладнення цукрового діабету	222
Тестові завдання	239
Розділ 6. Обмін ліпідів та його порушення	241
6.1. Травлення ліпідів у шлунково-кишковому тракті та його порушення	242

6.2. Жирова тканина як депо нейтрального жиру	246
6.2.1. Загальна характеристика жирової тканини	246
6.2.2. Ліполіз у жировій тканині	247
6.2.3. Регуляція ліполізу в жировій тканині	248
6.3. Внутрішньоклітинний обмін ліпідів та його порушення	249
6.3.1. Основні шляхи внутрішньоклітинного обміну жирних кислот, тригліцеридів і фосфоліпідів. Ожиріння, жирова інфільтрація і жирова дистрофія печінки	249
6.3.2. Метаболізм сфінголіпідів. Сфінголіпідози	256
6.3.3. Синтез і розпад кетонових тіл. Кетоз	259
6.3.4. Обмін холестерину. Атеросклероз та ішемічна хвороба серця. Жовчні камені	260
6.4. Метаболізм ліпопротеїнів	265
Гіпер-, гіпо- та аліпопротеїнемії	265
6.4.1. Особливості метаболізму ліпопротеїнів	265
6.4.2. Гіперліпідемії. Гіпер-, гіпо й аліпопротеїнемії	271
6.4.2.1. Первинні гіперліпідемії	274
6.4.2.2. Вторинні гіперліпідемії	277
6.4.2.3. Лікування гіперліпідемії	278
6.4.2.5. Недостатність ліпопротеїнів	281
6.5. Перекисне окиснення ліпідів та його роль у розвитку найпоширеніших патологій. Антиоксидантна система	282
6.5.1. Шляхи генерації активних форм кисню в клітинах	282
6.5.2. Стадії перекисного окиснення ліпідів	286
6.5.3. Продукти ПОЛ та їхні біологічні ефекти	287
6.5.4. Антиоксидантні системи як регулятори рівнів АФК та процесів ПОЛ	289
Тестові завдання	296
Розділ 7. Обмін білків та його порушення	298
7.1. Травлення білків у шлунково-кишковому тракті	300
7.1.1. Основні процеси травлення білків у шлунково-кишковому тракті	300
7.1.2. Порушення травлення білків при патології органів шлунково-кишкового тракту	308
7.2. Загальні шляхи внутрішньоклітинного (проміжного) обміну амінокислот	310
7.2.1. Декарбоксилювання амінокислот. Біогенні аміни	311
7.2.2. Трансамінування амінокислот	315
7.2.3. Окисне дезамінування амінокислот	316
7.2.4. Шляхи обміну вуглецевого скелета амінокислот	317

7.2.5. Загальні причини порушення проміжного обміну амінокислот	319
7.3. Спеціалізовані шляхи обміну окремих амінокислот та їхні порушення	320
7.3.1. Фенілаланін і тирозин.....	320
7.3.2. Триптофан.....	323
7.3.3. Амінокислоти з розгалуженими ланцюгами (лейцин, валін, ізолейцин)	325
7.3.4. Сірковмісні амінокислоти	326
7.3.5. Гістидин	328
7.3.6. Аргінін.....	328
7.4. Обмін аміаку в організмі. Біосинтез сечовини.....	330
7.5. Роль печінки в азотистому обміні	336
7.6. Білки та їхні похідні в процесі сечоутворення.....	337
7.7. Молекули середньої маси як маркери протеолізу білків при ендогенній інтоксикації	339
Тестові завдання.....	341
Розділ 8. Вітаміни, макро- та мікроелементи	343
8.1. Жиророзчинні вітаміни	347
8.1.1. Вітамін А.....	347
8.1.2. Вітамін D.....	350
8.1.3. Вітамін E.....	354
8.1.4. Вітамін K.....	356
8.1.5. Вітамін F	360
8.2. Водорозчинні вітаміни	361
8.2.1. Вітамін B ₁	361
8.2.2. Вітамін B ₂	364
8.2.3. Фолієва кислота.....	366
8.2.4. Нікотинова кислота та нікотинамід.....	369
8.2.5. Пантотенова кислота.....	371
8.2.6. Вітамін B ₆	373
8.2.7. Вітамін B ₁₂	376
8.2.8. Вітамін C.....	381
8.2.9. Вітамін P	384
8.2.10. Вітамін H.....	386
8.3. Макро- та мікроелементи	387
8.3.1. Натрій, калій, хлор	388
8.3.2. Кальцій, магній, фосфор.....	391
8.3.3. Сірка	395
8.3.4. Мікроелементи	396

8.3.5. Мікроелементози.....	399
8.3.6. Важкі метали та їхня токсичність.....	401
8.3.7. Вплив іонізуючого випромінювання на мінеральний баланс організму	403
<i>Тестові завдання</i>	404
Розділ 9. Гормони та порушення функцій ендокринної системи	406
9.1. Механізми дії гормонів	408
9.2. Біологічні ефекти гормонів	411
9.2.1. Регуляція вивільнення гормонів: гормони гіпоталамуса та передньої частки гіпофіза.....	411
9.2.2. Гормони щитоподібної залози	422
9.2.3. Гормони-регулятори обміну кальцію.....	428
9.2.4. Гормони надниркових залоз.....	431
9.2.5. Гормони мозкової частини надниркових залоз	440
9.2.6. Гормони підшлункової залози	442
9.2.7. Статеві гормони.....	444
<i>Тестові завдання</i>	447
Розділ 10. Біологічні маркери в діагностиці найпоширеніших патологій	449
10.1. Біологічні молекули-маркери функцій організму.....	449
10.2. Біохімічні маркери в дослідженнях функціонального стану нирок.....	457
10.2.1. Сироватковий креатинін та кліренс креатиніну	459
10.2.2. Рівні сечовини	461
10.2.3. Сечова кислота	462
10.2.4. β_2 -мікроглобулін плазми.....	462
10.3. Біохімічні маркери в дослідженнях функціонального стану печінки.....	463
10.3.1. Ферменти крові.....	463
10.3.2. Дослідження функціонального стану печінки за синдромним принципом.....	464
10.3.3. Дослідження стану детоксикаційної функції печінки	466
10.4. Біохімічні маркери в дослідженнях функціонального стану підшлункової залози	469
10.4.1. Структурні та функціональні особливості підшлункової залози	469
10.4.2. Хронічний панкреатит як найпоширеніша патологія підшлункової залози	471
10.4.2.1. Зондові інвазивні тести.....	475

10.4.2.2. Беззондові тести	476
10.5. Біологічні маркери метаболічного синдрому	479
10.5.1. Жирова тканина як депо нейтрального жиру	479
10.5.2. Адипокіни, прозапальні цитокіни та вазоактивні пептиди у розвитку метаболічного синдрому	481
10.5.3. Класифікація жирової тканини за функціями: біла та бура жирова тканини	483
10.5.4. Типи ожиріння.....	484
10.5.5. Метаболічний синдром: визначення та історія дослідження	485
10.5.6. Критерії метаболічного синдрому	487
10.5.7. Принципи діагностування метаболічного синдрому	492
10.5.8. Механізми розвитку метаболічного синдрому	493
10.5.9. Неалкогольна жирова хвороба печінки та асоційована із ожирінням хвороба нирок як наслідки ожиріння	496
10.5.10. Сучасні напрями лікування метаболічного синдрому та його складових	497
10.6. Біохімічні маркери ушкодження м'язової та сполучної тканини	498
10.6.1. Особливості будови і функцій різних типів м'язової тканини. Біохімічні маркери ушкоджень м'язової тканини	498
10.6.2. Особливості будови і функцій сполучної тканини. Біохімічні маркери ушкоджень сполучної тканини	505
10.7. Біохімічні маркери в діагностиці інфаркту міокарда	520
10.7.1. Загальна характеристика інфаркту міокарда	520
10.7.2. Використання біохімічних маркерів сироватки крові в діагностиці інфаркту міокарда	523
10.8. Онкомаркери	527
10.8.1. Сучасні уявлення про механізми канцерогенезу.....	527
10.8.2. Класифікації пухлин	534
10.8.3. Онкомаркери: загальна характеристика.....	537
10.8.4. Клінічна характеристика онкомаркерів	541
Тестові завдання	547
Розділ 11. Ситуаційні задачі.....	549
Список рекомендованої літератури	552

Навчальне видання

ХОПЕРІЯ Вікторія Геннадіївна
ХАРЧЕНКО Ольга Іванівна
СИНЕЛЬНИК Тетяна Борисівна
КОСТЮК Олександра Сергіївна
ОСТАПЧЕНКО Людмила Іванівна

КЛІНІЧНА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ

Підручник

Редактор *Л. Львова*

Оригінал-макет виготовлено ВПЦ "Київський університет"
Виконавець В. Гаркуша



Формат 60x84^{1/16}. Ум. друк. арк. 34.9. Наклад 100. Зам. № 222-10399.
Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний. Друк офсетний. Вид. № Б20.
Підписано до друку 10.06.2022

Видавець і виготовлювач
ВПЦ "Київський університет"

Б-р Тараса Шевченка, 14, м. Київ, 01601, Україна
☎ (38044) 239 32 22; (38044) 239 31 72; тел./факс (38044) 239 31 28
e-mail: vpc_div.chief@univ.net.ua; redaktor@univ.net.ua
[http: vpc.knu.ua](http://vpc.knu.ua)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1103 від 31.10.02