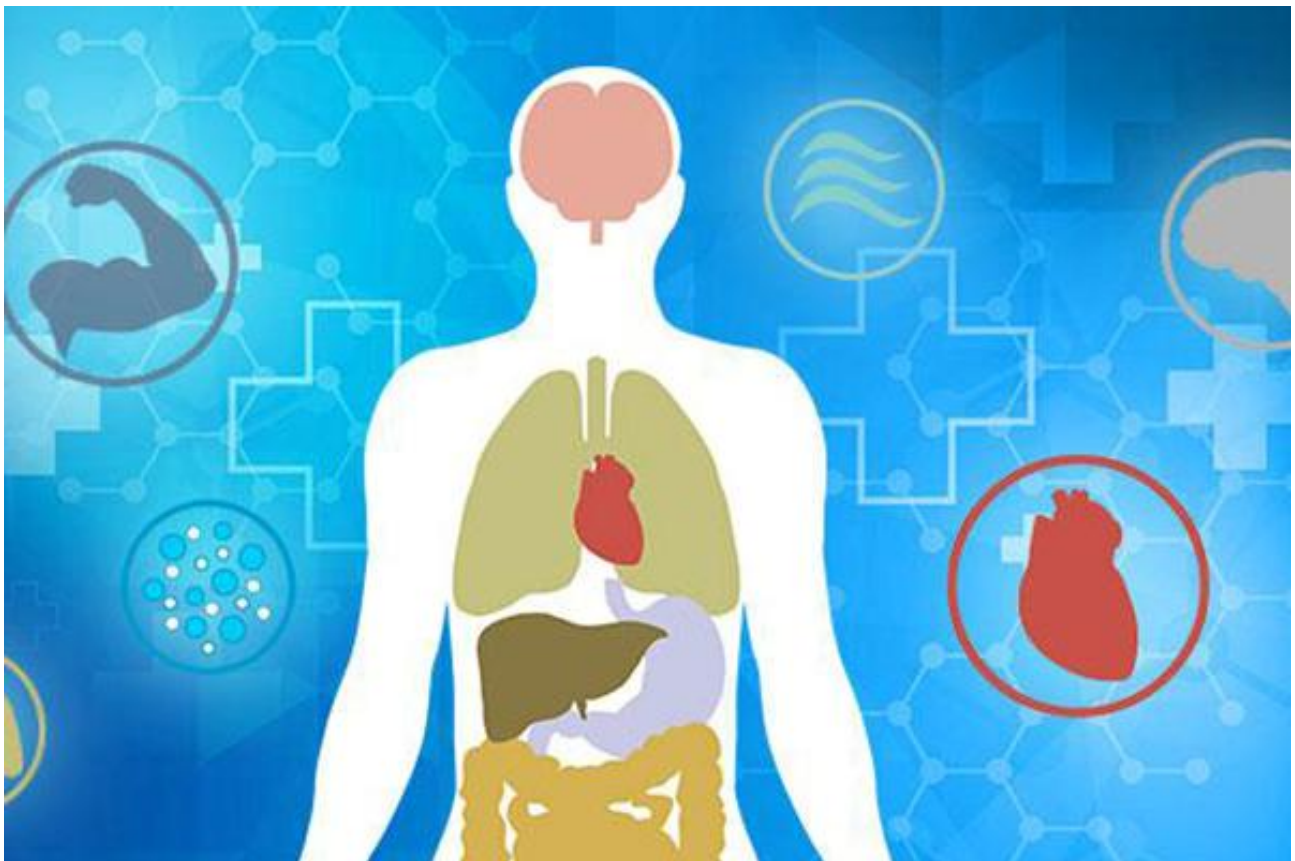


ШЕЙКО В. І., ГЛАЗКОВ Е. О.

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ



Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Навчально-науковий інститут природничо-математичних,
медико-біологічних наук та інформаційних технологій
Кафедра біології

ШЕЙКО В. І., ГЛАЗКОВ Е. О.

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

Курс лекцій

для студентів спеціальності 226

Фармація, промислова фармація

УДК 616-092(075.8)

ШЗ9

Рекомендовано Вченою радою

Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя

(НДУ ім. М. Гоголя)

Протокол № 11 від 01.06.2023 р.

Рецензенти:

Козачук Н. О. – доктор біологічних наук, доцент, професор кафедри фізіології людини та тварин Волинського національного університету імені Лесі Українки;

Кучменко О. Б. – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя

Шейко В. І., Глазков Е. О.

ШЗ9 Патологічна фізіологія: курс лекцій для студентів спеціальності 226 Фармація, промислова фармація. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя, 2023. 243 с.
ISBN 978-617-527-285-5

Курс лекцій включає в себе питання та поняття як загальної патологічної фізіології так і питання патофізіології окремих систем організму людини.

УДК 616-092(075.8)

ISBN 978-617-527-285-5

© Шейко В. І., Глазков Е. О., 2023

© НДУ ім. М. Гоголя, 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ХВОРОБУ. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ.....	5
РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ. РОЛЬ РЕАКТИВНОСТІ В ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ.....	25
ПАТОЛОГІЯ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ. АЛЕРГІЯ	41
ЗАПАЛЕННЯ.....	55
ПАТОЛОГІЯ ТКАНИННОГО РОСТУ	86
ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ	105
ПОРУШЕННЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ	124
АНЕМІЯ	139
ЛЕЙКОЗ. ЛЕЙКОЦИТОЗИ. ЛЕЙКОПЕНІЇ.....	156
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ГЕМОСТАЗУ	176
ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ	195
СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ	209
ІШЕМІЧНА ХВОРОБА. ІНФАРКТ МІОКАРДА.....	217
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СУДИННОГО ТОНУСУ. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ. АТЕРОСКЛЕРОЗ	223
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	242
ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА.....	242

ПЕРЕДМОВА

Вивчення освітнього компоненту «Патологічна фізіологія» є одним із фундаментальних курсів під час підготовки фахівців в галузі 22 Охорона здоров'я (лікарів, фармацевтів, стоматологів). Знайомить майбутніх фармацевтів з основними поняттями та закономірностями патологічних процесів, як на рівні цілісного організму так і на рівні окремих систем чи органів людського організму. Надає теоретичні та практичні знання про основні поняття патогенезу. Формує теоретичне підґрунтя для розуміння загальних та часточкових патологічних змін в організмі під впливом різноманітних патогенів, розкриває причинно-наслідкові зв'язки у виникненні та розвитку хвороби, а також шляхи відновлення діяльності організму.

Освітній компонент «Патологічна фізіологія» має чітку професійну спрямованість під час підготовки майбутніх фармацевтів. Програмою передбачається вивчення загальних і спеціальних питань та закономірностей патологічної фізіології з точки зору цілісного організму та окремих функціональних систем. Під час вивчення курсу студенти закріплять основні уявлення про патологічні процеси та їх прояви; ознайомлюються з особливостями функціонування організму, фізіологічних систем організму та окремих органів при різних патологіях.

Вивчення курсу «Патологічна фізіологія» надасть можливість фармацевтам правильно класифікувати існуючі дефекти та шляхи їх подолання з використанням фармацевтичних засобів.

Мета і завдання освітнього компонента «Патологічна фізіологія»

Метою. Формування навичок отримання і застосовування сучасних знань з патофізіології протягом усього часу професійного розвитку студента / провізора / особистості. На підставі кінцевих цілей сформулювати конкретні цілі у вигляді певних умінь (дій), цільових завдань, що забезпечують досягнення кінцевої мети вивчення дисципліни.

**ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ХВОРОБУ.
ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ
У ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ**

Патологічна фізіологія – наука, яка вивчає найбільш загальні закономірності виникнення, розвитку і закінчення хвороби. Іншими словами, це наука про життєдіяльність хворого організму. Хвороба і хворий організм є предметом вивчення багатьох медичних і клінічних дисциплін. Особливість патологічної фізіології полягає в тому, що вона вивчає загальне у хворобі, тобто найбільш загальні закономірності виникнення і розвитку хвороби, в той час як інші науки вивчають особливе, спеціальне.

Термін “**патологічна фізіологія**” вперше використав професор Ерфуртського університету А.Ф. Геккер у підручнику “Основи патологічної фізіології”, який вийшов у Галлі у 1791 році. Пізніше Л.Калліот (1819) теж використав термін “патологічна фізіологія” у своєму підручнику. В Україні кафедру загальної патології очолював при Київському університеті (1868) Н.А. Хржонщевський

Патологічна фізіологія як наука вирішує наступні завдання:

1. Встановлює суть хвороби.
2. Вивчає причини і умови виникнення хвороби.
3. Розкриває механізми розвитку хвороби та окремих її проявів, встановлює закономірності перебігу хвороби і механізмів видужання.
4. Визначає загальні принципи профілактики і лікування хвороби.

Вказані завдання знаходять своє розв’язання в чотирьох складових частинах патологічної фізіології, як науки: нозології, етіології, патогенезу, експериментальної терапії.

Патологічна фізіологія тісно пов’язана з іншими науками. Можна виділити наступні зв’язки:

1. Зв’язок з науками, які вивчають властивість факторів навколишнього середовища, які здатні викликати хвороби (фізика, хімія, біологія, мікробіологія, соціологія). Ці науки дають відомості, необхідні для вивчення етіології.

2. Зв'язок з науками, які вивчають властивість організму і його життєдіяльність (цитологія, ембріологія, гістологія, нормальна фізіологія, біохімія, імунологія, генетика). Ці науки створюють основу для вивчення патогенезу.

3. Зв'язок із загальнотеоретичними науками, які вивчають хворобу (патологічна анатомія, фармакологія). Ці науки разом з патологічною фізіологією створюють повну картину хвороби.

4. Зв'язок з клінічними науками. Патологічна фізіологія визначає основні етіологічні і патогенетичні принципи профілактики, діагностики і лікування хвороби. Клініка ставить перед патологічною фізіологією проблеми і надає необхідний для їх вирішення фактичний матеріал.

Патологічна фізіологія є науковою основою медицини (філософією медицини, встановлює етіологію і патогенез хвороби і на цій основі визначає головні напрямки їх попередження і лікування.

Для вивчення хвороби патологічна фізіологія використовує клінічний, експериментальний методи та методи клінічної епідеміології і доказової медицини.

Клінічний метод передбачує вивчення хвороби безпосередньо в ліжку хворої людини.

Експериментальний метод передбачує вивчення хвороби на лабораторних тваринах, які є об'єктом моделювання хвороби людини. **Експеримент** – це основний метод патологічної фізіології. Особливість патофізіологічного експерименту полягає у відтворенні на лабораторних тваринах експериментальних моделей хвороби з метою встановлення механізмів їх виникнення, розвитку і наслідків у людини.

Експериментальна модель хвороби – це штучне відтворення у лабораторних тварин хвороби, яка має схожі риси з відповідною хворобою людини.

Хронічний експеримент – тривалий, він дає можливість вивчати динаміку розвитку хвороби. Його використовують для моделювання хронічних хвороби,

наприклад атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, виразкової хвороби та інших.

Патологічна фізіологія як дисципліна складається із таких частин:

1. Загальна патологія.
2. Патофізіологія органів і систем

Загальна патологія об'єднує розділи: нозологія, патогенна дія факторів зовнішнього середовища, роль внутрішніх факторів в патології, типові патологічні процеси, типові порушення обміну речовин.

Патофізіологія органів і систем вивчає загальні закономірності розвитку патологічних процесів в окремих функціональних системах, а також етіологію і патогенез найбільш розповсюджених нозологічних форм.

Загальне вчення про хворобу.

Загальна нозологія включає такі поняття: здоров'я, норма, хвороба, патологічний процес, патологічний стан, патологічні реакції. **Здоров'я** – це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороби або фізичних вад (ВООЗ). В практичній діяльності лікаря використовується визначення, у відповідності з яким здоров'я – це стан норми. Виникає питання, що ж таке норма. Існує два підходи до визначення цього поняття: статистичний і загальнофізіологічний. Стосовно першого, норма – це те, що найбільш часто зустрічається серед людей. Стосовно другого, норма – це біологічний оптимум функціонування і розвитку організму. Друге визначення відображає науковий підхід до поняття “норма”. Але цей підхід, внаслідок обмеження наших знань і можливостей залишається поки що не реалізованим. Тому лікар у повсякденній діяльності користується статистичним визначенням норми.

Існує декілька визначень поняття “хвороба”. Вашій увазі пропонується наступне. Хвороба – це порушення життєдіяльності організму під впливом надзвичайних факторів зовнішнього або внутрішнього середовища, яке характеризується зниженням працездатності і пристосування з одночасною мобілізацією захисних сил.

У хворобі завжди існує два протилежних процеси. Один із цих процесів і І.П. Павлов назвав фізіологічною мірою проти хвороби, а другий – власно патологічним, або поломом. Два процеси хвороби існують одночасно. Наприклад, при абсцесі ми бачим загибель обмеженої ділянки тканини, але тут же і еміграцію лейкоцитів, фагоцитоз, які захищають організм. Вміння розрізняти їх входить в завдання лікаря. Він повинен намагатись до того, щоб вилучити “власно патологічне” і в той же час стимулювати захисне.

В даний час нараховується біля тисячі хвороби. Але кількість їх міняється з часом. Деякі хвороби зникають, інші з’являються. Наприклад, променева хвороба не існувала доки не використовувались рентгенівські промені. Не існувала і космічна медицина, доки не було космічних польотів.

В основу класифікації хвороб покладені такі критерії:

1. Етіологічна класифікація основана на наявності загальної причини для групи захворювань. Наприклад, хвороби інфекційні і неінфекційні. За цим же принципом можна згрупувати хвороби, причиною яких є інтоксикація (харчова, професійна), генні і хромосомні мутації (спадкові хвороби) та інші.

2. Топографо-анатомічна класифікація складається за органним принципом: хвороби серця, нирок, нервової системи і тому подібне. Вона зручна практично. Крім того, вона відповідає сучасній спеціалізації лікарської допомоги. Вона поєднується з класифікацією за функціональними системами: хвороби системи крові, системи травлення, опорнорухового апарата і т.д.

3. Класифікація хвороби за віком і статтю. Розрізняють дитячі хвороби, хвороби старечого віку, хвороби жіночих статевих органів.

4. Екологічна класифікація хвороби виходить із умов існування людини – температури повітря, атмосферного тиску, сонячного освітлення.

5. Класифікація за наявністю загального патогенезу: алергічний, запальні хвороби, пухлини, шок, гіпоксія.

Кожна хвороба – страждання всього організму незалежно від розповсюдження пошкодження органів і тканин. В той же час існує певна локалізація і обмеженість патологічних змін, які властиві більшості захворювань.

Патологічний процес – це поєднання місцевих і загальних реакцій, які виникають в організмі у відповідь на пошкоджуючу дію хвороботворючого агента. Розвиток патологічного процесу залежить як від етіологічного фактора, так і від реактивних властивостей організму. Це поєднання процесів руйнування (пошкодження) і захисних компенсаторних реакцій, які виникають на різних рівнях організму під дією патогенного чинника. Патологічний процес може розвиватись на молекулярному, клітинному, тканинному, органному і системному рівнях. Якщо патологічний процес охоплює організм в цілому, тобто порушує його життєдіяльність, то він перетворюється на хворобу. Тому патологічний процес – це не обов'язково хвороба, але не може бути хвороби без патологічного процесу.

Патологічні процеси можуть бути типовими, вони протікають однаково при різних патогенних впливах, в різних органах і в різних організмах. Прикладами таких процесів можуть бути запалення, лихоманка, пухлинний ріст, місцеві розлади кровообігу, гіпоксія.

Патологічний стан – це патологічний процес, який розвивається більш повільно. При цьому порушення залишаються незмінними протягом тривалого часу (роки, десятиріччя). В широкому розумінні патологічний стан – це сукупність патологічних змін в організмі які виникають внаслідок розвитку патологічного процесу. У вузькому розумінні слова – це стійке відхилення від норми, яке має негативне біологічне значення для організму (рубець, втрата зубів). Патологічний стан часто є наслідком патологічного процесу. Так, запалення рогівки може завершитись утворенням більма, яке зберігається все життя. Можливий і зворотній перехід патологічного стану в патологічний процес. Наприклад, на місці після опікового рубця під впливом канцерогенних факторів може утворитись пухлина.

Патологічна реакція – це неадекватна і біологічно недоцільна відповідь організму або його систем на дію звичайних або незвичайних подразників. Патологічна реакція завжди є руйнівним елементом патологічного процесу.

В розвитку хвороби розрізняють чотири періоди (стадії): 1) латентний (інкубаційний); 2) продромальний; 3) період виражених клінічних ознак; 4) завершення хвороби. Така періодизація склалась при клінічному аналізі гострих інфекційних хвороби (скарлатина, черевний тиф). Інші хвороби (серцево-судинні, ендокринні, пухлини) протікають за іншими закономірностями. Тому виділяють три стадії розвитку хвороби: початок, стадію власної хвороби, завершення хвороби.

Можливі наступні наслідки хвороби: видужання (повне і неповне), рецидив, ремісія, ускладнення, перехід у хронічну форму, смерть.

Видужання – це процес який веде усунення порушень, викликаних хворобою, і відновленню нормальних співвідношень із середовищем, для людини – перш за все до відновлення працездатності. Повне видужання – це стан, при якому зникають всі сліди захворювання і організм повністю відновлює свої пристосувальні можливості. При неповному видужанні наявні наслідки хвороби. Вони залишаються надовго або назавжди. Видужання забезпечується терміновими (аварійними) і довготривалими захисно-компенсаторними реакціями організму.

Ремісія – це тимчасове покращення стану хворого, яке проявляється сповільненням або призупиненням прогресування хвороби, частковим зворотнім розвитком або зникненням клінічних проявів патологічного процесу.

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

Ускладнення – це вторинний по відношенню до наявної хвороби патологічний процес.

Перехід в хронічну форму означає, що хвороба протікає повільно з тривалими періодами ремісії (місяці і навіть роки). Так, в старості численні хвороби набувають хронічного характеру (хронічна пневмонія, хронічний коліт).

Термінальні стани – це пограничні між життям і смертю стани. До них відносяться стан вмирання, який включає декілька стадій: преагонію, агонію, клінічну смерть, біологічну смерть.

Преагонія характеризується глибокими порушеннями життєво важливих функцій організму різної тривалості (години, доби). В цей період спостерігається задишка, зниження артеріального тиску, затьмарення свідомості. Поступово преагонія переходить в агонію.

Агонія характеризується поступовим виключенням всіх функцій організму. Тривалість агонії – дві-чотири хвилини, інколи більше.

Клінічна смерть – це такий стан, коли всі видимі ознаки життя вже зникли (припинилось дихання і робота серця, але обмін речовин ще продовжується). На цьому етапі життя може бути відновленим.

Біологічна смерть характеризується незворотніми змінами в організмі.

Вмирання являє собою розпад цілостності організму. При цьому спочатку руйнуються ті системи, які об'єднують організм в єдине ціле. Це перш за все нервова система. В той же час нижчі рівні регуляції в якійсь мірі зберігаються. Нервовій системі є певна черговість вмирання різних її відділів. Найбільш чутлива до гіпоксії кора головного мозку.

Етіологія – це вчення про причини і умови виникнення хвороби.

В основі етіології лежать поняття причинності і детермінізму.

Причинність відображає об'єктивно існуючий зв'язок явищ, серед яких одне явище (причина) при певних умовах неминуче викликає виникнення іншого явища (наслідку). Будь яка хвороба як явище має свою причину. Виникнення і розвиток хвороби відбувається не випадково, а підкоряється певним закономірностям.

Причиною хвороби слід рахувати той фактор, без якого вона не може виникнути ні при яких умовах.

Фактор може бути причиною, якщо він існує об'єктивно, незалежно від свідомості, взаємодії з організмом, надає хворобі специфічності.

Якщо мова іде про хворобу як про типовий патологічний процес або нозологічну одиницю, то можна прийти до висновку про існування багатьох причин захворювання. Це так званий принцип поліетіологічності. Наприклад,

причинами запалення легень як нозологічної одиниці можуть бути віруси, стафілококи, пневмококи, гриби, радіація, отруйні речовини.

Проте, коли мова іде про хворобу як захворювання конкретної людини, то принцип поліетіологічності є неправильним. В цих умовах єдиним вірним ствердження є: одна хвороба – одна причина.

Умови виникнення хвороби – це сукупність різних факторів, серед яких ні один не є абсолютно необхідним для її розвитку. За характером впливу на виникнення хвороби всі умови поділяються на дві групи.

1. Умови, які підсилюють дію причини і таким чином сприяють розвитку хвороби. Наприклад, причиною гострих респіраторних захворювань є віруси, а сприяючими умовами – охолодження, втома, зниження імунітету. Інколи умови можуть мати вирішальне значення. Без певних умов, не дивлячись на наявність причини, хвороба не виникає (наприклад, алергія на харчові продукти).

2. Умови, які послаблюють дію причини і таким чином запобігають розвитку хвороби. До них відносяться: раціональне харчування, правильна організація режиму дня, фізична культура, гарний догляд за хворим. Інколи умови можуть повністю нейтралізувати дію причини (наприклад, наявність природнього або набутого імунітету до збудників інфекційних хвороби).

Сукупність причин і умов які мають відношення до виникнення хвороби, отримали назву етіологічних факторів. Етіологічні фактори бувають екзогенними (зовнішніми) і ендогенними (внутрішніми). До екзогенних факторів відносяться:

а) **фізичні** – механічна дія, радіація, висока і низька температура, електричний струм перевантаження, невагомість та ін.;

б) **хімічні** – неорганічні і органічні сполуки природнього і штучного походження;

в) **біологічні** – віруси, бактерії, гельмінти, членистоногі;

г) **психічні** – слово;

д) **соціальні** – рівень розвитку суспільства, традиції і ін.

Ендогенні фактори – спадковість, конституція, вік, стать, реактивність організму.

Поряд з етіологічними факторами існує також таке поняття, як фактор ризику.

Фактори ризику – це сукупність факторів, які в популяції людей статистично достовірно підвищують захворюваність певною хворобою. Приналежність тих чи інших умов до факторів ризику визначають з допомогою епідеміологічних методів, які охоплюють великі контингенти людей. Так було встановлено, що факторами ризику атеросклерозу є порушення ліпідного складу плазми крові, артеріальна гіпертензія, вік, належність до чоловічої статі, ожиріння, гіподинамія, спадкові фактори, стрес.

Загальний патогенез.

Патогенез – це вчення про механізми розвитку, перебігу і закінчення хвороби.

Патогенез вивчає все те, що відбувається після дії причини.

При розгляді патогенезу хвороби необхідно враховувати наступні питання:

1. Роль етіологічного фактора в розвитку хвороби
2. Значення реактивності організму у виникненні і розвитку хвороби
3. Значення загальних і місцевих змін і їх взаємозв'язок
4. Основна ланка патогенезу и причино-наслідкові зв'язки
5. Значення функціональних і морфологічних змін і їх взаємозв'язок з хворобою
6. Значення змін функцій нервової системи у розвитку хвороби.

Існує три варіанти зв'язків між причиною і патогенезом:

1. Етіологічний фактор відіграє роль штовхача і вмикає патогенез. У протіканні патогенезу подальше існування причини не є обов'язковим (опіки, променева хвороба).

2. Співіснування причини і патогенезу. Патогенез продовжується до тих пір, поки діє етіологічний фактор (більшість інфекційних хвороби).

3. Персистенція етіологічного фактора. Агенти, які викликали хворобу, затримуються в організмі довше, ніж продовжується патогенез. При цьому властивості етіологічного фактора можуть мінятися під впливом організму (бактеріоносій після інфекційної хвороби).

Патогенез хвороби завжди включає два типи процесів і явищ. З одного боку, це пошкодження, руйнування, тобто власне патологічні зміни і процеси. Вони ведуть до порушення гомеостазу. З іншого – це захисні, пристосувальні реакції і процеси. Вони спрямовані на усунення порушень гомеостазу, які виникли під впливом патогенних факторів і руйнівних процесів в організмі.

Адаптація – це пристосування організму і його структур до мінливих умов зовнішнього середовища. Адаптація забезпечує збереження гомеостазу і попереджує пошкодження в умовах дії факторів навколишнього середовища.

Компенсація – це стан, який розвивається як результат реалізації компенсаторних реакцій і процесів, спрямованих на відновлення порушеного гомеостазу внаслідок дії патогенних факторів. Компенсація усуває наслідки пошкодження.

Основу адаптації і компенсації складають одні і ті ж механізми, які називаються захисно-пристосувальними, або захисно-компенсаторними. Різниця між цими поняттями складається в тому, що адаптація розвивається при підвищенні інтенсивності дії звичайних факторів зовнішнього середовища. Пошкодження ще не відбулось, а показники гомеостазу знаходяться в крайніх межах норми. Компенсація розвивається при дії патогенних факторів, коли відбувається пошкодження, а показники гомеостазу виходять за крайні межі норми.

Головна ланка патогенезу – це процес, який необхідний для розгортання решти. Своєчасне усунення головної ланки веде до усунення патологічного процесу в цілому. Так, при цукровому діабеті головною ланкою патогенезу є нестача інсуліну. Усунення її (введення гормону) веде до зникненню інших проявів (гіперглікемії, глюкозурії, полідипсії, кетонемії, коми).

В патогенезі завжди поєднуються специфічні і неспецифічні процеси і механізми. Специфічні залежать від властивостей причини і визначають основні особливості хвороби. Пошук специфічних ознак лежить в основі розпізнавання (діагностики) хвороби.

Неспецифічні – визначаються генетичними властивостями організму. Ці механізми стандартної відповіді на будь-який патогенний фактор. Вони спрямовані на підсилення резистентності організму до пошкодження і відбуваються з участю нервової і ендокринної регуляторних систем. У зв'язку з цим виділяють нервові і ендокринні неспецифічні механізми патогенезу.

Таким чином, кожна хвороба включає в себе комплекс складних специфічних і неспецифічних, загальних і місцевих, морфологічних і функціональних змін організму.

Спадковість – це здатність живих істот відтворювати собі подібних, це властивість живої особини передавати нащадкам особливий тип обміну речовин. Структурна одиниця спадковості – ген. Він є ділянкою молекули ДНК із специфічною послідовністю пуринових і піримидинових основ (аденін – тимін, гуанін – цитозин). У молекулі ДНК гени розташовані лінійно.

Кількість їх величезна. Головна і первинна функція гена полягає в управлінні біосинтезом білків в клітині, перш за все – білків-ферментів. Від ферментів залежить метаболізм клітини і прояв її функціональних властивостей. Це положення вперше сформулювали нобелівські лауреати Бідл і Татум: “один ген – один фермент – одна реакція”.

У клітинному ядрі гени разом з білками, ферментами, РНК упаковані в особливі структури, які називаються хромосомами. У здорової людини в соматичних клітинах 46 хромосом, тобто 23 пари. З них 22 пари – це аутосоми і одна пара – статеві хромосоми. Такий набір називають подвійним (диплоїдним). У статевих клітинах міститься одинарна кількість хромосом – 23 (гаплоїдний набір).

Мутації і мутагени

Найважливіша властивість генів – це їх здатність передаватися з покоління в покоління в незміненому вигляді. Але ця стабільність не абсолютна. Іноді гени все ж таки піддаються випадковим змінам. Ці зміни називають мутаціями. Без мутацій була б неможлива еволюція.

Мутації виникають і в статевих, і в соматичних клітинах. Ті мутації, які відбулися в статевих клітинах (якщо вони не летальні), передаються наступним поколінням. Їх можна виявити в клітинах нащадків, які стали їх носіями. Соматичні мутації по спадку не передаються. Вони виявляються лише в потомстві відповідної клітини мутанта.

Розрізняють три типи мутацій – геномні, хромосомні, генні.

Мутації геномів полягають в зміні кількості хромосом. Можливі два варіанти:

а) анеуплоїдія – дефіцит або надлишок окремих хромосом (моносомія, трисомія);

б) поліплоїдія – кратне збільшення генома.

Встановлено декілька механізмів мутацій геномів. Найважливіший з них – нерозходження хромосом.

Хромосомні мутації виникають в тих випадках, коли кількість хромосом не змінюється, але порушується їх будова. Кожна структурна перебудова хромосоми починається з розриву її. При цьому, звичайно, розривається і ДНК. Доля пошкоджених хромосом буває різною. Іноді кінці хромосомних фрагментів вдало з'єднуються один з одним за допомогою репаративних ферментів. Хромосома знову стає інтактною. Але трапляється і так, що фрагменти хромосом взагалі не з'єднуються або ж з'єднуються в точках розриву інших хромосом. Так виникають різні типи хромосомних порушень (аберації, аномалії). Їх відомо більше 30. Найчастіше зустрічаються наступні.

Делеція – втрата ділянки хромосоми. Дефіцит генетичного матеріалу викликає зміни фенотипу, тобто властивостей організму. Найчастіше зустрічається делеція 5 і 18 хромосом, а також X-хромосоми.

Інверсія – в хромосомі трапилися два розриви. Вільний фрагмент перекинувся на 180° і знову з'єднався з хромосомою. Кількість генетичного матеріалу не змінилася, але така перебудова змінює процес ділення клітини.

Транслокація – міжхромосомна перебудова. Це перенесення фрагмента однієї хромосоми на іншу або взаємний обмін фрагментами.

Генні мутації не можна виявити за допомогою мікроскопа. Вони виявляються у вигляді змін фенотипу. При цьому в ДНК порушується хімічна будова генів, іншими словами – порушується послідовність пуринових і піримідинових основ. Генна мутація в соматичній клітині може привести, наприклад, до розвитку пухлини. Дефект ДНК в статевій клітині (дефектний ген) передається наступним поколінням. Це приводить до появи спадкових хвороби.

Термін “спадкові хвороби” охоплює велику групу нозологічних одиниць. Всі вони пов'язані з пошкодженням спадкового апарату клітини, але не всі вони успадковуються. Їх носії або дуже рано вмирають, або не здатні мати дітей.

На даний час зареєстровано приблизно 2000 спадкових хвороби. Число їх неухильно збільшується, по 10-15 в рік. Причини – удосконалення діагностики і зростаючий вплив мутагенів.

Мутагени діляться на три групи – фізичні, хімічні і біологічні.

Найважливіші **фізичні мутагени** – іонізуюча радіація і ультрафіолетові промені. Іонізуючі промені викликають всі відомі типи мутацій – геномні, хромосомні і генні. Вони можуть локалізуватися і в статевих, і в соматичних клітинах. Серед соматичних клітин дуже чутливі до радіації ті, які інтенсивно діляться (клітини кісткового мозку, епітелій слизових оболонок, клітини залоз внутрішньої секреції). Ультрафіолетові промені викликають генні мутації. Найбільш відома хімічна реакція – димеризація двох сусідніх молекул тиміну в молекулі ДНК. Димеризація запобігає спаровуванню тиміну з аденіном і приводить клітину до загибелі.

Хімічні мутагени викликають такі ж різноманітні мутації, як іонізуючі промені, – нерозходження хромосом, хромосомні розриви, точкові мутації. Їх відомо декілька сотень. Найсильніші мутагени – азотистий іприт, алкілюючі

речовини (діетилсульфат), аналоги азотистих основ (бромурацил), акридінові фарбники (трипафлавін), кофеїн, цитостатичні препарати. Всі хімічні мутагени ушкоджують ДНК. Механізм пошкодження залежить від хімічних властивостей мутагену. Наприклад:

а) азотиста кислота дезамінує азотисті основи – аденін, гуанін, цитозин;

б) аналоги азотистих основ (наприклад 5-бромурацил) включаються в молекулу ДНК замість нормальних основ і викликають неправильне спаровування в процесі синтезу ДНК;

в) кофеїн не викликає мутацій, але перешкоджає відновленню пошкодженої ДНК.

До **біологічних мутагенів** відносять віруси кору, корової краснухи, гепатиту, ретровіруси. Відмічено, що після перенесеного вірусного гепатиту або краснухи збільшується частота хвороби Дауна.

Спадкові хвороби підрозділяються на дві групи – хромосомні і генні.

Хромосомні хвороби

Хромосомні хвороби виникають на основі геномних і хромосомних мутацій. Їх описано близько 300. До найбільш поширених відносяться наступні.

Хвороба Дауна – описана англійським лікарем Л. Дауном у 1866 році як різновид розумової відсталості. Клінічні ознаки: низький ріст, широке плоске обличчя, широке перенісся, косий розріз очей (монголізм), напіввідкритий рот, мочки вух, що приросли, короткі кінцівки і пальці, особлива дерматогліфіка, статеве недорозвинення, розумова відсталість.

Існує три варіанти хвороби – класичний, транслокаційний і на основі мозаїцизму.

Класичний варіант виникає в результаті трисомії по 21 парі хромосом, його каріотип – 47,XY(XX)+21. Трисомія є наслідком нерозходження 21 пари хромосом в анафазі. Характерні особливості цього варіанту приведені нижче.

Частота хвороби збільшується з віком матері. Ось результати дослідження, проведеного в 1954 році в Англії:

вік матері 15-19 років – 3/10000;

вік матері 35-39 років – 33/10000;

вік матері 45 років і більше – 312/10000.

Це – старі цифри. За останні 50 років частота синдрому сильно зросла і складає вже не 3/10000, а 1-2/1000.

У сім'ї реєструється тільки один хворий, повторні випадки дуже рідкісні.

Хворі із синдромом Дауна обов'язково безплідні.

Тривалість життя хворих укорочена. Третя частина дітей вмирає до кінця першого року життя, ще половина – до кінця третього року. Ті, що залишилися в живих, старіють раніше, ніж здорові люди.

Хворі із синдромом Дауна у 20 разів частіше хворіють на гострий лейкоз, ніж люди без синдрому Дауна.

Стандартний варіант хвороби Дауна по спадковості не передається.

Транслокаційний варіант відрізняється тим, що загальна кількість хромосом не змінюється. Хвороба виникає тому, що на одну з хромосом (13-15-у в жінок і 22-у в чоловіків) переноситься фрагмент сестринської 21-ої хромосоми. Хворіють діти батьків і молодого, і старшого віку. Транслокаційний синдром Дауна може передаватися по спадковості.

Ще один варіант хвороби – на основі мозаїцизму (Mos 46/47). Це результат нерозходження 21-ої пари хромосом на початкових етапах ембріонального розвитку. В організмі таких хворих перемішані клітини з нормальним каріотипом (46, XY) і клітини з аномальним каріотипом (47, XY +21). Клініка хвороби стерта. Зазвичай знаходять лише фізичні дефекти. Мозаїки серед хворих з синдромом Дауна складають 2 %.

Хвороба Кляйнфельтера описана в 1942 році як синдром гіпогонадізму у чоловіка. Частота його – 1/700 чоловіків. Клінічні ознаки: високий ріст, гінекомастія, атрофія яєчок, жіночий тип обволосіння лобка, безпліддя, остеопороз, високий голос, дебільність. Каріотип – 47,XXY. Пізніше були знайдені хворі з великою кількістю X-хромосом (XXXU, XXXXY). Прояви хвороби у них важчі.

Причина хвороби Кляйнфельтера – нерозходження X-хромосоми в мейозі, тобто під час ділення статевих клітин. Виникає питання: чия хромосома зайва – материнська чи батьківська? Встановлено, що 40 % нерозходжень відбувається у батьків і 60 % – у матерів.

Проте, серед хворих частіше зустрічається не класичний варіант хвороби, а варіант на основі мозаїцизму (Mos 46, XY/47, XXY). З віком аномальні клітини елімуються. Їх стає все менше, а знайти їх стає все важче. Саме цим пояснюється наявність стертих і рудиментарних форм синдрому Кляйнфельтера. Механізм мозаїцизму – нерозходження хромосом в початкових стадіях ділення зиготи.

Хвороба по спадковості не передається. 11 % чоловічого безпліддя пов'язано саме з цією патологією.

Синдром Тернера описаний в 1938 році як гіпогонадізм у жінок. Частота – 1/1250. Клінічні симптоми: низький ріст, коротка шия, шийна складка, короткі товсті ноги, короткі пальці, широкі долоні, фізичні дефекти (стеноз аорти і легеневої артерії), не заростання міжшлуночнової перегородки, підковоподібна нирка), артеріальна гіпертензія, недорозвинення статевих залоз, аменорея, відсутність грудних залоз, інфантилізм. Характерно, що дуже мало страждає інтелект. Тому діагноз встановлюють, як правило, не при народженні і не в дитячому віці, а через багато років, коли помічають відставання росту і статевий інфантилізм.

Каріотип хвороби – 45, XO. Це результат нерозходження X-хромосом в процесі мейозу. У одному випадку виникає X-трисомія, в іншому – X-моносомія (синдром Тернера). Можливий також розвиток хвороби на основі анафазного відставання і втрати хромосоми.

Частина хворих з синдромом Тернера – мозаїки (Mos 46, XX/45, XO).

Хвороба по спадковості не передається. Хворі безплідні.

Синдром X-трисомії зустрічається з частотою 1/1000 жінок. Стандартний каріотип – 47, XXX, але відомі каріотипи 48, XXXX і більше. Клінічні прояви: інфантилізм, аменорея, депігментація ділянок шкіри, депігментація волосся,

розумове недорозвинення, часте поєднання з шизофренією. Чим більше Х-хромосом, тим сильніше виражена інфантильність і дебільність.

Причина хвороби – нерозходження Х-хромосоми в процесі мейозу або на ранніх стадіях поділу зиготи. Сприяє цьому немолодий вік матері, алкоголізм, сифіліс. В окремих сім'ях хвороба передається по спадковості. У такої матері може бути і нормальне потомство, і потомство з Х-трисомією.

Синдром котячого крику приводиться як приклад добре вивченого делеційного синдрому. Каріотип – 46, del 5p-. Крик таких дітей нагадує нявкання кішки. Ознаки синдрому: мікроцефалія, недорозвинення гортані, розріз очей монголоїда, деформовані вушні раковини, м'язова гіпотонія, гіпогонадізм, розумова відсталість.

Молекулярні спадкові хвороби

Протягом останнього 50-ліття виявлені генетичні блоки, які порушують синтез ферментів і обмін речовин. В наслідок цих порушень змінюються властивості живого організму, тобто виникають генні хвороби. Краще всього вивчені дефекти ферментів, які мають відношення до перетворення амінокислот. Розглянемо деякі з них.

Фенілкетонурія описана Фелінгом в 1934 році. Діти народжуються зовні здоровими і нормально набирають масу. У другому півріччі вони починають відставати в психічному розвитку. Потім з'являються інші симптоми: фізичне недорозвинення, затримка прорізання зубів, затримка мови, судоми, паралічі, дерматит, світле волосся, блакитні очі.

Фенілкетонурія – порівняно рідкісне захворювання (1/20000 новонароджених). Патогенез її добре відомий. В організмі людини амінокислота фенілаланін під впливом фенілаланінгідроксилази перетворюється на тирозин, а потім – в меланін, тироксин, адреналін. За відсутності ферменту фенілаланін не може перетворитися на тирозин. Він накопичується в тканинах і перетворюється на фенілпіровиноградну і фенілоцтову кислоти. Самі фенілаланін і обидві кетокислоти дуже токсичні для головного мозку на стадії його формування. Вони перешкоджають проникненню амінокислот у нейрони. Знижується синтез

клітинних білків і медіаторів. В результаті розвивається розумова відсталість. Зменшується також утворення меланіну, адреналіну і тироксину. Тому у хворих світле волосся, блакитні очі і артеріальна гіпотензія. Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Ген локалізований у 12-ій хромосомі.

Альбінізм розвивається унаслідок відсутності пігменту меланіну. Буває генералізована форма і локальна, наприклад очна. Альбінізм обумовлений відсутністю ферменту тирозинази, який перетворює тирозин на меланін. Хвороба успадковується аутосомно-рецесивно. Частота – 1/20000, у індійців Панами – 1/132.

Алкаптонурия описана Бедкером в 1859 році, розшифрована Гародом в 1908 році. В даному випадку обмін тирозину блокується на етапі перетворення гомогентизинової кислоти в малеїлацетооцтову. Причина – спадковий дефіцит ферменту оксидази гомогентизинової кислоти. Ця кислота виділяється з сечею. Сеча стає темною. Відкладення гомогентизинової кислоти в тканинах забарвлює їх у сірий колір (охроноз).

Галактоземія виникає унаслідок неможливості перетворення галактози в глюкозу і утилізації її. Цей цукор у формі галактозо-1-фосфату відкладається в різних органах – кришталику, печінці, мозку, нирках. Функція їх порушується. Симптоми хвороби виявляються у новонароджених після декількох днів після початку годування молоком. Це – втрата апетиту, діарея, жовтяниця, спленомегалія, асцит. Дуже характерні катаракти. Вони виникають на третьому тижні життя. Затримується ріст і розумовий розвиток. Можливий смертельний наслідок.

Методи діагностики спадкових хвороб

Цитогенетичний метод. Суть його полягає в дослідженні особливостей хромосомного набору, будови окремих хромосом, статевого хроматину, барабанних паличок. Об'єктом дослідження служать лімфоцити і клітини епітелію щоби. Цим методом діагностують хромосомні хвороби.

Генеалогічний метод полягає у вивченні спадкових властивостей людини за його родоводом. Метод дозволяє визначити тип спадкування хвороби.

Основних типів три: аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, зчеплений з X-хромосою.

Аутосомно-домінантним називають таке спадкування, коли хвороба передається від батьків до дітей, від дітей – до внуків, від внуків – до правнуків і т.д. За аутосомно-домінантним типом успадковуються фізичні дефекти (синдактилія, короткозорість, астигматизм, відсутність бічних різців, ахондропластична карликовість), а також хорея Гентінгтона, нейрофіброматоз Реклінгаузена, поліпоз товстої кишки, вроджена катаракта, отосклероз, гемералопія.

Аутосомно-рецесивна спадковість відрізняється тим, що хвороба передається не прямо від батьків до дітей, а через декілька поколінь (з пропусками). Хвороба виникає тільки у гомозигот і найчастіше пов'язана з близькородинними шлюбами. За цим типом успадковуються альбінізм, фенілкетонурія, алкаптонурія, вроджена глухонімота, фруктозурія, пігментний ретиніт, синдром Фанконі, кретинізм, гіпофізарний нанізм. Дуже великий відсоток близько родинних шлюбів серед населення островів Фіджі (30 %), серед сільського населення Бразилії (20 %), Японії (більше 7 %), Іспанії (близько 5 %).

X-зчеплена спадковість має місце у тому випадку, коли патологічний ген розташований в X-хромосомі. Передача хвороби, як правило, рецесивна. За таким типом успадковуються гемофілія А і В, дальтонізм, юнацька глаукома, гамаглобулінемія Брутона, синдром Віськота-Олдріча, атрофія зорових нервів Лебера.

Зрідка хвороба, яка зчеплена з X-хромосою, передається домінантно. Приклади – гіпофосфатемічний рахіт, фолікулярний гіперкератоз.

Близнюковий метод – один з головних методів генетики людини. Він дозволяє розмежувати роль спадковості і зовнішнього середовища у виникненні деяких захворювань. Для цього вивчають попарну захворюваність (конкордантність) однойцевих і двояйцевих близнят. Якщо вона висока у однойцевих близнят, означає, що хвороба має спадкову основу. Якщо хвороба викликана

екзогенними причинами (мікробами, хімічними речовинами, фізичними чинниками), конкордантність однакова в обох типів близнят.

Статистичний для популяції метод полягає у визначенні і порівнянні частоти появи хвороби в окремих сім'ях і в популяції в цілому. Спадкові хвороби носять сімейний характер. В окремих сім'ях частота їх вища, ніж у популяції.

Біохімічний метод – це вивчення порушень обміну речовин спадкового походження.

Дерматографічний метод полягає в аналізі спадково обумовлених візерунків шкіри долонь, кінчиків пальців.

Принципи профілактики і лікування спадкових хвороб

Профілактика спадкових хвороби зводиться до наступних заходів:

- а) попередження дії фізичних і хімічних мутагенів на генофонд людини;
- б) попередження небажаного дітонародження, якщо шляхом амніоцентезу встановлений серйозний генетичний дефект у дитини;
- в) роз'яснювальна робота про небажаність близько родинних шлюбів;
- г) рекомендації щодо народження дітей у молодому віці;
- д) у майбутньому – заборона генетично небажаних шлюбів.

Принципи лікування спадкових хвороби. У минулому вважали, що спадкова ознака не піддається корекції. Отже, лікувати спадкові хвороби неможливо. Ці уявлення виявилися помилковими. Зараз з'ясовані глибокі біохімічні механізми спадкової патології. Ми навчилися впливати на формування спадкової ознаки на всіх рівнях дії гена. Нижче викладені головні методи цієї дії.

1. Генна інженерія (генна терапія)
2. Замісна терапія. Класичний приклад – лікування гемофілії А.
3. Видалення метаболіту перед блокованим етапом.
4. Компенсація метаболіту після блокованого етапу.
5. Видалення побічних ефектів.

РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ. РОЛЬ РЕАКТИВНОСТІ В ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ

Поняття про реактивність та резистентність

Під реактивністю розуміють властивість організму реагувати певним чином на дію оточуючого середовища (М.М.Сиротинін). Реактивність – це широке фізіологічне поняття. Воно відображає властивість організму як цілого відповідати змінами життєдіяльності на впливи навколишнього середовища (А.Д.Адо). Ці зміни життєдіяльності можуть бути дуже різноманітними і носять пристосувальний характер. Реактивність притаманна усякому живому організму. Вона формувалась у процесі еволюції, як у філогенезі так і в онтогенезі. У вченні про реактивність велику роль зіграли порівняльно патологічні дослідження І.І Мечнікова в галузі запалення та імунітету, роботи О.О.Богомольця, котрий пов'язував реактивність із конституцією, М.М.Сиротиніна, який розглядав поняття про реактивність разом із поняттям резистентності (*reactio* – протидія; *resisteo* – опір).

Резистентність – опірність, стійкість організму до дії патогенних подразників. Обидва терміни тісно взаємопов'язані і відображають властивості живого організму. Резистентність – більш вузьке поняття, ніж реактивність. М.М.Сиротинін описав такі форми резистентності: активну, що виникає в результаті адаптації до пошкоджуючого фактору, пасивну, обумовлену анатомо-фізіологічними особливостями організму – будовою щільних покривів черепах, комах тощо. Активна здійснюється завдяки захисним, пристосувальним механізмам. Окрім того, він розрізняв первинну – спадкову резистентність і вторинну – набуту, або змінену. Наприклад, підвищення стійкості до гіпоксії в результаті акліматизації до високогір'я. Неспецифічна резистентність – це опірність до багатьох факторів; специфічна – до дії одного якого-небудь агенту.

Види реактивності.

Розрізняють видову (біологічну) і індивідуальну реактивність. Видова реактивність визначається спадковими анатомічними і фізіологічними особливостями представників певного виду. Вона направлена на збереження виду в цілому у відповідь на різноманітні впливи зовнішнього середовища представники виду відповідають зміною життєдіяльності захисно-приспосувального характеру. Наприклад, сезонні зміни життєдіяльності тварин (анабіоз, зимова сплячка), сезонні міграції риб і птахів, пов'язані зі змінами довкілля і розмноженням. На основі видової реактивності формується реактивність групи індивідів у межах виду, а також кожного окремого індивіда (А.Д. Адо).

Індивідуальна реактивність залежить від віку, статі, спадковості, конституції, функціонального стану регуляторних систем даного індивіда, а також від впливу факторів середовища, в якому живе організм. В постнатальному періоді реактивність і резистентність змінюються впродовж життя. Деякі хвороби притаманні переважно дітям, наприклад рахіт, краснуха та інші дитячі інфекції. У дітей часто – кишкові хвороби, диспепсії. Вони гірше, ніж у дорослі пристосовуються до значних коливань температури середовища. Зате в дитячому віці підвищена резистентність до гіпоксії. Найкраща реактивність і резистентність у людей зрілого віку. У старих резистентність знижена; збільшується частота захворювання злоякісними пухлинами, атеросклерозом; в'яло протікає запалення, лихоманка, у них підвищена чутливість до гнійних захворювань, грипу і пневмонії. Механізми змін реактивності при старінні детально вивчені академіком В.В.Фролькісом. Глибокий їх аналіз дозволив йому дійти висновку, що зміни у фізіологічних системах старіючої людини нагадують такі, котрі розвиваються при стресі. Це уявлення лягло в основу розробленої ним гіпотези «стрес-вік-синдром».

Слід звернути увагу на прояви патологічної реактивності, що проявляються передчасним старінням у вигляді синдрому Вернера та Гатчінсона–Гілфорда. Як під час стресу, так і в старості в крові збільшується

концентрація адренкортикотропного гормону, кортикостерону, адреналіну, знижується рівень лютеїнізуючого гормону, тироксину, тестостерону, інсулінова активність, розвивається імунодепресія, спостерігається атрофія тиміко-лімфатичної системи, активуються процеси ПОЛ, виникають ушкодження міокарда, шлунку, кишечника, спостерігається зниження резистентності до інфекції. Одні порушення за стрес-вік-синдрому мають адаптаційне значення, інші – сприяють дезадаптації. Залежність реактивності від статі пов'язана з анатомічними і фізіологічними відмінностями. У жіночому організмі реактивність змінюється в зв'язку з менструальним циклом, вагітністю, клімактеричним періодом. Резистентність жінок до гіпоксії, голодування, крововтрати, радіального прискорення вища, ніж у чоловіків.

Конституція

Чи індивідуальні властивості незмінні? Ні, вони змінні і залежать від цілої низки факторів. Окремих індивідів можна об'єднати в групи за певними ознаками. Наприклад, групи крові, типи вищої нервової діяльності, інші показники допомагають розробити характеристику групової реактивності. Прикладом такої реактивності може служити конституція організму – сукупність функціональних і морфологічних особливостей, які склалися на певній спадковій основі під впливом факторів зовнішнього середовища і визначають його реактивність. «Сплав успадкованого і набутого» (І.П.Павлов). Хоча кожний людський організм неповторний, але спроби класифікувати рід *Homo sapiens* за будовою тіла, темпераментом та іншими його властивостями робились ще в сивій давнині за часів Гіппократа. Його генію ми зобов'язані тим, що серед великої кількості людських індивідуумів він зміг углядіти і виділити кілька характерних типів. Він був родоначальником вчення про конституцію і виділив основні типи конституцій, що зберігають значення і понині. В залежності від стану гуморального середовища Гіппократ розрізняв хорошу і погану, сильну і слабку, суху і вологу конституції. За темпераментом він поділив людей на холериків (легко збудливих), меланхоліків (замкнених, нетовариських), флегматиків (спокійних, малорухливих) і сангвініків (енергійних, рухливих).

Гіппократ підкреслював, що стан здоров'я людини залежить як від особливостей будови і функції організму, так і від способу життя, а також, що від конституції залежить схильність до певних хвороби.

Згодом було розроблено велику кількість класифікацій конституційних типів за морфологічними ознаками (наприклад: Сіго виділяє такі типи: дихальний, травний, м'язовий, церебральний; Ашнер – вузький, середній, широкий, Кречмер – пікнічний, атлетичний, астеничний). Потім почали враховувати і функціональні властивості, що виявилось більш прогресивним у класифікації конституцій. Наприклад, за М. В. Чорноруцьким виділяють астеничний, нормостеничний та гіперстеничний типи. О. О. Богомолець в основу своєї класифікації поклав особливості сполучної тканини, якій він надавав особливого значення у функціонуванні організму: Він розробив вчення про фізіологічну систему сполучної тканини (активної мезенхіми), встановив, що вона виконує в організмі пластичну, захисну, трофічну і бар'єрну функції. Сполучна тканина в типах конституцій за О.О. Богомольцем: 1. астенична – ніжна; 2. фіброзна – щільна, волокниста; 3. пастозна – набрякла, пухка; 4. ліпоматозна – багато жирової тканини. Отже, конституційні особливості організму відіграють велику роль у розвитку патологічних процесів. Вони повинні враховуватись у діагностиці і терапії.

Говорячи про конституцію організму, необхідно дати уявлення про – аномалію конституції, яка характеризується ненормальною реакцією організму на фізіологічні і патологічні подразники.

Індивідуальна реактивність організму здійснюється і підтримується специфічними і неспецифічними механізмами. Специфічні механізми формують імунологічну реактивність. Провідну роль у неспецифічних механізмах реактивності відіграють регуляторні системи – нервова і ендокринна. Дослідженнями І.П. Павлова та його школи встановлено значення різних відділів центральної нервової системи в реактивності і резистентності організму. Наприклад, ослаблення функції кори (при неврозах, перенапруженнях нервової системи) викликає порушення реактивності, при якому і слабкий і сильний подразник

дають однаковий ефект, або у відповідь на слабкий подразник виникає сильна реакція і навпаки. У зв'язку з цим слід відмітити вплив психічної травми, важких переживань на виникнення і перебіг хвороби, наприклад, порушення функції щитовидної залози (тиреотоксикоз), підвищення артеріального тиску (гіпертонічна хвороба).

Американські вчені Фрідман і Розенман виділили два основних типи поведінки людей: типи А і Б. Тип А – хронічне нетерпіння, агресивні реакції, поспіх. Особи типу Б – розслаблені, не напружені, спокійні. Реактивність організму багато в чому залежить від емоцій людини. Дослідники відмітили, що серед осіб типу А частіше виникала ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда. Це приклад ролі нервової системи в реактивності. Ще Абу Алі Ібн Сіна (Авіценна), розглядаючи причини хвороби, вказував на необхідність у першу чергу бадьорого настрою, а Амбруаз перефразував, що виживають звичайно ті, хто хоче жити. Нервова система формує реактивність на всіх ділянках: в ініціальних ланках, в нервових провідниках, у спинному і довгастому мозку, в підкорковій області, і в корі великих півкуль (М.М. Сиротинін). Стан нервової системи впливає на здатність організму відповідати комплексом реакцій на різноманітні дії зовнішнього середовища і змінює резистентність до них. Так, тварини в стані зимової сплячки значно краще переносять кисневе голодування. Це пояснюється не тільки сильним гальмуванням центральної нервової системи, але і зниженням реактивності внаслідок пригнічення функції ендокринних залоз, головним чином щитовидної залози, і у зв'язку із зниженням обміну речовин.

Механізми реактивності

Роль ендокринної системи в реактивності. В умовах, котрі вимагають від організму швидкого напруження і реакції, провідну роль відіграє збудження симпато-адреналової системи.

Американський вчений Уолтер Кеннон надавав великого значення цій системі швидкого реагування, яка створює в організмі умови для «боротьби або втечі» і наводив приклад картини зустрічі собаки з котом. Він назвав адреналін «аварійним гормоном». У науковій школі академіка Л.А. Орбелі було створено

вчення про адаптаційно-трофічну функцію симпатичної нервової системи і її роль у захисно пристосувальних реакціях. Канадський патолог Ганс Сельє розробив концепцію про «стрес» – неспецифічну реакцію організму на дію будь-яких подразників (стресорів). Згідно цієї концепції провідна роль у неспецифічній резистентності організму належить гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі (ГГНС). Ця система здійснює загальний адаптаційний синдром (ЗАС) – сукупність неспецифічних пристосувальних реакцій організму на дію стресора.

На думку Сельє, концепція «стрес» (напруження) значною мірою розшифровує дещо розпливчате поняття реактивності і резистентності, допомагає прояснити природу цих понять, підводить під них морфологічну базу. Для стрес-реакції характерна морфологічна тріада: гіпертрофія кори наднирників, інволюція тиміко-лімфатичного апарату, геморагічні виразки слизової шлунково-кишкового тракту. ЗАС протікає у вигляді 3-х стадій: 1. реакція мобілізації (тривоги) з фазами шоку і проти шоку; 2. стадія резистентності; 3. стадія виснаження. Реакція тривоги означає негайну мобілізацію захисних сил організму в результаті збудження ГГНС, посилення секреції кортиколіберину, АКГГ і кортикостероїдів. У стадії резистентності спостерігається гіпертрофія кори наднирників, виділення великої кількості гормонів.

Якщо продовжує тривало діяти сильний стресор, резистентність зберегтись не може, адаптація втрачена, настає виснаження. Наслідки стресу залежать від сили і тривалості дії стресора, а також від потенціальних можливостей захисних сил організму. Видалення наднирників знижує резистентність до гіпоксії, а попереднє введення АКГГ підвищує її. Гіпофункція щитовидної залози підвищує резистентність до гіпоксії в зв'язку зі зниженням обміну речовин і споживання кисню; гіперфункція – навпаки, знижує її. Зниження функції острівцевого апарату підшлункової залози при цукровому діабеті веде до зменшення резистентності організму – (в'яле загоєння ран, гнійничкові ураження шкіри).

Значення захисних систем та бар'єрних пристосувань. У механізмах реактивності і резистентності організму, збереженні його гомеостазу, велику роль відіграє складна система бар'єрів, які оберігають організм від несприятливих впливів навколишнього середовища. Розрізняють зовнішні і внутрішні бар'єри. Першим зовнішнім бар'єром є шкіра. Вона покрита багат шаровим ороговіваючим епітелієм, який є механічною перепорою для більшості мікробів. Поступове злушення поверхневого шару сприяє видаленню бактерій. Чистій шкірі притаманні бактерицидні властивості по відношенню до багатьох патогенних мікробів, наприклад, кишкової і черевнотифозної палички, гемолітичного стрептококу. Бактерицидність залежить також від кислотності поту, складу секрету сальних залоз. Велику роль у захисній функції шкіри відіграє її іннервація: порушення останньої змінює чутливість шкіри, підвищує її проникність, порушує в ній обмін речовин, що веде до зниження опірності. Слизові оболонки, що вистилають кон'юнктиву, носоглотку, дихальні, травні і сечостатеві шляхи, завдяки своїй слабкій проникності, перешкоджають проникненню мікробів. Цьому сприяє і секрет залоз слизових оболонок, який механічно видаляє чужорідні часточки. Слизові оболонки дихальних шляхів вкриті миготливим епітелієм, війки яких коливаються в бік носоглотки і видаляють пил і мікроби. Велике значення мають захисні рухові рефлекси – кашель, чихання, затримка дихання. У секретах слизових оболонок містяться бактерицидні речовини, наприклад лізоцим, який ферментативним шляхом розчиняє деякі види мікробів, імуноглобулінів. Шлунковий сік має значну стерилізуючу дію. Бактерицидні властивості має і кишковий сік. Захисна функція слизової кишкової оболонки пояснюється також наявністю постійної флори, наприклад кишкової палички, яка є антагоністом черевнотифозної і дизентерійної паличок, стрептокока і стафілокока. Бар'єрна функція слизових оболонок регулюється нервовою системою. До зовнішніх бар'єрів належить печінка – складна біохімічна лабораторія, в якій знешкоджуються отруйні речовини, які пройшли через кишкову стінку в кров. Сюди належать селезінка,

лімфатичні вузли та інші органи, які містять клітини системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ).

За визначенням ВООЗ, СМФ включає промоноцити і їх попередників, які знаходяться в кістковому мозку, моноцити периферичної крові і тканинні макрофаги. Це система клітин, об'єднаних спільністю функцій (високоактивний фагоцитоз), походження (стовбурові клітини кісткового мозку), структури (мононуклеари). СМФ є найбільш древньою системою неспецифічного захисту.

Зародження вчення про СМФ пов'язане з порівняльно-біологічними дослідженнями І.І. Мечнікова, котрий вперше описав процес фагоцитозу і класифікував фагоцити як «макрофаги» і «мікрофаги». Обидва типи фагоцитів відіграють важливу роль у захисті організму, оскільки вони швидко вбивають і перетравлюють більшість патогенних мікроорганізмів. І.І. Мечніков визнавав наявність близької спорідненості між мононуклеарними клітинами крові, селезінки, лімфовузлів, кісткового мозку і мікрофагами, що знаходяться поза цими органами, наприклад, у сполучній тканині. Це, спонукало його об'єднати їх у «макрофагальну систему» (1892). У подальшому Ашоф (1924) розвинув цю ідею і згрупував кілька типів клітин в систему, яку назвав ретикулоендотеліальною (РЕС). Але в світлі сучасних наукових даних з'ясувалось, що клітини, об'єднані Ашофом у систему РЕС, багато в чому відрізняються між собою і, в першу чергу, неоднаковою фагоцитарною активністю. Отже, в СМФ включені клітини із спорідненою морфологією, функцією і походженням. Ця класифікація найбільш послідовна, в основу її покладений термін «мононуклеарний фагоцит», запропонований в 1892 р. І.І. Мечніковим.

Клітини	Локалізація
Клітина-попередник	Червоний кістковий мозок
Промоноцит	Червоний кістковий мозок
Моноцит	Червоний кістковий мозок
Моноцит	Периферична кров

Макрофаги	Сполучна тканина – гістіоцити, печінка – клітини Купфера, легені – альвеолярні макрофаги, селезінка – вільні і фіксовані макрофаги, червоний кістковий мозок – макрофаги, серозні порожнини- плевральні і перитонеальні макрофаги, лімфатичні вузли – вільні і фіксовані макрофаги, кістки -остеокласти, нервова тканина – мікрогліальні клітини, шкіра – клітини Лангерганса
-----------	---

Попередники макрофагів (Мф) походять від поліпотентної стовбурової клітини. Самою незрілою клітиною СМФ у кістковому мозку є промоноцит. Ця клітина здатна до розмноження; при поділі вона перетворюється у L. моноцити. Загальна кількість моноцитів (Мн) крові включає циркулюючий пул і пристінковий, причому останній в 3 рази перевищує перший. Саме з нього іде процес еміграції Мн із кров'яного русла. Показано, що 50 % всіх Мн з крові щура за 2-3 доби переходить у тканини. Мн, котрі попали у відповідне тканинне мікрооточення, диференціюються в органо- і тканиноспецифічні Мф підшкірного жирового шару, печінки, легень, мікроглії та ін. Після міграції в тканини Мф живуть більше 60 діб, а, за деякими даними, можуть навіть жити роками. Виявлена секреція тканинними Мф продуктів, що стимулюють проліферацію і диференціювання клітин-попередників Мф, що свідчить про існування системи позитивної саморегуляції моноцитопоезу, яка функціонує за принципом зворотного зв'язку. Фактори, котрі впливають на продукцію Мн, можуть виділятися лімфоцитами, фібробластами. Поряд із шляхами саморегуляції моноцитопоезу, існує і центральна регуляція, що здійснюється нейрогуморальними механізмами. Дослідження П.Ф. Здродовського і його школи підтвердили важливу регуляторну роль гіпоталамо-гіпофізарно- надниркової системи. Тканинні Мф знайдені в різних органах (наприклад, у печінці, селезінці), у сполучній тканині і в серозних порожнинах. Функція цих клітин полягає у видаленні з крові, лімфи і тканин різних частинок, наприклад мікроорганізмів або загиблих клітин, які поглинаються фагоцитами. Цей процес неспецифічний, тому що на поглинання мікроскопічних часток

впливають як внутрішні, так і зовнішні фактори. Проте, активна взаємодія цих клітин з лімфоцитами сприяє активації імунної системи та специфічних механізмів захисту організму. Після поглинання часток відбувається перенесення ферментів до фагоцитуючої вакуолі для розщеплення поглинутого матеріалу.

Отже, функціональними критеріями включення Мф, Мн в єдину систему, є активний фагоцитоз і піноцитоз. Це пояснюється наявністю на поверхні плазматичної мембрани Мф і Мн численних рецепторів, котрі приймають участь у процесах адгезії, ендоцитозу, сприйняття регуляторних (в тому числі і гормональних впливів). Найбільш вивчені рецептори для Ig, фракцій комплементу, лімфокінів. Висока активність фагоцитозу пояснюється саме цими особливостями будови зовнішньої клітинної плазматичної мембрани. Фагоцитоз, обумовлений імунноглобулінами з участю і без участі комплементу, названий імунним фагоцитозом.

Для клітин СМФ характерна також висока активність метаболічних процесів, завдяки наявності лізосомного апарату (первинні і вторинні лізосоми з широким спектром активних лізосомних ферментів). Нині описана патологія системи Мф, яка може бути генетично обумовленою, так і набутою. Найчастіше дефекти СМФ стосуються окремих метаболічних систем або функцій Мф. Недостатність активності цієї системи в значній кількості випадків є наслідком генетичних дефектів і виникає через патологію ферментних систем. Описані дефекти мієлопероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, ферментів глутатіонової системи. З ферментативними дефектами асоційовані функціональні: дефект продукції H_2O_2 веде до зниження бактерицидності, недостатність лізосомальних ферментів – до нагромадження в клітинах неперетравлених продуктів. Набуті дефекти СМФ стосуються локомоторних функцій клітин, що забезпечують мобілізацію Мф у вогнище запалення, фагоцитарну активність або їх бактерицидність. Набуті дефекти СМФ є наслідком первинних порушень обміну (при діабеті, ожирінні), злоякісних новоутворень, різних інтоксикацій або результатом дії інфекційних агентів а також медикаментів. Крім клітин СМФ

здатність здійснювати фагоцитоз притаманна і мікрофагам – гранулоцитам (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) крові. Поряд із зовнішніми бар'єрами в організмі сформовані і діють внутрішні бар'єри, через які здійснюється обмін між кров'ю і внутрішнім середовищем органів, тканин і клітин. Ці бар'єри, названі академіком Л.С. Штерн гісто-гематичними (тканина-кров), складні фізіологічні механізми, які регулюють перехід із крові в тканинну рідину речовин, необхідних для дихання, живлення, росту клітин. Вони сприяють видаленню із мікросередовища проміжних продуктів обміну. Наявність цих бар'єрів дозволяє зрозуміти, чому деякі отруйні речовини, бактерії, які випадково потрапили або штучно введені в організм, а також продукти порушеного обміну речовин, які є в крові, пошкоджують одні органи і не зачіпають інших. Бар'єри проникливі вибірково, вони пропускають у тканинну рідину тільки певні речовини. Стан бар'єру в значній мірі визначає діяльність будь-якого органу, а чітка і безперебійна робота всієї бар'єрної системи організму сприяє збереженню гомеостазу в цілому. Вони не тільки захищають від шкідливих речовин, але і регулюють надходження в органи необхідних для їх живлення і обміну складових часток крові (білків, жирів, вуглеводів, солей, мікроелементів).

Із врахуванням місця розташування бар'єри поділяються на гемато-енцефалічний (ГЕБ – між кров'ю і мозком), гемато-офтальмічний (між кров'ю і тканинами ока), гемато-лабіринтний (між кров'ю і лімфою лабіринтів), плацентарний (між органами матері і плода), гемато-тестикулярний та інші. Вони відрізняються один від одного своїми фізіологічними властивостями, будовою. Перша лінія оборони – стінка капілярів. У різних органах клітини, з якої вона побудована, відрізняються формою, величиною ядра, здатністю фарбуватись фарбами, наявністю найбільш проникливих ділянок в стінках, кількістю найдрібніших міхурців, що захоплюють речовини крові. В сукупності всі ці особливості визначають одну із головних властивостей капілярів – вибірковість і ступінь проникливості для різних речовин. Стінка капілярів – основна, але не єдина ланка бар'єра. Захисні властивості має сполучна тканина,

яка покриває судини і проникає в органи. В бар'єри входять також елементи СМФ, оболонка клітин і навіть внутрішньоклітинні бар'єри, які оточують найбільш складні утвори клітини. Найбільш міцно і складно організованими бар'єрами оточена центральна нервова система і органи розмноження. Для головного і спинного мозку постійність внутрішнього середовища має важливе значення. Нервові клітини більше, ніж будь які інші, чутливі до коливань його складу і властивостей.

Від стану ГЕБ залежить як постачання і живлення мозку, так і реакція нервових клітин на хімічні подразнення, на кожне зрушення у складі оточуючої рідини. В різних ділянках мозку проникливість бар'єра неоднакова. У мозку існують навіть без бар'єрні зони, куди проникають усі введені в кров речовини. Особливо високо проникний бар'єр в центральних утворах вегетативної нервової системи – в ділянці гіпоталамуса. Для його безпомилкової і безперервної роботи потрібна повна і своєчасна інформація про всі, навіть зовсім незначні зміни складу крові. Будь-яка затримка інформації може обернутися непоправною шкодою для організму. Тканинні елементи ГЕБ – ендотелій мозкових судин, базальна мембрана (яка є основною речовиною сполучної тканини), глія, оболонки мозку. Вони можуть затримувати і навіть руйнувати за допомогою ферментних систем різні речовини, знешкоджувати їх, окислювати, перетворювати в неактивні форми. Структурні особливості ГЕБ: а) між ендотеліальними клітинами мозкових судин нема щілин; б) гліальні клітини покривають всю зовнішню поверхню капіляра; в) базальна мембрана суцільна і дуже щільна. У багатьох випадках захисна функція ГЕБ приносить організму величезну допомогу, рятуючи від захворювань. Однак, як це не парадоксально, ця непроникливість ГЕБ в окремих випадках може сприяти хворобі, заважати лікуванню.

Так, ГЕБ не пропускає в мозок антитіла, затримує лікувальні сироватки, стає на шляху ефективних фармакологічних препаратів. Проникність бар'єра підвищується при високій температурі тіла. На цьому засноване застосування піротерапії – підвищення температури тіла за допомогою пірогенів і введення

лікарських препаратів на фоні високої температури тіла для лікування нервових хвороби, особливо нейроінфекцій. Захисна функція бар'єрів залежить від нервових і гуморальних впливів, стану зовнішнього і внутрішнього середовища. Особливий вплив на ГЕБ має алкоголь. У початковій стадії алкоголізму проникність бар'єра різко підвищується, в мозок потрапляють речовини, які звичайно затримуються бар'єром, і здійснюють отруйний вплив на ЦНС. Через деякий час проникність бар'єра починає знижуватись. У стадії хронічного алкоголізму постачання мозку необхідними речовинами катастрофічно знижується. Розвиваються алкогольні психози, деградація особистості. Алкоголь легко проникає і через бар'єри статевих залоз, через плацентарний бар'єр. Він пошкоджує клітини статевих залоз, отруєє плід. На проникність бар'єрів впливає не тільки висока температура тіла, але і різке переохолодження, голодування, безсоння, дія ультрафіолетового і рентгенівського проміння тощо.

Останнім часом великого значення в підтримці неспецифічної резистентності організму надають особливому класу ефекторних клітин, яким притаманна висока цитотоксичність проти різних клітин подібних до мішеней. У 1974-75 рр. американський вчений Херберман описав явище лізису пухлинних клітин несенсибілізованими лімфоцитами, які були названі природними кілерними клітинами (natural killer cells – NK). За своєю будовою вони є моноклеарами, належать до великих грануловмісних лімфоцитів (ВГЛ). ВГЛ – великі клітини діаметром 10-16 мкм з відносно великим цитоплазмоядерним відношенням порівняно з середніми і малими лімфоцитами. У них ексцентрично розташоване ядро, бліда цитоплазма, азурофільні гранули і рідкі великі вакуолі. Вони швидко виявляють літичну здатність проти різних типів пухлинних і непухлинних клітин. Описана важлива роль NK у протипухлинній резистентності і захисті від вірусних інфекцій. NK знищують клітини-мішені без попередньої сенсibiliзації на відміну від Т-супресори/цитотоксичні (стара номенклатура Т-кілери), для яких потрібна попередня сенсibiliзація, лише після цього вони проявляють антитіло-залежну клітинну цитотоксичність. Протипухлинну резистентність розглядають як частину загальної системи

неспецифічної резистентності організму, в котрій особливо важливу роль відіграють НК і макрофаги.

Гуморальні фактори реактивності. Захисну роль в організмі виконують і біологічно активні речовини, зокрема, система комплементу, яка складається з сироваткових білків C₁-C₉, які активуються під впливом комплексу антиген-антитіло. Система комплементу, як і система фагоцитозу, функціонально пов'язані з імунною системою, тобто вони беруть участь у високо-специфічних реакціях імунітету. Активуючись під впливом комплексу антиген-антитіло, комплемент стає активним, набуває властивості естераз і протеаз, руйнує оболонки клітин і мікроорганізмів, активує фагоцитоз і біологічно активні речовини. До гуморальних належать такі захисні фактори, які надходять у порожнину рота, де міститься багато мікроорганізмів. Це антибактеріальні ферменти: лізоцим, РНК-аза, ДНК-аза, пероксидаза, джерелами яких є слина та емігруючі лейкоцити.

Останнім часом для більш поглибленого розуміння механізмів нейрогуморальної регуляції більшого значення надають модуляторним гуморальним системам, функція яких полягає в обмеженні або потенціюванні різних ланок регуляції, що в найбільш яскравій формі проявляється під час стресорних впливів, коли ці системи можуть обмежити стрес-реакцію організму і захистити серце, судини, шлунок від пошкоджуючої дії надлишку речовин, які виділяються при стресі: гормонів, медіаторів, катехоламінів. Ці модуляторні системи, названі «стрес-лімітуючими» (Ф.З. Меерсон), розділені на «центральні», які реалізують свій модуляторний ефект на рівні центральної нервової системи, і «локальні», що здійснюють модулюючий вплив на рівні ефекторних органів.

До центральних відносять ГАМК-ергічну, опіоїдергічну, дофамінергічну, серотонінергічну системи головного мозку, систему бензодіазепінових рецепторів. Важливе місце серед локальних стрес-лімітуючих систем займає система простагландинів (ПГ). ПГ належать до групи ейкозаноїдів – низькомолекулярних сполук, похідних арахідонової кислоти. Їм притаманна

здатність обмежувати надмірну активацію адренергічної ланки стрес-реакції та її пошкоджуючі ефекти, здійснюючи вазодилататорну, протитромбозну, пряму цитопротекторну дію. Збільшення функціональної потужності системи простагландинів є фактором підвищення резистентності організму до пошкоджуючих впливів.

Вплив факторів зовнішнього середовища на реактивність. Індивідуальні властивості організму можуть змінюватись під впливом зовнішнього середовища. Реактивність пов'язана з екологією. Сюди належить велика кількість різноманітних факторів, які, в залежності від характеру їх дії, можуть чинити сприятливий або несприятливий вплив на резистентність. Деякі з них, змінюючи реактивність, можуть сприяти розвитку хвороби, або, навпаки, запобігати її виникненню. Реактивність значно залежить від функціонального стану нервової системи, на який, в свою чергу, великий вплив чинить зовнішнє і внутрішнє середовище. Шкідливі звички (куріння, алкоголізм, наркоманія) порушують діяльність мозку. Інтенсифікація трудової діяльності людини супроводжується значними психоемоційними перевантаженнями, що веде до зниження резистентності організму і розвитку патології системи кровообігу. Заходи, спрямовані на нормалізацію функціонального стану центральної нервової системи, включають в себе здоровий спосіб життя, відмову від шкідливих звичок. Здоровий психоемоційний клімат у колективі, фізичні вправи, загартування нормалізує роботу центральної нервової системи і підвищують неспецифічну резистентність організму. Вплив на реактивність організму чинить харчування. Нераціональне харчування і голодування ослаблюють реакцію організму на дію патогенних агентів. Постійні токсичні впливи (алкоголь, нікотин, загазованість повітря у містах вихлопними газами автомобілів) знижують резистентність організму. Різкі зміни погоди, пора року і клімат також визначають стан реактивності і резистентності. Наприклад, низька температура може по-різному впливати на реактивність. Переохолодження підвищує чутливість до інфекційних хвороби (грип, пневмонія). В той самий час,

гіпотермія використовується в медицині як засіб підвищення резистентності організму до гіпоксії при операціях на серці і головному мозку.

Променева енергія: сонячні промені в малих дозах підвищують резистентність організму до інфекцій, у більших – знижують її. Тривала дія рентгенівських і гама-променів чинить негативний вплив на реактивність. Нині населення України і інших країн відчуває на собі наслідки радіаційної катастрофи в результаті вибуху Чорнобильської АЕС. Виявилось, що тривалий вплив іонізуючої радіації на організм людини навіть у невеликих сумарних дозах становить певну небезпеку для здоров'я, бо супроводжується зниженням резистентності до інфекційних та інших патогенних впливів внаслідок ослаблення імунітету, активації ПОЛ і хронічного стресового стану. Ці зміни призвели до зростання захворюваності серед контингентів радіаційного ризику, зокрема, до збільшення новоутворень щитовидної залози, особливо у дітей, патології системи кровотворення.

Закінчуючи викладання основних уявлень про реактивність, треба відзначити, що вона може бути фізіологічною і патологічною. Фізіологічна неспецифічна реактивність проявляється неспецифічними пристосувальними реакціями на дію факторів зовнішнього середовища, в результаті чого зберігається гомеостаз організму. Патологічна – виявляється за умов дії на організм сильних патогенних подразників, котрі обмежують адаптацію. Вона якісно змінена, відрізняється від фізіологічної незвичайною формою реагування. А.Д. Адо вказує, що патологічна реактивність виникає за умов дії на організм патогенних факторів середовища. Вона характеризується зниженням пристосувальних реакцій хворого або видужуючого організму. Прикладами неспецифічної патологічної реактивності А.Д. Адо наводить реактивність при епілепсії, шоківих станах і наркозі.

ПАТОЛОГІЯ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ. АЛЕРГІЯ

Алергія – імунологічна реакція організму, яка супроводжується пошкодженням власних тканин. Якщо пошкодження викликає такі зміни в організмі, які характерні для хвороби, тоді виникають алергічні хвороби. Алергічні хвороби – група захворювань, в основі розвитку яких лежить пошкодження, що викликається імуною реакцією на алергени. Алергічні захворювання досить широко поширені серед людей. Вважають, що в середньому вони охоплюють близько 10 % населення земної кулі. У різних країнах ці величини коливаються від 1 до 50 % і більше.

Загальна етіологія алергічних захворювань

Причиною алергічних хвороби є алерген, умовами їх виникнення – певні особливості зовнішнього середовища і стан реактивності організму.

Алерген – речовина, яка викликає розвиток алергічної реакції.

У розвитку алергічної реакції значна роль належить також несприятливим умовам, які сприяють дії алергену на організм. Якщо речовина приводить до розвитку алергічної реакції, то його називають алергеном, якщо до розвитку імуною реакції – антигеном.

Отже, алергени мають всі властивості антигенів (макромолекулярність, переважно білкова природа, чужерідні для даного організму). Проте алергічні реакції можуть викликати речовини не тільки антигенної природи, але і речовини, що не володіють цими властивостями. До них відносяться багато лікарських препаратів, мікробні продукти, полісахариди, прості хімічні речовини (бром, йод, хром, нікель). Ці речовини називають гаптеном.

При попаданні в організм вони стають антигенами (алергенами) тільки після з'єднання їх з білками тканин організму. При цьому утворюються комплексні антигени, які сенсibiliзують організм. Специфічність комплексного антигена визначається специфічністю гаптenu. При цьому зміни властивостей білка (носія) можуть бути різними. У одних випадках його просторова конфігурація не міняється, а в інших випадках приєднання гаптenu викликає зміни конформації носія. Відбувається денатурація білкових молекул.

Всі алергени прийнято ділити на дві групи: екзогенні і ендогенні алергени (або аутоалергени). Екзогенні алергени потрапляють в організм ззовні, ендоалергени утворюються в самому організмі. Існує декілька класифікацій алергенів. За походженням екзогенні алергени розділяються на наступні групи:

1) алергени неінфекційного походження – побутові, епідермальні, пилкові, харчові, промислові, лікарські;

2) алергени інфекційного походження – бактерійні, грибкові, вірусні.

Побутові алергени. Головну роль серед них грає домашній пил, в який входять частинки одягу, постільної білизни, меблів, бактерії.

Епідермальні алергени. До цієї групи відносяться: лупа, шерсть тварин, пір'я птахів, луска риб. Професійна сенсибілізація епідермальними алергенами зустрічається у вівцеводів, конярів, працівників птахоферм, перукарів.

Лікарські алергени. Будь-який лікарський препарат, за рідкісним виключенням, може привести до розвитку лікарської алергії. Ліки або їх метаболіти є, як правило, гаптенем. При сенсибілізації організму до одного препарату можуть виникати алергічні реакції на інші ліки, що мають подібну хімічну будову.

Пилкові алергени. Алергічні захворювання викликає дрібний пилок рослин. Пилок викликає поліноз. Різні види пилку можуть мати загальні алергени, тому у людей, чутливих до одного виду пилку, можлива реакція і на інші її види.

Харчові алергени. Багато харчових продуктів можуть бути алергенами. Найчастіше ними є риба, пшениця, боби, томати, молоко, яйця. Алергенами можуть бути і додані до харчових продуктів хімічні речовини (фарбники, антиоксиданти, ароматичні і інші речовини).

Промислові алергени. Промислові алергени в більшості є гаптенем. У кожному промисловому виробництві використовується свій набір хімічних речовин. До них відносяться: епоксидні смоли, покриваючі матеріали, пластмаси, фарбники, метали і їх солі, продукти деревини, латекс, парфюмерні речовини, пральні засоби, синтетичні тканини і інше.

Алергени інфекційного походження. Самі різні збудники інфекційних хвороби і продукти їх життєдіяльності викликають розвиток алергічних процесів. Ті інфекційні хвороби, в патогенезі яких алергія грає провідну роль, одержали назву інфекційно-алергічних. До них відносяться всі хронічні інфекції (туберкульоз, лепра, бруцельоз, сифіліс, ревматизм, хронічні кандидози і ін.). Поширеними алергенами є гриби. Багато непатогенних для людини грибів при попаданні в організм викликають сенсибілізацію і розвиток різних алергічних захворювань (бронхіальна астма). Такі гриби містяться в атмосферному повітрі, житлах, домашньому пилі, харчових продуктах. З розвитком біотехнології виникає можливість сенсибілізації на підприємствах по виробництву кормового білка, вітамінів, антибіотиків, ферментів.

Патогенез алергічних реакцій

Існують різні класифікації алергічних реакцій. R.A. Cook виділив алергічні реакції негайного типу і алергічні реакції сповільненого типу або гіперчутливість сповільненого типу. У основу класифікації покладений час появи реакції після контакту з алергеном. Реакції негайного типу розвивалися протягом 15-20 хв, сповільненого типу – через 1-2 діб. Проте вона не охоплює всієї різноманітності проявів алергії. Наприклад, деякі реакції розвиваються через 4-6 або 12-18 годин. Тому відмінності між алергічними реакціями стали пов'язувати з різними механізмами їх розвитку і складати класифікації, засновані на патогенетичному принципі.

Широкого поширення в світі набула класифікація P.Gell, R.Coombs. Вона заснована на патогенетичному принципі. У її основу покладені особливості імунних механізмів. Відповідно до цієї класифікації виділено алергічні реакції:

1. Цитотоксичні
2. Імунокомплексні
3. Сповільненої гіперчутливості.

Стадії розвитку алергії

Попадання в організм антигену викликає його сенсибілізацію. Сенсибілізація – це імунологічно опосередковане підвищення чутливості

організму до антигенів (алергенам) екзогенного або ендogenous походження. За способом отримання розрізняють активну і пасивну сенсibilізацію. Активна сенсibilізація розвивається при штучному введенні або природному попаданні алергену в організм. Пасивну сенсibilізацію відтворюють в експерименті введенням інтактному реципієнтові сироватки крові або лімфоїдних клітин активно сенсibilізованого донора. У розвитку алергічних реакцій виділяють три стадії.

1. Імунологічна стадія. Вона охоплює всі зміни в імунній системі при попаданні алергену в організм, утворення антитіл або сенсibilізованих лімфоцитів і з'єднання їх з алергеном, що повторно поступив в організм.

2. Патохімічна стадія. Суть її полягає в утворенні *біологічно активних речовин*.

Стимулом до їх виникнення є з'єднання алергену з антитілами або сенсibilізованими лімфоцитами в кінці імунологічної стадії.

3. Патofізіологічна стадія. Вона характеризується патогенною дією медіаторів, що утворилися, на клітини, органи і тканини організму з клінічним проявом.

Таким чином, в основі розвитку алергічних процесів лежать імунологічні механізми. Центральною клітиною імунної системи є лімфоцит. Лімфоцити гетерогенні по своїх функціях, маркерах, рецепторах. Родоначальницею їх є стовбурова клітина. З неї утворюється лімфоїдна **стовбурова клітина**, з якої походять Т- і В-лімфоцити. Т-лімфоцити набувають специфічних антигенних рецепторів, за допомогою яких розпізнають антигени, і інші маркери. Виділено 2 типи Т-клітин: Т-хелпери/індуктори, Т-цитотоксичні/супресори. Останні утворюють сенсibilізовані лімфоцити або кілери, які беруть участь в реалізації алергічної реакції сповільненого типу і здійснюють цитотоксичну дію на клітини-мішені. В-лімфоцити продукують імуноглобуліни 5 класів – IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. Ці клітини в процесі дозрівання набувають на мембранах рецепторів для антигену. При зв'язуванні таких В-клітин з відповідними алергенами і після сигналу, одержаного від Т-хелпера/індуктора, вони

активуються, починається проліферація і диференціювання в **антитіло-продукуючі клітини**.

Окрім Т- і В-лімфоцитів є ще лімфоцити, що виконують неспецифічні цитотоксичні функції. До них відносяться природні кілери, здатні розпізнати пухлинні клітини і клітини, інфіковані вірусами, і так звані К-лімфоцити, які беруть участь в реакціях антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності.

В процесі розвитку лімфоцитів міняються їх властивості, функції. Залежно від стадії розвитку (диференціювання) на поверхні лімфоїдних клітин з'являються або зникають ті або інші білкові молекули. Вони є маркерами, на основі яких виділяють різні субпопуляції лімфоцитів. Всі маркери пронумеровані. Вони складають кластер диференціації і позначаються символом **CD** (cluster of differentiation) з вказівкою номера маркера. Так, наприклад CD3+, CD5+ є маркерами всіх Т-клітин. Т-хелпери/індуктори мають CD4+, а Т-супресори/кілери-цитотоксичні – CD8+. Маркер CD23+ є низько фільним рецептором для Ig E. Це глікопротеїд. Він виявляється на багатьох клітинах, включаючи В- і Т-лімфоцити, макрофаги, фолікулярні дентритні клітини і клітини Лангерганса, природні кілери (NK-клітини, NK-cells). CD25+ є рецептором для інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) і так далі.

Взаємодія між клітинами імунної системи здійснюється двома шляхами: прямим контактом або через медіатори, що секретуються. Медіатори з'єднуються з своїми рецепторами на ефекторних клітинах, активують або гальмують відповідні процеси в них. Кожен медіатор має свою назву. Так, наприклад, такими медіаторами є група **інтерлейкінів**.

Їх виділено більше 13 видів. Вони також пронумеровані і грають найважливішу роль в дозріванні і проліферації як різних субпопуляцій лімфоцитів, так і інших клітин.

У розвитку імунної реакції грає найважливішу роль співвідношення двох субпопуляцій Т-хелперів (Тх-1 і Тх-2). Обидві вони утворюються з **Тх-0** і

розрізняються між собою набором лімфокінів, що секретуються, і кількістю Fc рецепторів для імуноглобулінів на своїй поверхні.

На T_H-2 розташовано багато рецепторів для імуноглобулінів А, М, Е, на T_H-1 їх мало або вони відсутні. При активації T_H-1 посилюється синтез ІЛ-2, який стимулює секрецію В-клетками імуноглобулінів IgA, IgM і IgG або включає клітинний механізм імунітету. Активація T_H-2 призводить через ІЛ-4 до перемикання В-клітин на синтез IgE і проліферації клітин через ІЛ-5 до посилення проліферації еозинофілів. Між цими шляхами існують антагоністичні взаємини. Вибір шляху активації залежить від характеру алергену. Крім того, має значення форма алергену, умови введення в організм і його кількість.

Анафілактичний тип алергічної реакції

За **анафілактичним типом** виникає група атипичних захворювань атипова бронхіальна астма, поліноз, атипічний дерматит, набряк Квінке, харчова і лікарська алергія і ін.).

Імунологічна стадія. У відповідь на попадання в організм алергену утворюються IgE і IgG4. Вони фіксуються на тучних клітинах і базофілах крові. Ці клітини мають на своїй поверхні Fc рецептори для імуноглобуліну. Виникає стан сенсibiliзації організму. Якщо в організм знову поступає той же алерген або він ще знаходиться в організмі після першого надходження, то відбувається зв'язування антигена з IgE-антитілами. То ж спостерігається і по відношенню до IgG4. Вони зв'язуються з своїми рецепторами на базофілах, макрофагах, еозинофілах, тромбоцитах. Залежно від кількості пов'язаних з антигеном молекул IgE-антитіл, кількості антигена відбудеться або гальмування активності клітини, або її активація і перехід процесу в наступну, патохімічну стадію.

Патохімічна стадія. Активація тучних і базофільних клітин приводить до звільнення різних медіаторів. Процес секреції медіаторів вимагає енергії, тому блокада енергоутворення блокує і викид медіаторів. У цьому процесі певну роль грають циклічні нуклеотиди клітин – з АМР і з GMP. Від їх співвідношення залежить виділення одного з основних медіаторів – **гістаміну**.

З тучних клітин і базофільних лейкоцитів виділено багато різних медіаторів. Деякі з медіаторів знаходяться в клітині в готовому вигляді і легко секретуються (гістамін, серотонін, еозинофільні хемотоксичні чинники). Ряд медіаторів утворюється після стимуляції клітини (лейкотрієни, тромбоцитарні чинники). Ці медіатори діють на судини і клітини-мішені, опосередковано включаючи в розвиток алергічної реакції еозинофіли, тромбоцити і інші клітини. В результаті до місця активації тучних клітин підходять еозинофіли, нейтрофіли, які починають також виділяти медіатори – фосфоліпазу, гістаміназу, лейкотрієни і ін.

Гістамін міститься в готовому вигляді в гранулах тучних клітин і базофільних лейкоцитів. У крові здорових людей гістамін міститься практично цілком в базофільних лейкоцитах.

Гістамін діє на клітини тканин через рецептори двох типів – H1 і H2. Їх співвідношення і розподіл на клітинах різних органів різне. Зазвичай активація H1 і H2 викликає протилежні ефекти. Стимуляція H1 сприяє скороченню гладких м'язів, ендотеліальних клітин капілярного відділу мікроциркуляторного русла. Це веде до підвищення проникності судин, розвитку набряку і запалення. Стимуляція H2 викликає протилежні ефекти. Крім того, через них обмежується вивільнення гістаміну з базофільних лейкоцитів і з легенів, модулюється функція лімфоцитів, пригнічується утворення MIF Т-лімфоцитами, звільнення лізосомальних ферментів нейтрофільними лейкоцитами. У людей у багатьох випадках виявляють збільшення вмісту гістаміну в крові у стадії загострення бронхіальної астми, кропив'янки, лікарської алергії.

Серотонін (5-окситриптамин) належить до групи амінів. Роль серотоніна як медіатора алергічної реакції залежить від виду тварини і характеру алергічної реакції. Найбільше значення цей медіатор має в патогенезі алергічних реакцій у щурів і мишей, декілька менше – у кроликів і ще менше – у морських свинок і людини. Розвиток алергічних реакцій у людини часто супроводжується змінами вмісту і обміну серотоніну, що залежить від стадії і характеру процесу.

Антисеротонінові препарати надають ефективну дію при кропив'янці, алергічних дерматитах і головних болях.

Гепарин активується після вивільнення з тучних клітин. Володіє антитромбіновою і антикомплементарною активністю.

Тромбоцитаактивуючий чинник (ТАФ) секретується базофілами, лімфоцитами, тромбоцитами і ендотеліальними клітинами. ТАФ діє на клітини-мішені через відповідні рецептори: 1) викликає агрегацію тромбоцитів і звільнення з них гістаміну, серотоніну; 2) сприяє хемотаксису і секреції гранулярного вмісту еозинофілів і нейтрофілів; 3) викликає спазм гладких м'язів; 4) підвищує проникність судин.

Метаболіти арахідонової кислоти. Вона метаболізується двома різними шляхами: циклооксигеназним і ліпооксигеназним. Метаболіти арахідонової кислоти називають ейкозаноїдами. Під впливом циклооксигенази з арахідонової кислоти утворюються простагландини, тромбоксани і простациклін. Під впливом ліпооксигенази з неї утворюються лейкотрієни. При алергії простагландини групи F володіють здатністю викликати скорочення гладкої мускулатури, у тому числі і бронхів, а простагландини групи E надають розслаблюючу дію. Лейкотрієни викликають спазм гладеньких м'язів, різко підсилюють виділення слизу, зменшують коронарний кровотік і силу серцевих скорочень, підсилюють хемотаксис поліморфноядерних лейкоцитів, приводять до розвитку тривалого бронхоспазма.

Патофізіологічна стадія. Під впливом медіаторів підвищується проникність судин і посилюється хемотаксис нейтрофілів і еозинофілів, що приводить до розвитку запальної реакції. Збільшення проникності судин сприяє виходу в тканині рідини, а також імуноглобулінів, комплекта. За допомогою медіаторів, а також через IgE-антитіла, активується цитотоксична дія макрофагів, стимулюється виділення ферментів, простагландинів і лейкотрієнів, тромбоцит-активуючого чинника. Медіатори, що утворюються, мають ушкоджувальну дію на клітини сполучної тканини. У органах дихання розвивається бронхоспазм. Ці ефекти клінічно виявляються нападами бронхіальної астми, риніту,

кон'юнктивіту, кропив'янки, шкірного свербіння, діареї. У важких випадках розвивається анафілактичний шок. При цьому відбувається спазм гладкої мускулатури внутрішніх органів з клінічними проявами бронхоспазму (кашель, задишка), спазм мускулатури шлунково-кишкового тракту (спастичні болі по всьому животу, нудота, блювота, діарея), спазм матки у жінок (болі внизу живота). Спастичні явища посилюються набряками слизистих оболонок внутрішніх органів, при набряку гортані може розвинути картина асфіксії. Різко знижується артеріальний тиск, розвивається серцева недостатність, ішемія мозку, судоми, паралічі, виникає загроза життю.

Цитотоксичний тип алергічних реакцій

Імунологічна стадія. Цитотоксичним його називають тому, що антитіла, що утворилися до антигенів клітини, з'єднуються з клітинами і викликають їх пошкодження або навіть лізис (цитолітична дія). Для того, щоб включився цей механізм, клітини тканин повинні набути аутоалергічних властивостей. Тоді почнеться утворення аутоантитіл. У цьому процесі велику роль грає вплив на клітини хімічних речовин, частіше таких як ліки, віруси, мікроби. Вони можуть змінювати антигенну структуру клітинних мембран. Аутоантитіла, що утворюються, відносяться до IgG і IgM. Вони з'єднуються своїм Fc-фрагментом з відповідними антигенами клітин.

Патохімічна стадія. Основним медіатором цитотоксичності є активовані фрагменти комплемента. Фагоцити виділяють ряд лізосомальних ферментів і генерують супероксидний аніон-радикал.

Патофізіологічна стадія. Пошкодження клітини з антигенними властивостями може бути викликане трьома шляхами:

- 1) за рахунок активації комплемента, фрагменти якого ушкоджують клітинну мембрану;
- 2) за рахунок активації фагоцитозу клітин, покритих антитілами;
- 3) через активацію Т-лімфоцитів, природних кілерів.

Цитотоксичний тип алергії може бути проявом лікарської алергії з розвитком лейкоцитопенії, тромбоцитопенії, гемолітичній анемії і ін. Має місце також при переливанні крові, а також при резус несумісності плоду і матері.

Імунокомплексний тип

Імунологічна стадія. Багато екзогенних і ендогенних антигенів беруть участь в утворенні імунних комплексів. Серед них лікарські препарати (Пеніцилін, сульфаніламід), антитоксичні сироватки, аlogenні гамма-глобуліни, харчові продукти (молоко, яєчні білки), інгаляційні алергени (домашній пил, гриби). При попаданні в організм розчинного антигену утворюються антитіла IgG і IgM. Ці антитіла мають здатність викликати утворення преципітату при з'єднанні з антигеном. Імунний комплекс може утворитися в тканинах або в кровотоку.

Патохімічна стадія. Під впливом імунних комплексів утворюються наступні медіатори: фрагменти C3a, C5a, C4a комплемента, лізосомальні ферменти фагоцитів, кініни, супероксидний аніон-радикал.

Патофізіологічна стадія. Найчастіше імунні комплекси відкладаються в судинах клубочкового апарату нирок, розвивається запалення з альтерацією, ексудацією і проліферацією (гломерулонефрит), при відкладенні комплексів в легенів виникають альвіоліти, в шкірі – дерматити. Запалення може привести до утворення виразок, геморагій, в судинах можливі тромбози. Цей тип алергічних реакцій є таким, що веде в розвитку сироваткової хвороби, деяких випадків лікарської і харчової алергії, ряду аутоалергічних захворювань (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак). При значній активації комплемента може розвинути анафілактичний шок, бронхіальна астма.

Алергічні реакції сповільненого типу

Імунологічна стадія. Клітинний механізм імунітету активується зазвичай у випадках недостатньої ефективності гуморальних механізмів, наприклад при внутріклітинному розташуванні антигену (мікобактерії, бруцели, гістоплазма і ін.) або коли антигеном є самі клітини. Ними можуть бути мікроби, прості, гриби і їх спори, які потрапляють в організм ззовні. Клітини власних тканин також

можуть набути аутоантигенні властивостей. Цей механізм може включатися у відповідь на утворення комплексних алергенів, при включенні гаптену в білки, наприклад при контактному дерматиті, який виникає при контакті шкіри з різними лікарськими, промисловими і іншими алергенами. Чужорідний антиген фагоцитується макрофагами, обробляється і представляється Т-хелперам/індуктори. Одночасно макрофаги секретують ІЛ-1, який стимулює Т-хелпери/індуктори. Останні виділяють паростковий чинник для Т-лімфоцитів – ІЛ-2, який активує і підтримує проліферацію антигенстимульованих Т-клітин. Цей процес приводить до утворення сенсibiliзованих лімфоцитів. Вони відносяться до Т-лімфоцитів і в їх клітинній мембрані є рецептори типу антитіл, здатні з'єднуватися з антигеном. При повторному попаданні в організм алергену він з'єднується з сенсibiliзованими лімфоцитами.

Патохімічна стадія. Це веде до морфологічних, біохімічних і функціональних змін в лімфоцитах; це бластова трансформація і проліферація, посилення синтезу ДНК, РНК і білків і секреції різних медіаторів, які називаються лімфокінами. За допомогою лімфокінів (MIF інтерлейкінів, хемотоксичні чинники, чинник перенесення) відбувається мобілізація різних клітин (макрофагів, поліморфноядерних), посилення хемотаксисної активності їх і затримання в місці знаходження алергену.

Migration inhibitory factor (MIF) – сприяє накопиченню макрофагів у області алергічного пошкодження, підсилює їх активність і фагоцитоз. Бере участь в утворенні гранулем при інфекційно-алергічних захворюваннях, підсилює здатність макрофагів руйнувати певні види бактерій.

Interleikins (II). ІЛ-1 утворюється в макрофагах і діє на Т-хелпери/індуктори. Під його впливом Тх/і-1 продукують ІЛ-2. Цей чинник (чинник зростання Т-клітин) активує проліферацію Т-клітин, регулює синтез інтерферону Т-клітинами. ІЛ-3 утворюється Т-лімфоцитами і викликає проліферацію і диференціацію незрілих лімфоцитів. Тх/і-2 продукують ІЛ-4 і ІЛ-5. ІЛ-4 підсилює утворення ІgЕ і експресію рецепторів для ІgЕ, а ІЛ-5 – продукцію ІgА і зростання еозинофілів.

Хемотоксичні чинники. Виділено декілька видів цих чинників, кожний з яких викликає хемотаксис лейкоцитів – макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів і базофілів.

Лімфотоксини викликають пошкодження і руйнування самих різних клітин-мішеней.

Інтерферон виділяється лімфоцитами під впливом інтерферона і неспецифічних міогенові (ФГА). Робить моделюючий вплив на клітинні і гуморальні механізми імунної реакції.

Окрім лімфокінів, ушкоджувальну дію мають лізосомальні ферменти, які звільняються під час фагоцитозу і руйнування клітин. В деякій мірі активується калікреїн-кінінова система. Гістамін не грає великої ролі в цьому типі алергічної реакції.

Патофізіологічна стадія. Особливий вид лімфокінів (лімфотоксин, інтерферон) надає цитотоксичну дію і пригноблює активність клітин. При алергічній реакції сповільненого типу ушкоджувала дія може розвинути декількома шляхами.

1. Пряма цитотоксична дія сенсibiliзованих Т-лімфоцитів на клітини-мішені, які набули аутоалергічних властивостей.

2. Цитотоксична дія Т-лімфоцитів, опосередкована лімфотоксином.

3. Виділення в процесі фагоцитозу лізосомальних ферментів, які ушкоджують тканинні структури.

Складовою частиною алергічних реакцій сповільненого типу є запалення, яке приєднується до імунної реакції дією медіаторів. Проте запалення одночасно є чинником пошкодження і порушення функції органів. Алергічні реакції сповільненого типу лежать в основі розвитку інфекційно-алергічних захворювань (туберкульозу, лепри, бруцельозу, сифілісу), відторгнення трансплантата, аутоалергічні захворювання (поразка нервової системи, ендокринних залоз, нирок і ін.).

Псевдоалергічні реакції

Псевдоалергія – патологічний процес, клінічно схожий на алергію, але що не має імунної стадії свого розвитку. Псевдоалергію відрізняє від дійсної алергії відсутність першої (імунною) стадії розвитку. Решта двох стадій – звільнення медіаторів (патохімічна) і патофізіологічна (стадія клінічних проявів) при псевдоалергії і дійсній алергії співпадають. До псевдоалергічних процесів відносяться тільки ті, в розвитку яких провідну роль грають такі медіатори, які утворюються і в патохімічна стадії дійсних алергічних реакцій. Причиною псевдоалергії є яка-небудь речовина, яка діє безпосередньо на кліттини-ефектори або міжтканинну рідину і викликає звільнення з клітин в між тканину рідину медіаторів. Практично більшість алергенів можуть приводити до розвитку як алергічних, так і псевдоалергічних реакцій. Це залежить від природи речовини, його фази, частоти введення в організм і реактивності самого організму. Псевдоалергічні реакції зустрічаються найчастіше при лікарській і харчовій непереносимість. Дуже багато лікарських препаратів частіше приводять до розвитку псевдоалергії, чим алергії.

У патогенезі псевдоалергії беруть участь три групи механізмів:

- 1) гістаміновий;
- 2) порушення активації системи комплемента;
- 3) порушення метаболізму арахідонової кислоти.

Клінічна картина псевдоалергічних захворювань близька до такої алергічних захворювань. У її основі лежить розвиток таких патологічних процесів, як підвищення проникності судин, набряк, запалення, спазм гладкої мускулатури, руйнування клітин крові. Ці процеси можуть бути локальними, органними, системними. Вони виявляються ринітом, кропив'янкою, набряком Квінке, періодичними головними болями, порушеннями шлунково-кишкового тракту, бронхіальною астмою, анафілактичним шоком, а також ураженням окремих органів.

Попередження алергії. Гіпосенсибілізація

Профілактика алергічного захворювання залежить від його характеру і групової приналежності алергенів. Вона складається із заходів щодо попередження попадання даного алергену в організм і попередження дії на організм різних дратівливих чинників. Якщо сенсибілізація вже відбулася або алергічне захворювання почалося, можливі наступні дії.

1. Придушення вироблення антитіл і сенсибілізованих лімфоцитів за допомогою імунодепресантів, іонізуючого опромінювання, цитостатиків, специфічних лімфоцитарних сироваток і моноклональних антитіл.

2. Специфічна десенсибілізація. Десенсибілізацію проводять невеликими дозами антигену, які не викликають важких реакцій. Дози вводять повторно через певні інтервали часу, протягом яких в організмі інактивуються вироблені медіатори. Основна доза антигену вводиться після зв'язування антитіл. Цей метод ефективний при введенні чужорідних лікувальних сироваток.

3. Інактивація біологічно активних речовин. З цією метою вводять антигістамінні препарати, інгібітори протеолітичних ферментів і ін.

4. Захист клітин від дії біологічно активних речовин, а також нормалізація функціональних порушень в органах і системах (наркотичні, спазмолітичні речовини, блокатори рецепторів і ін.).

ЗАПАЛЕННЯ

Загальні відомості про запалення: визначення поняття, класифікація, компоненти запалення, стадії, основні клінічні ознаки.

Запалення – це патологічний процес який найчастіше виникає в людському організмі і проблема запалення виникла разом з медициною. Запалення може виникати як відповідь тканин на появу ознак пошкодження клітин чи їх компонентів. Цей важливий та складний процес є результатом еволюції і був сформований як механізм захисту організму. Головне завдання запалення – локалізація патологічного вогнища, видалення (елімінація) патогенного агенту і відновлення нормальної функції клітин, тканини, органу. **Запалення – це типовий патологічний процес, який виникає у відповідь на пошкодження тканин і складається з трьох взаємопов'язаних судинно-тканинних компонентів: альтерація, порушення мікроциркуляції з ексудацією та еміграцією лейкоцитів, проліферація.**

Перебіг запалення, як типового патологічного процесу, характеризується певною закономірністю, яка присутня завжди і не залежить від причини, локалізації, виду організму та його індивідуальних особливостей. Цей процес може виникати в різних органах. Кожен конкретний випадок має свої клінічні особливості, але патогенетична схема відповіді тканин та організму на дію запального агенту буде завжди ідентичною, тобто типовою. Ця однотипність знайшла відображення в спеціальній клінічній термінології, яка передбачає введення суфікса “іт, ит” для означення власне процесу запалення. Наприклад: апендицит, перитоніт, холецистит, гепатит, гастрит, ентерит, коліт, міокардит, ендокардит, дерматит, отит, ендометрит, енцефаліт, васкуліт, тромбофлебіт, бронхіт, плеврит, періодонтит, пульпіт, стоматит, блефарит і т.д. Незважаючи на те, що запалення є місцевим процесом, весь організм також реагує на зміни у вогнищі пошкодження, що часто проявляється гарячкою, збільшенням швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитозом. Важлива роль у формуванні

реакції організму як цілого на розвиток запальної реакції відводиться імунній, ендокринній і нервовій системам.

Класифікація. Залежно від клінічного перебігу розрізняють гостре і хронічне запалення. Сутністю гострого запалення є повне знешкодження та елімінація патологічного агенту з осередку запалення і завершення патологічного процесу повним відновленням цілісності пошкоджених тканин. Хронічне запалення розвивається як результат постійного, тривалого впливу патологічного агенту на орган, тканину, тобто організм неспроможний знищити та видалити чинник запалення.

Залежно від інтенсивності місцевих і загальних змін в організмі виділяють нормоергічне, гіпоергічне та гіперергічне запалення. Нормоергічне запалення характеризується адекватною відповіддю організму на вторгнення патологічного агенту. Для гіперергічного запалення характерною є дуже сильна відповідь організму навіть на незначні впливи пошкоджуючого чинника. Особливістю гіпоергічного запалення є незначні зміни в тканинах, що відображають власне реакцію-відповідь організму навіть за умови значного пошкодження та патогеності чинника запалення.

Домінування однієї із стадій дозволяє виділити альтеративне, ексудативне та проліферативне запалення. При альтеративному запаленні переважають ознаки пошкодження тканин (дистрофія, некроз). Ексудативне запалення характеризується утворенням значної кількості запальної рідини (ексудату), а проліферативне – домінуванням процесу розмноження клітин.

Стадії. Запалення складається з трьох стадій перша – альтерація; друга – порушення мікроциркуляції з ексудацією та еміграцією лейкоцитів у вогнищі запалення, третя -проліферації.

В реалізацію запального процесу залучаються і тканини і циркуляторне русло, що визначає формування п'яти класичних місцевих ознак запалення, які у свій час були описані Цельсом і Галеном. Головними місцевими ознаками запалення є tumor, rubor, calor, dolor і functio laesa. набряк є наслідком ексудації, почервоніння виникає як результат артеріальної гіперемії, жар

(місцеве підвищення температури) спричинюється артеріальною гіперемією та короткочасною активацією метаболізму в центрі запалення (так звана “пожежа обміну”), біль викликається подразненням больових рецепторів медіаторами запалення, їх стискання ексудатом та дією токсичних метаболітів, наприклад органічних кислот.

Етіологія.

Запалення може виникати, як результат впливу будь-якого агенту, сила і тривалість впливу якого переважає адаптаційні можливості тканини чи органу. Всі чинники, які можуть викликати запалення, можна поділити на дві групи: зовнішні (екзогенні) і внутрішні (ендогенні). Серед зовнішніх чинників запалення виділяють фізичні (чужорідні тіла, сильний тиск на тканину, висока чи низька температура, іонізуюче і ультрафіолетове проміння, високий і низький барометричний тиск, електричний струм), хімічні (кислоти, луги, солі важких металів), біологічні (бактерії, віруси, грибки, черви, комахи). До внутрішніх чинників запалення належать ті агенти, що виникають в організмі внаслідок якогось захворювання, наприклад жовчні кислоти, комплекс антиген-антитіло та ін.

Патогенез.

Альтерація. Перша стадія запалення альтерація з якої починаються всі форми запалення, характеризується пошкодженням, тобто порушенням структури і функції клітин, волокнистих структур, мікроциркуляторного русла, основної речовини, нервових рецепторів та волокон. Структурні зміни в тканині викликають порушення метаболізму білків, жирів, вуглеводів, фізико-хімічні зміни, найважчим наслідком яких є некробіоз і некроз. З огляду на інтенсивність руйнівних явищ пошкодження клітин може бути зворотнім (сублетальним), що передбачає можливість пристосуватися і відновити структуру і функцію, і незворотнім (летальним).

Розрізняють первинну та вторинну альтерацію. Первинна альтерація є результатом безпосереднього впливу патологічного агенту на тканину. Різні клітини реагують на дію патогенного агенту по різному: одні з них гинуть, інші залишаються живими, а деякі активуються. Власне активованим клітинам

відводиться важлива роль у формуванні наступних стадій запальної реакції. Вторинна альтерація є наслідком первинної і виникає навіть за відсутності агенту пошкодження. Її розвитку сприяють порушення метаболізму, мікроциркуляції, вихід лізосомальних ферментів з первинно пошкоджених клітин. Ознаками пошкодженої тканини за показниками метаболізму є зниження парціального тиску кисню, обмеження або припинення його споживання, зменшення концентрації АТФ, нагромадження АДФ, АМФ та неорганічного фосфору, інтенсифікація гліколізу, накопичення молочної кислоти, зниження рН. Зменшення концентрації АТФ сприяє порушенню діяльності іонних pomp клітинних мембран збудливих тканин та викликає розвиток іонного дисбалансу, що характеризується порушенням співвідношення Na, K, Ca і Mg в цитоплазмі та порушенням діяльності біохімічних систем клітин. Порушення балансу іонів, що провокує зміну осмотичного тиску, зменшення синтезу білків, зростання в'язкості цитоплазми, нагромадження іонів водню – усі ці зміни вважаються зворотніми. Проте прогресування енергодефіциту в даних умовах сприяє пошкодженню мембранних структур, підвищенню їх проникності, розвитку набряку та незворотніх змін у клітинах. Істотну роль в цьому процесі відіграють вільні радикали і перекиси, які в значній кількості утворюються через гіпоксію та порушення біохімічних процесів. Накопичення великої кількості вільно-радикальних сполук перевищує можливість клітин нейтралізувати їх за участі антиоксидантної системи, що сприяє пошкодженню мембран. Особливо небезпечним є пошкодження мембран лізосом, так як лабілізовані ферменти цих органел можуть впливати на всі види макромолекул цитоплазми (протеїни, ліпіди, нуклеїнові кислоти) та посилювати деструкцію. Первинний лізис клітини може бути результатом безпосереднього руйнування лізосомальних мембран патологічним агентом. При цьому ферменти лізосом із зруйнованих клітин можуть також потрапляти у позаклітинний простір, сприяючи вторинну лізісу. Вторинному лізісу клітин може сприяти пошкодження лізосомальних мембран вільними радикалами та активація системи комплементу (протеїни крові, що активуються потраплянням мікроорганізмів).

Порушення метаболізму. Пошкодження клітин у вогнищі запалення супроводжується порушенням метаболізму. Безконтрольний гідроліз вуглеводів, білків, жирів, нуклеїнових кислот під впливом лізосомальних ферментів, підвищення активності ферментів гліколізу в стадії альтерації різко збільшують споживання кисню. Це явище триває недовго (2-3 години), супроводжується вивільненням значної кількості енергії, акумульованої в усіх цих сполуках, і викликає підвищення температури ушкодженої ділянки (calor). Подальша деструкція клітин провокує руйнацію мітохондріальних мембран, які є місцем локалізації ферментів, відповідальних за реакції окиснення і фосфорування. Головним негативним наслідком цього є пригнічення активності ферментативних реакцій циклу Кребса, дефіцит АТФ. Важливим джерелом енергії за даних умов залишається гліколіз, активність якого майже не змінюється. Проте кінцевими продуктами цього метаболічного шляху та неефективного циклу трикарбонових кислот є органічні кислоти (лактат, піруват; α -кетоглютарова, янтарна, яблучна кислоти), кількість яких в осередку запалення значно збільшується, викликаючи розвиток ацидозу та порушення умов функціонування ферментативних систем. Пригнічення циклу Кребса супроводжується нагромадженням інших токсичних речовин, таких як поліпептиди, жирні кислоти, кетонів тіла. При цьому порушується утворення CO_2 , про що свідчить зменшення дихального коефіцієнта.

Запалення завжди починає з посилення метаболічної активності. Головна особливість цього етапу – активація катаболізму (розпаду речовин) і руйнування білково-глікозаміногліканових комплексів, поява вільних амінокислот, поліпептидів. Деякі з цих речовин виконують роль медіаторів запалення, визначаючи його динаміку (наприклад: кініни, простагландини).

Акумуляція Na^+ , K^+ , Ca^{2+} в позаклітинному просторі викликає підвищення осмотичного тиску (гіперосмія), а накопичення протеїнів, як результат посиленого катаболізму, має наслідком зростання онкотичного тиску (гіперонкія). Такі зміни у позаклітинному просторі сприяють переміщенню

рідини з судинного русла в осередок запалення і розвитку набряку, болю, порушення функції органу.

Таким чином, головними елементами альтерації є пошкодження клітин, позаклітинних структур, утворення медіаторів запалення. Якщо первинне пошкодження тканини у вогнищі запалення є результатом безпосереднього впливу патогенного агенту, то вторинне викликане порушенням метаболізму, утворенням вільних радикалів, дією лізосомальних ферментів, місцевим ацидозом, гіперосмією та гіперонкією, дією медіаторів запалення.

Медіатори запалення. Це біологічні активні речовини, які утворюються чи виділяються в осередку запалення і сприяють його розвитку. Медіатори запалення об'єднуються в групи речовин з певною хімічною структурою. Наприклад: біогенні аміни (гістамін, серотонін); поліпептиди (брадикінін, калідин); білки лізосом та системи комплементу (C₁-C₉), похідні арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни). Інша класифікація, що ґрунтується на походженні речовин, передбачає поділ на гуморальні (білки системи комплементу, брадикінін, калідин, компоненти системи згортання крові) і клітинні (гістамін, серотонін, лімфокіни, монокіни, простагландини, лейкотрієни, лізосомальні ферменти, катіонні білки). Ефекти гуморальних медіаторів запалення є досить розповсюдженими і спектр їхнього впливу дуже широкий. Ефекти медіаторів запалення клітинного походження локальні.

Біогенні аміни. Одним з найважливіших медіаторів запалення цієї групи є гістамін. Ця речовина депонується в гранулах базофілів і лаброцитів разом з гепарином та фактором активації тромбоцитів. Дія гістаміну опосередковується через спеціальні гістамінові рецептори (H₁ і H₂). Головні ефекти гістаміну у вогнищі запалення є результатом його взаємодії з H₁-гістаміновими рецепторами судинної стінки. Розширення судин, збільшення проникності судинної стінки (гістамін викликає округлення ендотеліоцитів і збільшення проміжку між ними) – головні ефекти цього медіатора. Крім того гістамін сприяє еміграції лейкоцитів, стимулює фоґоцитоз, підвищує адгезивну властивість ендотелію судин, викликає біль. Ефекти гістаміну з'являються через декілька секунд після впливу

пошкоджуючого агента. Але його вплив незабаром припиняється в результаті руйнування гістаміназою. Зміни, які виникають в системі мікроциркуляції, підтримуються іншими медіаторами запалення, зокрема серотоніном, що також приймає участь у виникненні ранніх ознак запалення. Нейтрофіли, лаброцити, базофіли і тромбоцити містять значну кількість серетоніну. У вогнищі запалення серотонін розширює артеріоли, викликає скорочення міоцитів стінок венул, сприяючи застою крові у венозному руслі.

Медіатори плазми крові. Є три найважливіші системи плазмових речовин, які виконують роль джерел медіаторів запалення – системи кінінів, гемостазу, фібринолізу, комплемента. Система кінінів представлена брадикініном та калідином. Активатором їхнього утворення є XII фактор коагуляції крові. Вихідна речовина кініноген розщеплюється під впливом протеолітичних ферментів – калікреїнів (калікреїн I – плазмовий калікреїн, калікреїн II – тканинний калікреїн). Головними ефектами кінінів є біль, розширення судин, підвищення їхньої проникності, активація систем гемостазу та фібринолізу. Дія кінінів у крові і тканинах досить короткочасна. Система гемостазу та фібринолізу приймають активну участь в утворенні високоактивних медіаторів запалення. Поява фібринопептидів сприяє підвищенню проникності мікросудин, активації хемотаксису лейкоцитів у вогнище запалення. В системі фібринолізу головна роль відводиться плазміну, який сприяє утворенню фізіологічно активних продуктів розпаду тромба, що збільшують проникність судин. Система комплемента – це складна система плазмових протеїнів, головна функція яких полягає у знищенні чужорідних та власних змінених клітин. В умовах запалення ці медіатори утворюються в дуже великій кількості. Активований C_{2a} -фрагмент діє як кініни; протеїн C_{3a} збільшує судинну проникність, стимулює рух фагоцитів; фрагмент C_{5a} має властивості C_{3a} (але більш активний) і стимулює виділення лейкоцитарних лізосомальних ферментів; C_{5a} - C_{9a} забезпечують реакції лізису чужорідних та власних пошкоджених або видозмінених клітин; C_{5a} (один із найбільш потужних медіаторів) стимулює розщеплення арахідонової кислоти і утворення лейкотрієнів, сприяє утворенню

радикалів кисню і гідроперекисів ліпідів. Похідними арахідонової кислоти є простагландини та лейкотрієни. Під впливом ферменту циклоксигенази з арахідонової кислоти, яка є похідною фосфоліпідів клітинних мембран, утворюються простагландини (ПГ) та тромбоксан A_2 (ТХ). Ендотеліальні клітини судин синтезують значну кількість простагландинів, а тромбоцити – тромбоксан A_2 . Відомими ефектами ПГЕ₂ є розширення судин, збільшення їхньої проникності та стимуляція виділення гістаміну. Лейкотрієни (ЛТ) утворюються в результаті розщеплення арахідонової кислоти ферментом ліпоксигеназою. Група лейкотрієнів, такі як ЛТС₄, ЛТД₄ та ЛТЕ₄ виділяються лейкоцитами, базофілами і сприяють підвищенню проникності судинної стінки, особливо венул. ЛТВ₄ виділяється ендотеліоцитами і сприяє хемотаксису лейкоцитів, викликає адгезію та агрегацію нейтрофілів.

Лімфоцити у вогнищі запалення виділяють лімфокіни, котрі приймають активну участь в імунному запаленні. Завдяки лімфотоксинам реалізується кілерна активність лімфоцитів та моноцитів, що сприяє знищенню клітин-мішеней, на мембрані яких фіксуються антитіла чи комплекси антиген-антитіло. Окремі лімфокіни (фактор міграції макрофагів, фактор міграції нейтрофілів) здатні викликати направлений рух лейкоцитів до окремої ділянки, клітини якої сприймаються організмом як чужорідні. Важлива роль у цьому процесі відводиться міграцію інгібуючому фактору (МІФ), який сприяє накопиченню лейкоцитів-фагоцитів і розвитку імунного запалення. Фактори бластної трансформації забезпечують розмноження клітин та дозрівання імунітетів (інтерлейкіни 1, 2, 3 та ін.) Дуже важливим для розвитку імунного запалення є виділення інтерферону, який гальмує трансляцію м-РНК вірусного чи клітинного походження. Саме цей ефект пригнічує розмноження клітин. Дія інтерферону може реалізуватися через простагландини. Сенсibiliзовані Т- і В-лімфоцити виділяють γ -інтерферон, який регулює активність макрофагів. Гранулоцити також виділяють активні речовини, серед яких фактор активації тромбоцитів (ФАТ) стимулює виділення з тромбоцитів серотоніну, адреналіну та підвищує проникність судин.

Поліморфоядерні лейкоцити виділяють катіонні білки, нейтральні та кислі протеази. До ефектів катіонних білків належать вивільнення гістаміну, збільшення проникності судин, підсилення реакції фагоцитозу. Група нейтральних протеаз складається з еластази, колагенази, катепсинів. Ці ферменти руйнують волокна базальної мембрани і збільшують проникність судинної стінки. Кислі протеази діють в умовах низького рН і руйнують мембрани мікроорганізмів і власних клітин.

Взаємодія медіаторів запалення в динаміці розвитку цього патологічного процесу дуже різноманітна. Деякі з них депонуються і виділяються разом. Наприклад, пошкодження тканин сприяє одночасному виділенню з лаброцитів чи базофілів гістаміну та фактора активації тромбоцитів. Тому ефекти гістаміну завжди супроводжуються активацією системи гемостазу і можуть викликати тромбування мікросудин. Інший приклад, одномоментне виділення великої кількості гістаміну і гепарину в умовах важкого імунного запалення знижує коагуляційну властивість крові. C₅-фрагмент системи комплемента сприяє виділенню гістаміну. Зв'язок деяких медіаторів може бути обумовлений загальними джерелами їхнього синтезу. Наприклад, перетворення арахідонової кислоти сприяє створенню одночасно простагландинів і лейкотриєнів. Вивільнення з лаброцитів хемотоксичного фактору еозинофілів сприяє накопиченню у вогнищі запалення ферментів, які відповідають за руйнування медіаторів.

Медіатори запалення, як сигнальна система, забезпечують обмін інформації між клітинами, узгоджена дія яких спрямована на знищення патологічного агенту. Система медіаторів запалення не тільки викликає різні реакції-відповіді тканин, але й відповідає за їхній взаємозв'язок. Тому для запалення характерні стереотипні складові, такі як альтерація, ексудація, інфільтрація, фагоцитоз, судинні розлади, проліферація.

Стадійність і певна послідовність перебігу патологічних змін у вогнищі запалення зумовлені виділенням певної групи медіаторів. Головну роль на початковому етапі розвитку гострого запалення відіграють гістамін і серотонін.

Ці медіатори збільшують проникність стінок мікросудин, підсилюють ексудацію, включають систему кінінів, комплементу і гемостазу. Потім відбувається стимуляція каскаду перетворень арахідонової кислоти з утворенням простагландинів і лейкотрієнів. Далі активуються клітинні механізми захисту, що проявляються накопиченням у вогнищі запалення лейкоцитів (поліморфоядерні, моноцити, лімфоцити), які знищують патологічний агент та продукти розпаду ушкодженої тканини.

Наявність своєрідного каскаду взаємоперетворень, що сприяє накопиченню значної кількості біологічно активних речовин – медіаторів запалення, ставить перед організмом важливе питання про механізми самостійного припинення такого процесу у тому разі, коли пошкоджуючий агент повністю знищений. Дуже важливим є й питання які механізми запобігають значному накопиченню медіаторів запалення та їхньому проникненню в кров, адже, зважаючи на біологічні ефекти, значне зростання їх вмісту у крові може бути небезпечним через розвиток шоку, колапсу, ДВЗ-синдрому. У вогнищі запалення виділяються речовини – антимедіатори запалення, які запобігають надлишковому накопиченню медіаторів і припиняють їхню дію. Даний процес відбувається протягом усіх етапів запалення. Система антимедіаторів представлена низкою ферментів, таких як гістаміназа (руйнує гістамін), карбопептидаза (руйнує кініни), естерази (інгібують фракції комплементу), простагландиндегідрогеназа (руйнує простагландини), супероксиддисмутаза (інактивує активні радикали кисню), каталаза (інактивує перекис водню) та інші. Еозинофіли відіграють важливу роль в синтезі і доставці антимедіаторів у вогнище запалення, що сприяють завершенню запального процесу. До групи речовин-антимедіаторів належать кортизол, кортизон, кортикостерон. Вони послаблюють судинні реакції, стабілізують мембрани клітин мікросудин, зменшують ексудацію та еміграцію лейкоцитів, ослаблюють фагоцитоз, зменшують виділення гістаміну, стабілізують мембрани лізосом, зменшують активність лізосомальних ферментів і утворення кінінів і простагландинів. Ці ефекти кортикостероїдів використовуються при лікуванні хворих.

Порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення. Запалення характеризується місцевими порушеннями циркуляції крові і лімфи, особливо в мікроциркуляторному руслі (артеріоли, метаартеріоли, капіляри, венули). Мікроциркуляцію у вогнищі запалення можна вивчати завдяки досліджу Конгайма, який передбачає використання брижі жаби, як головного об'єкта дослідження. Цей учений вперше описав 5 стадій порушення мікроциркуляції, що спостерігаються у вогнищі запалення.

I стадія – короткочасний спазм судин. Триває від 10-20 сек до кількох хвилин. Подразнення брижі жаби викликає рефлекторний спазм артеріол і їх звуження. Ця реакція спричинюється наступними механізмами: активацією судиннозвужуючих адренергічних нервів, виділенням катехоламінів, активацією α -адренорецепторів та скороченням гладких м'язів судинної стінки. Незначна тривалість цієї стадії зумовлена швидким виснаженням депо катехоламінів та виділенням моноаміноксидази, яка розщеплює норадреналін. Крім того, вазоконструкція в окремих тканинах може модулюватися судиннорозширюючим впливом холінергічних нервів через аксон-рефлекс.

II стадія – артеріальна гіперемія. Ця стадія може тривати 20-30 хвилин, але не більше однієї години. У мікроциркуляторному руслі виникає розширення артеріол, збільшуються кількість функціонуючих капілярів та приплив крові до місця пошкодження, що викликає почервоніння ділянки запалення і підвищення локальної температури. Розвитку цих змін сприяє активація холінергічних нервів і виділення ацетилхоліну. Цей механізм (нейротонічний) діє короткочасно, так як парасимпатичний медіатор швидко руйнується ацетилхолінестеразою. Значна ж тривалість цієї стадії зумовлюється виділенням вазоактивних медіаторів запалення (гістамін, серотонін, брадикінін, калідин, простагландини), які викликають розслаблення м'язових елементів стінок артеріол та прекапілярів (нейропаралітичний механізм). Крім того, внаслідок порушення метаболізму, накопичується молочна кислота, АМФ, аденозин, калій, що також здатні викликати параліч м'язів судин. Через дію вище описаних пошкоджуючих факторів відбувається деструкція сполучної тканини, зменшення еластичності

якої також сприяє розширенню судин. Розвиток артеріальної гіперемії та покращення оксигенації тканин, створюють умови для утворення великої кількості активних форм кисню, які є потужним механізмом знешкодження мікрорганізмів та зруйнованих клітин. Артеріальна гіперемія сприяє притоку у вогнище запалення гуморальних та клітинних факторів захисту (білки системи комплементу, пропердину, фібронектину, антитіла, лейкоцити).

III стадія – венозна гіперемія. Венозна гіперемія, яка виникає після артеріальної гіперемії, характеризується уповільненням кровотоку, погіршенням реологічних властивостей крові, хаотичним розміщенням клітин крові, недостатньою оксигенацією, зростанням гідростатичного тиску у судинах. Кров стає дуже в'язкою, еритроцити набухають, рухаються повільно, а іноді закупорюють судини малого діаметра. Розвитку венозної гіперемії сприяють три групи факторів: I – внутрішньосудинні, II – судинні, III – позасудинні.

До внутрішньосудинних факторів венозної гіперемії належать набухання еритроцитів, згущення крові внаслідок збільшення проникності судин та виходу плазми за їх межі, утворення мікротромбів через активацію XII фактору згортання крові і зменшення концентрації гепарину, скупчення лейкоцитів біля стінки судини (крайове стояння лейкоцитів).

До судинних факторів розвитку венозної гіперемії належать збільшення розмірів ендотеліоцитів, що викликає звуження просвіту капілярів, зменшення пружності стінок венул та лімфатичних судин через руйнацію колагену і еластину лізосомальними ферментами. Такі судини легко стискаються набряковою рідиною, що сприяє прогресуванню розладів крово- та лімфообігу.

Позасудинні фактори венозної гіперемії – це розвиток набряку у вогнищі запалення і створення умов для механічного стискання судин.

IV стадія – передстаз. Венозна гіперемія, що триває досить довго, створює умови для розвитку передстазу. Даний вид розладу кровообігу характеризується маятнікоподібними рухами крові, яка під час систоли серця переміщається від артерій до вен, а під час діастоли рухається у зворотньому напрямку. Можливий

варіант поштовх подібного руху крові, який передбачає переміщення лише під час систоли.

V стадія – стаз. Погіршення реологічних властивостей крові, порушення властивостей судинної стіни сприяють розвитку стазу, який характеризується зупинкою руху крові, розбуханням і агрегацією еритроцитів та їх руйнацією. Агрегація еритроцитів є наслідком зміни фізичних властивостей мембрани. Ця властивість відображається на показникові швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), який зростає за умов запалення і є важливим свідченням розвитку даного процесу. Нормальні еритроцити мають гладку поверхню та однаковий негативний заряд, що перешкоджає їхній взаємодії. При запаленні поверхня червонокривців стає нерівною, шершавою. Зменшення вмісту альбумінів у крові, як результат збільшення проникності судинної стінки, сприяє зниженню негативного заряду поверхні клітин і провокує склеювання. Розвитку стазу суттєво сприяє вихід рідкої частини крові через судинну стінку, що врешті-решт погіршує реологічні властивості крові і сприяє зростанню її в'язкості.

Важлива роль в механізмах запалення відводиться також лімфатичній системі. В здоровому організмі вона виконує дренажну функцію, що передбачає регуляцію об'єму циркулюючої рідини, видалення мікрочастин, макромолекул, клітинних залишків і обмін рідини між кровоносними судинами і тканинами. При запаленні значна частина лімфатичної системи втягується в даний процес. Підсилення лімфовідтоку, завдяки дренажній функції лімфатичної системи, сприяє зменшенню набряку в ділянці запалення і перенесенню чужорідних агентів (антигенів) до лімфовузлів. Прогресування набряку у вогнищі запалення свідчить про розвиток функціональної недостатності лімфатичної системи. Слід зазначити, що підсилення дренажної функції лімфатичних судин може сприяти розповсюдженню інфекційного агенту та токсичних продуктів розпаду тканин. Тому проксимально від вогнища запалення виникає рефлекторний спазм лімфатичних судин. Запальний ексудат, що стискає лімфатичні капіляри, сприяє погіршенню місцевого лімфообігу. Пошкодження мембран клітин порушує насосну функцію збірних лімфатичних судин, а збільшення проникності

лімфатичних капілярів викликає значне їх переповнення. Потрапляння в лімфу значної кількості рештків пошкоджених клітин, білків, токсичних продуктів розпаду тканин та метаболітів, мікробних агентів можуть викликати запалення лімфатичних судин та вузлів.

Отже, головне значення процесів альтерації та порушень мікроциркуляції у вогнищі запалення – створення неблагоприємних умов для подальшого проникнення в організм патологічного агенту.

Ексудативні процеси у вогнищі запалення (ексудація). Реакція мікроциркуляторного русла, що виникає одночасно з пошкодженням, є важливим компонентом запалення і характеризується фізико-хімічними змінами судинної стінки. Головною причиною судинної реакції та послідовного збільшення проникності судин є дія медіаторів запалення, таких як гістамін, серотонін, кініни, простагландини, клітинні ферменти та ін. Збільшення проникності сприяє розвитку ексудації та еміграції лейкоцитів (переміщення лейкоцитів з крові у вогнище запалення). В першу чергу зростає проникність обмінних судин, до яких належать капіляри та венули. Останні є найбільш вразливою мішенню. Посиленню ексудації сприяють зміни реологічних властивостей крові, зокрема її згущення через вихід значної кількості рідини та білків за межі судини, стискання мікросудин набряковою рідиною, порушення ламінарного току крові. Одночасно, ці процеси забезпечують нормальний перебіг фагоцитозу, його достатню активність і відновлення пошкоджених тканин.

Проникність стінок мікросудин зростає вже в перші хвилини дії пошкоджуючого агенту, тобто на стадії артеріальної гіперемії, і сягає максимуму в стадії венозної гіперемії. При цьому вода з розчиненими в ній білками проникає за межі судини. Найбільш виражене збільшення проникності при гострому запаленні спостерігається у венулах. Відомо, що обмін рідини між судинами та тканинами залежить від гідродинамічного та колоїдно-осмотичного тисків крові. В фізіологічних умовах гідродинамічний тиск в артеріальній ділянці капіляра переважає колоїдно-осмотичний, тому рідина переходить в тканини. У венозній ділянці капіляра гідродинамічний тиск стає менший, ніж колоїдно-

осмотичний, тому рідина поступає в капіляр. За умов запалення гідродинамічний тиск в судинах збільшується, а колоїдно-осмотичний тиск крові зменшується внаслідок проникнення білків плазми крові у тканини, тому вихід рідини з судини в артеріальній ділянці капілярної сітки різко збільшується. Слід зазначити, що при цьому спостерігається активніше переміщення плазми крові з судин у венозній ділянці капілярної сітки.

Існує два шляхи переходу рідини через стінку судини, які в умовах запалення доповнюють один одного. Перший шлях – між ендотеліальний. В нормі, а особливо при запаленні, компоненти крові активніше проникають в тканини через щілини між ендотеліоцитами. Цьому сприяють медіатори запалення, особливо гістамін, які викликають скорочення та округлення ендотеліоцитів, що призводить до розширення проміжку між ними та оголенню базальної мембрани. Інший шлях проникнення рідини за межі судини – трансендотеліальний. За даного механізму в цитоплазмі утворюються вип'ячування плазмолем всередину ендотеліоцита. Утворені везикули, що містять крапельки плазми (явище піноцитозу), переміщуються у напрямку до тканини, після чого вони розкриваються і їх вміст вивільняється. Утворення великої кількості таких везикул може супроводжуватися їхнім злиттям та формуванням додаткового каналу, через який безконтрольно проходять різні речовини (мікроевезикулярний транспорт). В умовах важкого перебігу запалення та виділення значної кількості медіаторів можливе поєднання обох цих механізмів.

Прогресування порушень метаболізму, пошкодження клітинних та субклітинних мембран сприяють приєднанню інших патологічних факторів, які збільшують проникність судин. Значна роль у розвитку патологічної проникності відводиться лізосомальним гідролітичним ферментам (колагеназа, еластаза), що виділяються фагоцитами та зруйнованими паренхіматозними клітинами, мікроорганізмами (гіалуранідаза) в умовах інфекційного запалення. Підвищенню проникності судинної стінки також сприяють недоокиснені продукти обміну речовин, які накопичуються у великій кількості.

Тип речовин, що проникають за межі судини, залежить від ступеня пошкодження судин. Помірне збільшення проникності супроводжується виходом дрібнодисперсних фракцій білків, перш за все альбумінів. Інтенсивніші порушення судинної стінки сприяють проникненню високомолекулярних білків – глобулінів. А при більш важкому запаленні за межі судин потрапляє фібриноген, який утворює згустки фібрину. Найважчими проявами пошкодження є поява за межами судинного русла еритроцитів (діapedез еритроцитів) та крововиливи.

Кількість накопиченої запальної рідини, яку називають ексудатом, та її склад залежать не тільки від ступеня проникності судини, але й від чинника запалення, факторів, що змінюють осмотичний, онкотичний та гідродинамічний тиски. Значна руйнація тканин з наступним вивільненням та накопиченням осмоактивних іонів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), органічних речовин з невеликою молекулярною масою, зростання гідрофільності білків при накопиченні іонів хлору, натрію та водню, все це сприяє розвитку гіперосмії та гіперонкії тканин вогнища запалення. За даних умов різниця осмотичних тисків крові і тканини зростає, що є важливим фактором посилення процесу ексудації та розвитку набряку.

Механізми ексудації та розвитку запального набряку включаються не одразу, а в певній послідовності. На початку запалення проникність судин наростає швидко. В цей час рідина, що просочується, містить незначну кількість білка. Онкотичний та осмотичний тиски тканини у вогнищі запалення суттєво не змінюється. Гіперосмія та гіперонкія розвиваються значно пізніше, а саме в період важких розладів мікроциркуляції і розвитку гіпоксії. Вважається, що найменшу лепту у розвиток ексудативного процесу вносить зростання гідродинамічного тиску.

Особливості змін проникності стінок судин залежать від особливостей та інтенсивності дії пошкоджуючого агенту, локалізації вогнища запалення. Виділяють три типи проникності судин: негайний-миттєвий, негайний-довготривалий, віддалений-продовгований.

Перший тип (негайний-миттєвий) характерний для незначного пошкодження. Головною його причиною є виділення гістаміну, серотоніну, брадикініну, а головним механізмом – скорочення та округлення ендотеліоцитів і розширення міжендотеліальних проміжків у венулах. Проникність стінок капілярів при цьому майже не змінюється. Так як ендотеліальні клітини дрібних та середніх вен мають більшу кількість гістамінових рецепторів, ніж аналогічні клітини капілярів та артеріол, в процес даного типу втягуються лише венули.

Другий тип порушень проникності судин (негайний-довготривалий) виникає при значних за площею пошкодженнях тканин (обширні та важкі опіки). Різке збільшення проникності стінок мікросудин виникає одразу після пошкодження і триває до 5 діб. Ендотеліальні клітини судин усіх рівнів мікроциркуляції (артеріоли, капіляри, венули) гинуть внаслідок дії патологічного агенту. Процес завершується або репарацією судин, або важким тромбозом. Пошкодження мікроциркуляторного русла при цьому проявляється плазмореєю.

Третій тип змін проникності судин (віддалений-продовжений) характеризується тривалим латентним періодом після пошкодження. Але проникність судин при цьому різко збільшується і триває від декількох годин до декількох днів. Такий тип реакції судин найчастіше виникає за умов термічного пошкодження, іонізуючого та ультрафіолетового опромінення, дії бактеріальних токсинів, алергії сповільненого типу. У цьому випадку ендотеліальні клітини в капілярах та венулах не округлюються, а між ними порушується зчеплення. В реальних умовах найчастіше виникає поєднання описаних механізмів

Процес ексудації сприяє розвитку набряку, болю, порушення функції. Біль виникає в результаті стискання больових рецепторів та нервових волокон ексудатом. Порушенню функції сприяє збільшення дифузної відстані між капілярами та паренхіматозними клітинами, а також їх стискання, що має наслідком порушення метаболізму та руйнацію тканин. Ексудативні явища підсилюють розлади мікроциркуляції через надмірну гемоконцентрацію (згущення крові), склеювання еритроцитів та утворення тромбів. Разом з тим

створюються умови, які перешкоджають дії патологічного агенту, особливо мікроорганізмів.

Еміграція лейкоцитів. Судинні зміни у вогнищі запалення та сповільнення кровотоку викликають перерозподіл формених елементів. Лейкоцити виходять за межі осевого циліндра та плазматичного шару, підходять до стінки судини і починають прикріплюватися до неї. Виникає фаза крайового стояння лейкоцитів. Подальше сповільнення течії крові сприяє активному прилипанню лейкоцитів (адгезії), які утворюють муфту вздовж стінки судини, порушуючи ламінарність руху рідини.

Процес крайового стояння лейкоцитів, який розвивається при запалення непростий. Для його здійснення необхідні дві умови: збільшення адгезивних властивостей ендотеліоцитів та активація лейкоцитів, котрі направляються до певної ділянки стінки судини. Збільшенню адгезивних властивостей ендотеліоцитів сприяє зниження негативного заряду їх мембрани іонами водню, калію, катіонними білками (виділяються активованими лейкоцитами), що нагромаджуються при запаленні. Зменшенню негативного заряду не тільки ендотеліоцитів, але й лейкоцитів сприяють накопичення іонів кальцію та магнію, активовані лейкоцитарні ферменти. Найважливішими ініціаторами активації адгезивних властивостей лейкоцитів є природні фактори захисту (комплемент, фібронектин, імуноглобуліни), а також медіатори запалення (гістамін, лейкотриєни). Комплемент C_{5a} та імуноглобулін G (Fc-фрагмент) вважаються потужними активаторами хемотоксичних та адгезивних властивостей лейкоцитів. Приєднання цих речовин до відповідних рецепторів на мембрані грануло- та агранулоцитів сприяє значній активації та цілеспрямованому руху (хемотаксису) до ендотеліоцитів. Фібронектин, що знаходиться на колагенових волокнах і мембрані ендотеліоцитів також викликає аналогічний ефект, якщо разом з ним на рецепторах лейкоцитів присутні C_1 - чи C_3 -фрагменти комплексу і Fc-фрагмент імуноглобуліну G.

Наступним етапом запалення є перехід лейкоцитів через судинну стінку і спрямований рух (еміграція) в тканину. Проходженню через стінку судини

сприяє зміна стану лейкоцитів, ендотеліальних клітин, міжендотеліальних контактів, базальної мембрани і периваскулярної тканини. Після адгезії до мембрани ендотеліоцита лейкоцит переміщується по його поверхні в напрямку до ендотеліальної щілини, яка в умовах запалення суттєво розширюється внаслідок скорочення і округлення ендотеліальної клітини. Потім лейкоцит, цитоплазма якого з стану гель перетворилася в стан золь, а поверхневий натяг мембрани суттєво зменшився, утворює псевдоподію, яка просувається через міжендотеліальну щілину в підендотеліальний простір. В псевдоподію переміщується увесь вміст лейкоцита, що дозволяє йому розміститися між ендотеліальною клітиною та базальною мембраною. Проникненню через базальну мембрану сприяє виділення еластази та колагенази. Переміщення лейкоцита через стінку судини, його рух в позасудинному просторі залежать не тільки від колоїдно-динамічних змін цитоплазми, але й активації скоротливих білків.

Якщо внутрішньосудинне переміщення лейкоцитів та крайове стояння тривають декілька годин, то проникнення через стінку судини процес недовготривалий. В більшості випадків гострого запалення першими емігрують нейтрофіли (в перші 6-24 год). Через 24-48 год найбільш активно емігрують моноцити, а лімфоцити дещо пізніше. Одним з найважливіших механізмів, що визначає таку послідовність є виділення специфічних для кожного виду лейкоцитів хемотоксичні факторів. Наприклад, нейтрофіли в процесі активації вивільняють хемотоксичні фактори для моноцитів. Проте порядок еміграції клітин у вогнищі запалення може змінюватися. Лімфоцити можуть першими емігрувати у вогнище запалення при вірусній інфекції та туберкульозі, а еозинофіли – при алергічних реакціях.

Процес запалення складається з низки біохімічних та морфологічних реакцій, які неможливо чітко відділити одну від другої. Але важливою умовою адекватного розвитку запальної реакції є наявність різних хімічних речовин, яким притаманні хемотоксичні властивості, завдяки чому у вогнищі пошкодження формується специфічна кооперація клітин. Поліморфоядерні

лейкоцити у вогнищі запалення виконують дві функції: регулюють поведінку інших клітин та видаляють чужорідні агенти, що утворюються при пошкодженні тканин. Регулюючу функцію виконують усі види гранулоцитів: еозинофіли, нейтрофіли та базофіли. Здатність фагоцитувати притаманна тільки нейтрофілам. Активація цих клітин передбачає незворотні зміни функції і структури. Цей процес включає підвищення адгезивності, появу здатності до хемотаксису, фагоцитоз, внутрішньо- та позаклітинний лізис пошкоджених тканин, що супроводжується виділенням біологічно активних продуктів розщеплення, а також властивість виділяти біооксиданти. Нейтрофіли здатні у вогнищі запалення утворювати велику кількість перекису водню та активних форм кисню, що має назву “респіраторного вибуху” і вважається потужним механізмом знищення мікроорганізмів (аеробів), руйнації оточуючих тканин і самих нейтрофілів, які гинуть в цих умовах. Респіраторний вибух здійснюється позамітохондріальними ферментами, які розміщені на плазматичній та фагосомній мембрані, а також визначається наявністю гранул зі значною кількістю ферменту мієлопероксидази. Відновлення використаного нейтрофілами кисню відбувається не до молекули води, як це властиво мітохондріальній цитохромній системі, а до перекису водню. Супероксидний аніон – ще один токсичний продукт, який накопичується при утворенні перекису водню. Одночасно з ним утворюється велика кількість гідроксильних радикалів і синглетного кисню. Ефект основного біооксиданта – перекису водню – багатократно підсилюється в присутності мієлопероксидази. Така система хімічних речовин виявляє токсичність по відношенню до бактерій, грибків, вірусів, хламідій, еритроцитів, тромбоцитів, пухлинних клітин. В фагосому нейтрофіли окрім оксидантів виділяють ще й протеолітичні ферменти, а за межі клітини – протеолітичні ферменти, оксиданти, тромбокساني, простагландини, лейкотрієни. Екстрацелюлярна секреція речовин сприяє саморегуляції процесу запалення. Деякі протеази нейтрофілів можуть руйнувати медіатори і таким чином послаблювати запальну реакцію, потрапляння за межі нейтрофіла колагенази сприяє респіраторному вибуху. Процес інтра- та екстрацелюлярної

дегрануляції сприяє знищенню не тільки фагоцитованих патогенних агентів, а також тих, що знаходяться за межами клітини. В кровотік активовані нейтрофіли не повертаються, вони руйнуються разом з фагоцитованими об'єктами під впливом власної ж зброї.

Моноцити та тканинні макрофаги вважаються ключовими клітинами складної міжклітинної взаємодії у вогнищі запалення. Вони не тільки здатні фагоцитувати чужорідні агенти чи пошкоджену тканину, але й стимулювати специфічні механізми захисту організму, тобто імунну відповідь. Фагоцитоз чужорідного об'єкта здійснюється завдяки електростатичній взаємодії та наявності на мембрані специфічних рецепторів. Таких рецепторів у макрофага декілька десятків. Рецептори до Fc-фрагмента імуноглобуліну G забезпечують імунне зв'язування і поглинання частинок, що оточені цим імуноглобуліном, а також імунних комплексів. Рецептори іншого типу необхідні для зв'язування C₃ компонента системи комплементу, котрий також приймає активну участь в процесі знешкодження чужорідного агента. Зв'язування і поглинання часточок сприяє стимуляції окисних процесів в фагоциті і виділенню бактерицидних продуктів (лізосомальних ферментів, катіонних неферментних білків). Все це забезпечує знищення патогенного агента. Але деякі часточки, зокрема неорганічної природи, паразити, черви, можуть бути стійкими до такого впливу і навіть викликати пошкодження макрофага. Створюються умови, за яких елімінація пошкоджуючого агента стає неможливою. В такій ситуації макрофаги виконують свою захисну функцію іншим способом. Вони оточують частинки, що важко перетравлюються, і утворюють клітинне скупчення – гранульому. В даному випадку макрофаги можуть використовувати інший механізм блокування дії чужорідного агента, а саме через синтез факторів згортання крові (7, 10, 9, 2), що сприяє тромбоутворенню та порушенню кровообігу з наступним розвитком ішемії ділянки, окупованої патогенним агентом. Таким чином, головною клітиною, яка приймає участь в утворенні і прогресивному розвитку гранульоми при гранульоматозному запаленні є макрофаг. Дуже важливою функцією макрофага, яка визначає завершення запальної реакції, є здатність

секретувати фактори, що стимулюють та інгібують проліферацію. Макрофаг вважається однією з головних клітин, яка регулює процеси регенерації, стимулює процеси цілісної тканини. Особливо чітко це проявляється в сполучній тканині, в тому ж числі в стромі внутрішніх органів.

Важливою клітиною, яка визначає завершення запалення, особливо спровокованого вірусною інфекцією, є лімфоцит. Потрапляння лімфоцита з крові у вогнище запалення сприяють монокіни (біологічно активні речовини, що секретуються макрофагами). Одним із необхідних компонентів запалення є активація імунної системи, що супроводжується взаємодією фагоцитів, зокрема макрофагів, з Т- і В-лімфоцитами та активацією системи комплементу. Утворення антитіл та з'єднання з антигенами, які або потрапляють в організм і викликають запалення, або утворюються при пошкодженні тканин, сприяє елімінації чужорідного агенту з організму. Зараз відомо, що усі ефекторні клітини запалення мають Fc-рецептори імуноглобулінів та C-рецептори комплементу.

Збільшення проникності судинної стінки, утворення ексудату – дуже важливі компоненти запалення. Якщо ексудативний процес проявляється яскравіше за інші, таке запалення називають ексудативним (це класичний тип гострого запалення). Залежно від особливостей перебігу процесу можуть утворюватися різні види ексудатів, що визначає тип запалення. Розрізняють серозний, фібринозний, гнійний, гнильний та геморагічний типи ексудатів та, відповідно, запалення.

Серозне (катаральне) запалення розвивається в серозних і слизових оболонках, інтерстиціальній тканині, шкірі, капсулах клубочків нирок, присиносідальних ділянках печінки. Кількість клітин в серозному ексудаті незначна. Даний вид ексудату сприяє змиванню з пошкодженої поверхні мікроорганізмів та їх токсинів, що вважається позитивним моментом. Але накопичення серозного ексудату в мозкових оболонках (менінгіт), в плевральній порожнині (плеврит) чи в серцевій сумці (перикардит) може провокувати стискання цих органів і порушення їх функцій. Просочування серозним

ексудатом альвеолярних септ при запаленні легень (пневмонія) може бути причиною значного зменшення функціонально активної поверхні і розвитку гострої дихальної недостатності.

Фібринозне запалення характеризується утворенням ексудату, який містить велику кількість фібриногену, який провокує утворення згустків фібрину в тканинах. Такий вид запалення виникає на слизових чи серозних оболонках при дії на організм дифтерійної коринебактерії, пневмококу, фрідлендеровської палички, диплококу Френкеля, стрептокока, мікобактерії туберкульозу. Появі цього ексудату передують масивний некроз тканин і агрегація тромбоцитів у вогнищі пошкодження. На серозних оболонках в результаті розвитку фібринозного запалення часто утворюються злуки (спайки), а в порожнинах виникає облітерація.

Гнійне запалення може виникати практично в будь-якій тканині і в усіх органах. Причиною цього виду запалення найчастіше буває стафілокок, стрептокок, гонокок, менінгокок, диплокок Френкеля, черевнотифозна паличка. Гнійний ексудат (гній) має неприємний запах, складається з детриту, клітин, мікроорганізмів. Головними клітинними елементами гною є життєздатні та загиблі нейтрофіли, але крім того можуть бути лімфоцити та макрофаги. Відмінною характеристикою даного виду ексудату вважається низьке рН, високий вміст білка (головним чином глобуліну), різноманітних бактерицидних факторів (секретуються життєздатними нейтрофілами та утворюються при розпаді загиблих) та протеаз, що сприяє знищенню мікроорганізмів та пошкоджених структур. Зруйновані лейкоцити в гної перетворюються в гнійні тільця.

Гнильне запалення розвивається при потраплянні гнильних мікроорганізмів у вогнище запалення. Саме при цьому виді запалення процес пошкодження тканин має прогресуючий характер і вогнище запалення не локалізується. Це провокує потрапляння чужорідних агентів та токсичних продуктів життєдіяльності мікроорганізмів і некротизованих клітин у кров та лімфу з наступним розвитком інтоксикації, від чого хворі часто помирають.

Геморагічне запалення, як форма серозного, фібринозного чи гнійного, характеризується домішкою еритроцитів до ексудату. Геморагічний ексудат формується при розвитку чуми, сибірки, натуральної віспи, при важких формах грипу і є наслідком значного зростання проникності та пошкодження стінки судин мікроциркуляторного русла.

Змішані форми запалення як правило формуються в результаті приєднання нової інфекції.

Проліферація. Даний процес принципово не залежить від типу пошкоджуючого фактору. Механізми репаративної регенерації ґрунтуються на механізмах фізіологічної, прикладом якої може бути регенерація слизової оболонки матки в постменструальний чи післяродовий період. Проліферативна фаза запалення одночасно є і фазою репаративної регенерації, а тому запалення і регенерація розділяються лише умовно.

Відновлення тканин залежить від тісної взаємодії клітин сполучної тканини між собою (ендотеліоцити, фібробласти, моноцити, макрофаги, лаброцити, лімфоцити), від взаємодії клітин сполучної тканини з міжклітинним матриксом (колагеном, протеогліканами, фібронектином), від взаємодії клітин сполучної тканини з клітинами крові і паренхіматозними елементами на базі зворотнього зв'язку. Віддалена, короткодистантна і контактна міжклітинна взаємодія здійснюється за участю розчинних медіаторів (цитокінів), нерозчинних чи імобілізованих медіаторів (колаген, фібронектин, протеоглікани), прямих міжклітинних контактів, продуктів розпаду клітин та колагену (активні пептиди, нуклеотиди).

Процес проліферації у вогнищі запалення регулюється речовинами, які можуть стимулювати (мітогени) чи пригнічувати (кейлони) розмноження клітин. Тканинними джерелами регенераційного матеріалу є камбіальні клітини – родоначальники усіх інших диференційованих клітинних компонентів конкретної тканини. Роль камбіальних клітин різних тканин відіграють стовбурові клітини, які знайдені не тільки в кровотворній системі, але й у кістковій тканині, у сім'яниках, лімфоїдній тканині та інших. Ці клітини

знайдені в органах, що швидко відновлюються, камбіальний шар яких складається не тільки зі стовбурових клітин, але й з клітин-нащадків (наприклад, бласти в органах кровотворення).

Пошкодження тканин викликає інтенсивний поділ стовбурових клітин. Здатність деяких чинників викликати пошкодження, які важко загоюються (рентгенівське опромінення) пов'язане з загибеллю стовбурових, напівстовбурових та камбіальних клітинних елементів. Крім стовбурових клітин усі органи мають і сполучнотканинні елементи (stroma), до яких належать фібробласти та гістіоцити. Останні в умовах запалення перетворюються в макрофаги.

Репаративна стадія запалення починається вже на етапі активного поглинання фагоцитами збудника чи пошкоджених тканин. В процесі розвитку запальної реакції клітини-учасники проліферативних процесів можуть відігравати головну або другорядну роль.

В фазі мікроциркуляторних реакцій головними клітинами проліферації є лейкоцити. Вони здатні до активної взаємодії з макрофагами, фібробластами, міжклітинним матриксом, згортальною системою крові. Взаємодія цих клітин сприяє виділенню мітогенів. Зокрема, тромбоцити виділяють речовини, що підсилюють проліферацію та хемотаксис фібробластів до вогнища запалення: тромбоцитарний фактор росту фібробластів (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF_{β}), фактор росту епідермісу та фібробластів (EGF), пептид, що активує сполучну тканину (CTAP-3). Враховуючи, що лейкоцити через гістамін та лейкотрієн B_4 впливають на фібробласти, слід вважати, що підготовка репаративної фази запалення починається на самих ранніх етапах патологічного процесу. Вплив нейтрофілів на репаративні процеси досить різноманітний. Відомо, що вони виділяють пептид, який активує ріст фібробластів (CTAP-RMN) і лейкотрієн, який активує фібробласти та фактор інгібіції міграції. Результати наукових досліджень довели, що проліферація фібробластів гальмується як надлишком нейтрофілів (гнійне запалення), так і їхнім дефіцитом (лазерне опромінення рани). Обробка міжклітинного матриксу нейтрофільними

ферментами (колагеназа, еластаза) сприяє зміні властивостей колагену. Встановлено, що колаген і його пептиди стимулюють хемотаксис макрофагів і фібробластів.

Починаючи з макрофагальної фази запалення головними клітинами, що регулюють репаративні процеси, стають макрофаги. Вони відмежовують вогнище пошкодження від оточуючих тканин, формують нейтрофільно-макрофагальний, макрофагальний і макрофагально-фібробластичний бар'єр, який передує утворенню грануляційної тканини. Взаємодія макрофагів і фібробластів регулює ріст і інволюцію сполучної тканини, яка ґрунтується на принципі зворотнього зв'язку між розпадом та продукцією колагену. Продукти розпаду колагену, які утворюються при пошкодженні тканин протеазами, стимулюють хемотаксис макрофагів. Ці клітини фагоцитують продукти розпаду, що викликає їхню активацію і виділення фактора росту фібробластів та індукторів синтезу колагену. Ці речовини передаються фібробластам, в тому числі за допомогою прямих міжклітинних контактів.

На сьогоднішній день відомі такі фактори:

1. Індуктори проліферації фібробластів: макрофагальний фактор росту (MDGF), фактор альвеолярних макрофагів (AMDGF), інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин (кахектин). Макрофаги здатні продукувати тромбоцитарні фактори росту (PDGF, $TGF\beta$);

2. Індуктори хемотаксису фібробластів: фібрoneктин, PDGF, $TGF\beta$, IL-1, кахектин;

3. Індуктори синтезу колагену: макрофагальний стимулятор синтезу (SEMF), кахектину, IL-1, TGF.

Взаємодія макрофагів і фібробластів викликає міграцію та прискорену проліферацію фібробластів, їхнє диференціювання, синтез та секрецію колагену та інших компонентів матриксу.

Активну участь у процесах репарації приймають лімфоцити. Серед лімфокінів, що виділяються ними, важливе місце займає Т-клітинний фактор (активує проліферацію клітин та продукцію колагенази), лімфоцитарний

хемотоксичний фактор для фібробластів (LDGF-F), колагенсинтезуючий фактор (CPF), В-клітинний інгібітор продукції колагену, фібробласт-інгібуючий фактор (FIF), інгібуючий фактор росту. Виділення γ -інтерферону і α -інтерферону викликає гальмування хемотаксису, проліферацію клітин та синтез колагену. Регуляторна функція лімфоцитів на цьому етапі запалення залежить від взаємодії з макрофагами. Накопичення фібробластів у вогнищі запалення гальмує їхній ріст в результаті зупинки поділу зрілих клітин, які починають біосинтез колагену. Нові клітини вже не включаються в цей процес, внаслідок виснаження ростових факторів (на цьому етапі кількість клітин інфільтрації стає значно меншою), а також завдяки синтезу самими фібробластами при контактній взаємодії інгібіторів росту – кейлонів. Встановлено, що фібробласти також синтезують речовини, які здатні стимулювати та інгібувати інші клітини, особливо макрофаги.

Синтез міжклітинного матриксу не є наслідком діяльності лише фібробластів. Ця функція здійснюється кооперативно. Так фібробласти здатні синтезувати колагену 1-го, 3-го, 5-го типів та фібрoneктину. Останній виробляється також макрофагами. Колагену 1-го, 3-го, 4-го, 5-го, 6-го та 8-го типів синтезуються епітеліальними клітинами печінки, легень та ін. органів, а колаген 4-го та 5-го типів – макрофагами, лімфоцитами та нейтрофілами.

Подальший етап авторегуляції росту сполучної тканини характеризується тим, що функціонально-надлишкові колагенові волокна в фазі рубцювання тісно взаємодіють з цитолемою фібробластів і викликають інгібування синтезу та секрецію колагену. Це також сприяє деструкції мембран фібробластів, руйнує більшість з них, а також викликає перетворення тих, що залишилися, в малоактивні фіброцити. Одночасно з цим активується процес фіброклазії, що передбачає знищення або фагоцитовування самими фібробластами колагенових волокон та виділення колагенази. Таке контактне інгібування припиняє ріст сполучної тканини, а потім сприяє її перебудові (ремоделюванню). Ремоделювання сполучної тканини характеризується тим, що в одних ділянках вогнища запалення (функціонально активних) продовжується накопичення

волокон, а в інших (функціонально інертних) відбувається лізис, а потім часткова (неповна) інволюція рубця. Активну участь у стимуляції лізису колагену приймають еозинофіли, лімфоцити, макрофаги.

На останньому етапі репаративного процесу у вогнищі запалення дуже важливою є паренхіматозно-стромальна взаємодія. Наприклад, епітелій продукує колагеназу, а стромальні клітини (лімфоцити, макрофаги і фібробласти) секретують фактори індукції та інгібіції регенерації епітелію і м'язів. Елементи колагену 1-го, 3-го, 4-го, 5-го, 8-го та 13-го типів, протеогліканів і фібронектину впливають на паренхіматозні елементи пошкодженого органу (на функцію та архітекtonіку) епітеліальної та м'язової тканини в молочній та підшлунковій залозах, в печінці, в шкірі, в нервовій системі.

Ще одним важливим продуктом репаративного процесу у вогнищі запалення є грануляційна тканина – молода сполучна тканина з великою кількістю судин. Ця тканина заповнює ранову поверхню, виразки шкіри, утворюється при пошкодженні слизових оболонок, внутрішніх органів, при переломах кісток, організації гематом, у вогнищах некрозу чи інфаркту, в ділянці формування запального ексудату, а також при хронічному запаленні. Грануляційна тканина – своєрідний “тимчасовий орган”, який утворюється в ділянці пошкодження з метою виконання певних функцій і зникає після їх виконання. Функції цієї тканини наступні: механічна (заповнення дефекту), трофічна (регуляція мікроциркуляції, транспорт кисню і поживних речовин, вибіркова фільтрація речовин), морфогенетична (вплив на диференціювання епітелію та м'язової тканини). Проте головною функцією грануляційної тканини вважається захист від негативних впливів зовнішнього середовища, від інфекції та інтоксикації, інкапсуляція вогнища некрозу та чужорідних тіл, а також відновлення анатомічної та функціональної цілісності тканин шляхом повної чи неповної регенерації.

Слід пам'ятати, що ушкоджена тканина вогнища запалення в період активації проліферативних процесів та високої чутливості до мітогенів стає

чутливою до дії канцерогенних речовин. Це є дуже небезпечним фактором у випадку хронічного запалення, яке може спровокувати розвиток пухлини.

Тривалість загоєння рани залежить від віддаленості її країв. Протилежні краї рани при її загоєнні направляються до центру. Механізм з'єднання країв рани залежить від діяльності спеціалізованих клітин – міофібробластів, які містять плазму з контрактурними білками, подібно до м'язових клітин. Ці клітини завжди знаходяться на периферії рани і в центрі грануляційної тканини і дуже чутливі до зміни стану оточуючих тканин і парціального тиску кисню. Кінцевий механізм стягування країв рани характеризується синтезом колагену і основної речовини, тобто синтезом фіброзного рубця (колаген надає рубцю міцності).

Процес загоєння вогнища запалення супроводжується збільшенням споживання кисню внаслідок активації метаболічних процесів, а також вуглеводів, жирів, амінокислот, мінеральних солей, води. Процес загоювання тканинного дефекту (особливо, якщо він значний) ставить організм в складні умови, пов'язані з максимальним забезпеченням ділянки репарації всіма необхідними речовинами. Складність цієї вимоги викликана порушенням структури та функції системи мікроциркуляції пошкодженої ділянки. Саме грануляційній тканині, яка багата на судини, відводиться значна роль у процесі загоювання рани. Ріст мікросудин відбувається одночасно з проліферацією фібробластів. Макрофаги в цих умовах виділяють не тільки фактори росту, міграції фібробластів та синтезу колагену, але й синтезують фактор росту судин. Ріст капілярів стимулюється деякими лімфокінами, тромбоцитарним фактором росту (PAF), β -трансформуючим фактором росту фібробластів ($TGF\beta$), простагландином E_2 . Синхронізація росту фібробластів і судин залежить від їхньої взаємодії. Фібробласти секретують фібронектин і колаген, які також необхідні для регуляції ангиогенезу. Встановлено, що капіляри ростуть в напрямку зменшення концентрації кисню в тканині, що пояснюється необхідністю метаболічного та енергетичного забезпечення клітин. Усунення гіпоксії тканин припиняє ріст судин.

Диференціювання фібробластів, біосинтез, фібриногенез і фіброгенез колагену, взаємодія волокон з фібробластами, що зумовлює зупинку проліферації, руйнування клітин і фіброклазію, – все це приводить до дозрівання, перебудови і фіброзно-рубцевої трансформації грануляційної тканини, яка починається в глибоких її шарах. В цих умовах утворюються артеріо-венозні анастомози, а більшість капілярів грануляційної тканини починають регресувати.

Роль реактивності у розвитку запалення.

Перебіг запальної реакції залежить від реактивності організму, що визначається станом нервової, ендокринної та імунної систем. Еволюційне формування усіх цих систем, а також судинної, сприяло ускладненню і удосконаленню запалення, як захисної реакції на пошкодження тканини.

Стан нервової системи визначає ступінь вираженості первинного пошкодження, а також можливості виникнення запалення. Значення цієї системи в динаміці розвитку патологічного процесу підтверджується чисельними випадками виникнення ознак опіку у пацієнтів під впливом гіпнозу. В практиці психіатричної клініки неодноразово виникали випадки розвитку гіпергічного запалення при місцевій дії пошкоджуючого агенту за умов маніакального збудження, а під час важкої депресії запальна реакція протікала дуже в'яло.

Зміни нервово-імпульсних та нервово-трофічних впливів на пошкоджену тканину можуть сприяти підсиленню мікроциркуляції. Нейромедіатори і речовини-трофогени, які виділяються при пошкодженні нервових закінчень у вогнищі запалення, здатні впливати на активність фагоцитів, стимулюючи в них вільнорадикальні процеси. Нервовотрофічний впливи визначають ступінь зрілості тканини, її здатність до відновлення білкового складу, біогенезу ультраструктур, проліферацію клітин і міжклітинної речовини. Порушення аферентної інервації підсилює альтеративні процеси і сповільнює репарацію паренхіматозних клітин. Найактивніше проліферативні процеси відбуваються на периферії вогнища запалення тому, що саме там нервові волокна регенерують в першу чергу і анаболічні процеси найактивніші також на периферії. Активну участь в регуляції проліферативно-відновних процесів приймають нейропептиди, особливо опіодні пептиди. Стимуляція цими пептидами опіодних

рецепторів С-волокон зменшує відчуття болю, пригнічує виділення норадреналіну з симпатичних нервових закінчень, припиняє активацію лаброцитів і тромбоцитів, усуває розлади мікроциркуляції, порушення гемостазу, зменшує активність вільнорадикальних процесів, які залежать від катехоламінів.

Вплив ендокринної системи на перебіг запалення доводиться багаточисельними клінічними спостереженнями. Запальна реакція у хворих з гіпертиреозом характеризується бурхливим перебігом, а у хворих з гіпотиреозом – незначними проявами. Гормони кори наднирників мають різний вплив на даний процес. Мінералокортикоїди сприяють розвитку запалення, а глюкокортикоїди пом'якшують його перебіг, що з успіхом використовується у клінічній практиці при лікуванні гіперергічних форм запалення. Доведено, що глюкокортикоїди здатні зменшувати кількість тканинних базофілів (донаторів гістаміну), активувати гістаміназу, зменшувати утворення серотоніну, стабілізувати лізосомальні мембрани лейкоцитів, блокувати лізосомальні ферменти. Глюкокортикоїди сприяють синтезу білків, які блокують утворення простагландинів і лейкотрієнів. Прозапальна дія мінералокортикоїдів викликана їхньою здатністю підсилювати ексудацію, прискорювати розмноження клітин, утворення нових капілярів і синтез основної речовини сполучної тканини.

Запалення в процесі філогенезу сформувалося як захисна реакція організму теплокровних особин. Організм захищається від пошкоджуючого агенту завдяки відмежуванню пошкодженої ділянки. Навколо вогнища запалення утворюється бар'єр, який пропускає різні речовини лише в одному напрямку (в центр вогнища) завдяки закупорці вивідних кровоносних та лімфатичних судин. У вогнищі запалення створюються неблагоприємні умови для розвитку мікроорганізмів. Але значне пошкодження тканини чи порушення мікроциркуляції може провокувати суттєві розлади метаболізму, значну гіпоксію, загальну інтоксикацію. Запалення є яскравим прикладом патологічного процесу, який відображає одночасне поєднання елементів пошкодження (полому) та протидії організму (міра проти полому), що спрямоване на виживання.

ПАТОЛОГІЯ ТКАНИННОГО РОСТУ

Пухлина, її патофізіологічна характеристика

Пухлина – це типовий патологічний процес у вигляді розростання тканини, яке характеризується потенційною безмежністю, нерегульованістю і атиповістю клітин. Це визначення включає найбільш істотні властивості пухлинних клітин.

Безмежність росту

Універсальною і обов'язковою властивістю всіх пухлин – доброякісних і злоякісних – є їх здатність до необмеженого росту. Це – основна ознака пухлини. Безконтрольна надмірна проліферація клітинних елементів пухлини зовсім не означає, що їх поділ здійснюється з більшою швидкістю, ніж поділ гомологічних клітин здорової тканини. Такі уявлення існували, але виявилися помилковими. Деякі здорові тканини ростуть значно швидше, ніж найзлоякісніша пухлина: ембріональні клітини, регенеруюча печінка. Якщо, наприклад, у молодій миші видалити 2/3 печінки, то через 3 тижні орган повністю відновлюється. Немає пухлини, яка б росла з такою швидкістю! Навіть гепатома, первинна пухлина печінки, росте повільніше, ніж регенерує здорова печінка. Доведено, що у пухлинах, які ростуть швидко, темпи мітотичного поділу не перевищують темпів мітозу в ембріональних клітинах, особливо на ранніх стадіях їх розвитку, а також у тих клітинах дорослого організму, які постійно оновлюються (кровотворні клітини). Отже, не швидкість поділу і росту, а характер цього росту відрізняє проліферацію пухлинних клітин від проліферації нормальних клітин. Безмежність росту пухлинних клітин полягає в тому, що вони не спроможні вичерпати ресурс поділу. Роботами Хейфліка з'ясовано, що у кожній клітині закладена генетична програма, яка обмежує кількість її поділів. Наприклад, фібробласти, взяті від здорового новонародженого і перенесені на культурне середовище, можуть дати максимум 50 подвоєнь маси, а потім перестають ділитися і гинуть. Це число називають лімітом Хейфліка. Що стосується пухлинної клітини, то вона внаслідок генної соматичної мутації втрачає цю обмежуючу програму і починає ділитися безмежно, уникаючи старіння. В рамках

організму-господаря пухлинні клітини будуть ділитися аж до його смерті. Якщо такі клітини із живого організму перенести на інший того ж виду (трансплантувати), то вони приживуться і знову будуть ділитися до смерті організму-реципієнта. Якщо ці клітини перенести на поживне середовище, то й там вони будуть ділитися нескінченне число разів, тобто стають невіддільними від правила Хейфліка. Ця здатність пухлинних клітин до безмежного поділу домінують передається на наступним клітинним поколінням.

Життя пухлинних клітин можна підтримувати штучно. Для цього існують два методи – трансплантація і експлантація. Трансплантація – це перещеплення пухлини від однієї тварини до іншої того ж виду, експлантація – культивування пухлинних клітин на поживних середовищах. Пухлина, яка довго підтримується методом трансплантації чи експлантації, називається пухлинним штамом. Перший трансплантаційний штам – карцинома Ерліха у мишей (рак молочної залози) живе уже 100 років (з 1905 р.) і ніяких ознак виродження цього штаму не помічено. Перший експлантаційний штам – клітини HeLa (рак шийки матки у негритянки Гелен Лане), живуть на середовищі без втрати властивостей понад 55 років (з 1950 р.). За сучасними поглядами, якщо зрозуміти суть явища безмежного поділу, то це означає зрозуміти суть пухлинного росту.

Нерегульованість росту

Пухлинній клітині притаманна ще одна риса – автономність або нерегульованість росту. Клітинний ріст контролюється нервовою і ендокринною системами на рівні організму як цілого, а також на місцевому рівні – мітогенами і кейлонами. Пухлинна клітина виходить з-під цього контролю, проявляє автономність, незалежність росту, перестає реагувати на гормональні впливи, які гальмують ріст нормальних клітин. Ця автономність не абсолютна, але характерна для всіх пухлин. Різні пухлини мають різний ступінь автономності по відношенню фактора, що контролює ріст. Якщо пухлина частково зберігає здатність піддаватися контролюючому впливу гормонів, то її називають гормонозалежною, а якщо вона повністю втрачає цю здатність – гормононезалежною. Автономність пухлини не означає, що вона втратила будь-

які зв'язки з організмом. Ці зв'язки стали іншими. Їх можна охарактеризувати як стосунки між тканиною-паразитом і організмом-господарем. Деякі дослідники надають значення місцевим порушенням регуляції тканинного росту. Зокрема, в пухлинній тканині різко знижується вміст кейлонів, які виробляються дозрілими клітинами і пригнічують мітотичну активність проліферуючих клітин. Кейлони специфічні для кожної тканини, але не мають видової специфічності. В пухлинах їх знаходиться мізерна кількість, порівняно з нормальною гомологічною тканиною.

Анаплазія пухлинних клітин

Третя відмінна риса пухлинних клітин – анаплазія, під якою розуміють стійку дедиференціацію пухлинних клітин, втрату ними характерної для диференційованих нормальних клітин здатності утворювати специфічні тканинні структури або продукувати специфічні речовини. Це – спрощення структурно-хімічної організації. Пухлина виникає з однієї материнської мутантної клітини. Проте пухлинні клітини відрізняються від свого спільного предка за багатьма параметрами. Ця відмінність стосується структури клітини та її органодів, метаболізму, специфічних властивостей і функцій. Тому виділяють морфологічну, біохімічну, фізико-хімічну, функціональну і імунологічну анаплазію. Суть морфологічної анаплазії зводиться до клітинного і тканинного атипізму. Характеристика клітинного атипізму:

а) поліморфізм клітин – розміри і форма пухлинних клітин виходять за межі фізіологічного діапазону коливань; вони набувають як більших, так і менших розмірів, а також невластивої нормальним клітинам форми;

б) співвідношення між цитоплазмою і ядром зсувається на користь ядра в результаті його збільшення;

в) багатоядерність, збільшення кількості клітин у стадії поділу;

г) гіперхроматоз ядер, внаслідок нагромадження в них нуклеїнових кислот;

д) збільшення кількості ядерець, міграція їх у цитоплазму і за її межі;

е) зміни клітинної оболонки.

є) зміни органодів, зокрема мітохондрій (зменшення кількості і розмірів, стоншення мембран, стоншення кріст), рибосом (дифузне розташування і втрата зв'язків з ендоплазматичною сіткою).

Характеристика тканинного атипізму:

а) зміна розмірів і форми тканинних структур; наприклад, значно більше, ніж у нормальних тканинах, коливаються за цими показниками залозисті фолікули в аденокарциномах, вогнища окостеніння в остеосаркомах;

б) повна втрата пухлиною морфологічних ознак, які вказують на походження її з певної диференційованої тканини.

Біохімічна анаплазія – це особливості метаболізму пухлинних клітин, викликані змінами їх генетичного апарату. Канцерогени здатні не тільки порушувати процес мітозу і запускати механізми безмежного поділу, але й пригнічувати або розгальмовувати інші гени, внаслідок чого стає іншим ферментний спектр пухлинних клітин. Виникає внутрішньоклітинний дисферментоз – одні ферменти загальмовуються, інші активуються чи починають синтезуватися нові речовини, яких у нормальних клітинах не було. Всі пухлини, піддаючись прогресії, починають ставати схожими одна на одну за ферментним набором, незалежно від того, з яких клітин вони походять. Уніфікація ізоферментного спектра пухлин незалежно від їх гістогенезу – дуже характерний прояв озлоякіснення. Відомо, що кожна тканина синтезує строго специфічні для неї ферменти, причому кожен фермент представлений строго специфічним набором ізоферментів. В пухлинах ця специфічність втрачається.

Розвивається так звана монотонізація, або ізоферментне спрощення: кількість ізоферментів зменшується, а їх набір стає приблизно однаковим для пухлини будь-якого походження. Ізоензимна перебудова іде в напрямку збільшення тих ферментів, які властиві ембріональним тканинам. Зворотне явище (ізоензимне ускладнення) буває рідше.

Найхарактерніші біохімічні властивості пухлинних клітин стосуються обміну білків і обміну вуглеводів. Особливості білкового обміну: а) активація синтезу нуклеїнових кислот; б) активація ДНК-полімераз, особливо тих, що

синтезують ДНК не тільки на інтактних, але й на пошкоджених матрицях; в) збільшення синтезу білків, що забезпечують мітози і ріст пухлини; г) зниження катаболізму білків; навпаки, пухлина захоплює амінокислоти з інших органів для побудови власних білків («пухлина – пастка для азоту»).

Істотно відрізняються від норми обмін вуглеводів і енергетика пухлинних клітин. У нормальних клітинах головним джерелом енергії служать анаеробні і аеробні процеси розпаду вуглеводів – гліколіз і дихання. Утворена енергія акумулюється у вигляді АТФ. На одну молекулу глюкози в процесі гліколізу утворюється 2 молекули АТФ, в циклі Кребса – 38. В аеробних умовах нормальна клітина забезпечує себе енергією переважно за рахунок більш вигідного аеробного розщеплення глюкози, а в анаеробних умовах вимушено переходить на гліколіз. Якщо ж кисню достатньо, то гліколіз пригнічується диханням (ефект Пастера).

Пухлинна клітина також забезпечує свої потреби в енергії за рахунок гліколізу і дихання, але співвідношення цих процесів інше. Особливості енергетики пухлин: а) активація анаеробного гліколізу і головних ферментів, які його забезпечують, – піруваткінази, гексокінази, фруктокінази; б) наявність аеробного гліколізу, до якого нормальні тканини не здатні (винятки – лейкоцити, сперматозоїди, клітини сітківки ока); в) пригнічення дихання гліколізом (ефект Кребтра), точніше потужною системою гліколітичних ферментів, які перехоплюють субстрати (неорганічний фосфор, коферменти).

Серед фізико-хімічних особливостей пухлинних клітин слід виділити такі: а) ацидоз внаслідок нагромадження молочної кислоти; б) внутрішньоклітинна гідратація; в) нагромадження іонів калію; г) підвищення електропровідності; д) зменшення в'язкості колоїдів; е) збільшення негативного заряду мембран; ж) зменшення поверхневого натягу мембран.

Функціональна анаплазія проявляється втратою, спотворенням або невідповідністю виконуваної пухлиною функції. Наприклад, у пухлинних клітинах щітоподібної залози може знижуватися або, навпаки, підвищуватися синтез тиреоїдних гормонів аж до виникнення мікседеми чи тиреотоксикозу. В

деяких випадках пухлинні клітини починають синтезувати не властиві цим клітинам продукти. Наприклад, пухлини легень і бронхів можуть продукувати гормоно-подібні речовини.

Під імунологічною анаплазією розуміють зміни антигенних властивостей пухлинної тканини. Ці зміни – результати перебудови білкового обміну. Як відомо, кожна тканина синтезує специфічний для неї набір антигенів. Серед них є спільні для багатьох тканин міжорганні антигени, а є такі, що характерні лише для даної тканини. В пухлині змінюється антигенний набір. Розрізняють антигенне спрощення і антигенне ускладнення. Останнє проявляється антигенною дивергенцією і антигенною реверсією, а також появою нових антигенів при інфікуванні клітини онкогенним вірусом. Антигенне спрощення характеризується тим, що число антигенів, які виробляє пухлинна клітина, зменшується, іноді в декілька разів. Антигенна дивергенція полягає в тому, що пухлинні клітини починають синтезувати не властиві гомологічним клітинам здорової тканини антигени, але ці антигени синтезуються іншими клітинами. Приклад: гепатома може синтезувати органоспецифічні антигени селезінки, нирок та інших органів. Антигенною реверсією називають синтез пухлиною ембріональних антигенів. Наприклад, гепатоцелюлярний рак людини синтезує фетальний білок – альфа-фетопротеїн, що служить тестом для діагностики раку печінки. По мірі прогресії (озлоякіснення) пухлини вона починає синтезувати антигени, характерні для більш ранніх етапів внутрішньоутробного розвитку.

Етіологія пухлин

На даний час твердо встановлено, що пухлини можуть викликатися хімічними, фізичними і біологічними агентами, які називаються канцерогенами. Комітет експертів ВООЗ дав таке визначення цьому поняттю: «Канцероген – це агент, який в силу своїх фізичних або хімічних властивостей може викликати незворотні зміни або пошкодження в тих частинах генетичного апарату, які здійснюють гомеостатичний контроль над соматичними клітинами». За сучасними оцінками ВООЗ, понад 75 % ракових захворювань у людей

спричинені факторами зовнішнього середовища, впершу чергу – хімічними сполуками з канцерогенними властивостями.

Хімічний канцерогенез

Хімічні канцерогени дуже розповсюджені у навколишньому середовищі. Переважна більшість їх має антропогенне походження, тобто поява їх пов'язана з діяльністю людини. І лише мізерна доля хімічних канцерогенів належить до природних компонентів середовища. Беручи до уваги величезну кількість відомих і потенційних канцерогенних сполук, ми в той же час не повинні гіперболізувати їх роль у патології людини. За даними реферативної служби американського хімічного товариства, у світі нараховується 5 млн хімікатів. Із них досліджено на канцерогенну активність 8000. Міжнародне агенство ракових досліджень (IARC) піддало ґрунтовному критичному аналізу епідеміологічні і експериментальні дані по 585 досліджених речовинах і визнало канцерогенними для людини лише 30 сполук і виробничих процесів. За хімічною структурою хімічні канцерогени поділяються на декілька груп. Найважливіші з них такі: а) поліциклічні ароматичні вуглеводні; б) ароматичні аміни і аміді; в) нітрозаміни і нітрозаміді.

До першої групи належать речовини з трьома і більше конденсованими бензольними кільцями. Поліциклічних ароматичних вуглеводнів з канцерогенною активністю відомо понад 200, але нема прямих доказів того, що вони небезпечні для людини. Лише одну із цих сполук, а саме – 3,4-бензпірен IARC зарахувало до таких, що здатні викликати рак у людей. Решта викликає пухлини тільки в експериментальних тварин. До найактивніших у канцерогенному відношенні поліциклічних ароматичних вуглеводнів належать 3,4-бензпірен, 1,2,5,6-добензантрацен, 20-метилхолантрен. Канцерогени цієї групи антропогенного походження. Найбільше їх у тютюновому димі, відпрацьованих газах автотранспорту, асфальті, у в'ялених і пересмажених продуктах. Ці речовини проявляють переважно місцеву канцерогенну дію, виділяються з організму різними органами, тому виникають пухлини цих органів – нирок, шкіри, молочних залоз.

Канцерогенні ароматичні аміни та амідні – це переважно азобарвники, для яких характерна наявність двох і більше азогруп, а також речовини із структурою дифенілу чи нафталіну. Ці речовини використовуються для забарвлення тканин, для кольорового друку в поліграфії, кольоровій фотографії, для синтезу лікарських речовин. Канцерогенна дія азо- і аміносполук проявляється при введенні їх у травний канал, під шкіру або при змащуванні шкіри. Пухлини виникають в органах, віддалених від місця введення, найчастіше – в печінці, сечовому міхурі, нирках.

Нітросполуки (нітрозаміни і нітрозамідні) характеризуються тим, що мають алкільний радикал. Вони використовуються як пестициди, як напівпродукти при синтезі барвників, ліків, як розчинники фарб. Вони викликають різноманітні пухлини печінки, сечового міхура, стравоходу, легень, нервової системи у 40 видів тварин. Канцерогенність їх для людини не доведена, але експериментальні дані викликають онкологічну настороженість.

Крім виробничого контакту з нітрозамінами, людина може піддаватися їх впливу через харчові продукти і воду. На даний час доведена можливість ендogenous синтезу деяких нітрозосполук із їх попередників і нітрозуючих агентів – нітритів, нітратів, окислів азоту. У досліджах на тваринах показано канцерогенний ефект комбінації нітриту натрію з деякими пестицидами. Виявлено можливість ендogenous синтезу нітрозосполук у шлунково-кишковому тракті за рахунок надходження з їжею вторинних і третинних амінів, нітритів і нітратів. Нітрозосполуки можуть потрапляти в організм також у готовому вигляді разом з деякими продуктами харчування і тютюновим димом. Нітрити широко використовуються як консерванти харчових продуктів. Під їх впливом може відбуватися спонтанне нітразування вторинних амінів і утворення нітрозосполук з канцерогенною активністю.

За невеликим винятком, всі речовини самі по собі не канцерогенні. Вони набувають цих властивостей після того, як потрапили в організм і піддалися метаболічним перетворенням. Звідси сформувався уявлення про вихідні канцерогенні сполуки як про преканцерогени. В організмі вони перетворюються

в іншу молекулу, яка ближча до кінцевої реактивної форми. Цей проміжний продукт назвали «проксимальним канцерогеном». Він піддається дальшим перетворенням аж до «кінцевого канцерогена», який незворотно взаємодіє з клітинними компонентами. У більшості випадків ці перетворення здійснюються під впливом ферментів, у першу чергу – неспецифічних поліфункціональних монооксидаз.

Головні метаболізуючі системи зосереджені в мікросомах клітин, найбільш сильні – в мікросомах печінки. Лише деякі первинні канцерогени (так звані «канцерогени прямої дії») піддаються деградації без участі ферментативних систем. Це стосується, наприклад, деяких алкілюючих сполук. Всі первинні канцерогени (преканцерогени) метаболізуються в організмі до таких хімічних сполук (кінцевих канцерогенів), які здатні реагувати з макромолекулами клітини (ДНК, РНК, білками). Спільною властивістю їх є те, що вони обов'язково повинні містити реактивний електрофільний (тобто електрондефіцитний) атом, який може атакувати збагачені електронами (нуклеофільні) центри в полінуклеотидах (ДНК, РНК) або білках. Залежно від того, до якого класу хімічних сполук належить канцерогенний агент, шляхи його метаболізму і кінцевий канцерогенний метаболіт будуть, звичайно, різними.

Фізичний канцерогенез

До фізичних канцерогенних факторів належать, перш за все, іонізуючі промені. Перша пухлина, індукована іонізуючими променями, задокументована у 1902 році, через 7 років після їх відкриття. У 1929 р. Мартланд описав розвиток сарком у працівниць однієї з фабрик у Джерсі (США). Під час першої світової війни ці дівчата розфарбовували циферблати годинників для військових приладів фарбою, яка містила радіоактивні речовини – радій і мезоторій. Для зручності вони брали пензлик у рот, щоб стоншити кінчик, при цьому радіоактивні речовини потрапляли в організм і нагромаджувалися в кістках. Через 20-25 років 40 працівниць загинули від остеогенної саркоми. Ще одним трагічним підтвердженням канцерогенної дії іонізуючих променів стали результати атомного бомбардування Хіросіми і Нагасакі у 1945 р. Серед тих, хто вижив,

частота захворювань на пухлини і лейкози перевищувала цей показник серед жителів інших міст Японії. Меншу, але безперечну канцерогенну дію мають ультрафіолетові промені.

Вірусний канцерогенез

Існує багато біологічних факторів, здатних викликати пухлинний ріст. Ми зупинимося лише на онкогенних (пухлинотворчих) вірусах, яких зараз виділено понад 100 із пухлин різних локалізацій у рептилій, земноводних, птахів і ссавців. Першу пухлину (лейкоз у курей) індукували за допомогою клітинного фільтрату Елерман і Банг у 1908 р. Пізніше були отримані інші незаперечні докази вірусного походження деяких пухлин: а) саркома Рауса у курей (1910 рік, Нобелівська премія 1965 року); б) фіброма (1932 р.) і папілома (1934 р.) Шопа у кроликів; в) фактор молока Бітнера (1936 р.); г) бородавки у людини.

Віруси, що викликають пухлини, називаються онкогенними. Вони поділяються на дві групи залежно від молекулярної структури генома – РНК-вмісні і ДНК-вмісні. РНКомні онкогенні віруси входять до групи ретровірусів (або онконавірусів). Їх спільною характеристикою є те, що вони мають геном у вигляді одноланцюгової РНК, а також фермент РНК-залежну ДНК-полімеразу (зворотну транскриптазу, ревертазу). Суть вірусного канцерогенезу зводиться до того, що онкогенні віруси вносять в інфіковану клітину свій геном, до складу якого входить трансформуючий ген – вірусний онкоген. Продукт його діяльності (онкобілок) розпочинає трансформацію клітини і підтримує її в трансформованому вигляді. Ретровіруси – не головна причина людських раків, але вони стали тією модельною системою, на якій були отримані найсучасніші дані про тонкі молекулярні спотворення, що відбуваються при клітинній трансформації. Н. Темін (1964) перший висловив і обґрунтував думку, що для репродукції ретровірусів і трансформації інфікованих ними клітин необхідний синтез провірусної ДНК на матриці РНК. Коротко процес зворотної транскрипції і цикл репродукції ретровірусів може бути описаний у вигляді двох фаз. Перша фаза полягає в синтезі провірусної ДНК (ДНК-форми вірусного генома) шляхом зворотної транскрипції і інтеграція провірусу з ДНК клітини-

господаря. Процес починається в цитоплазмі. Через 1-20 год після зараження клітини на матриці геномної РНК ретровірусу, звільненої від білкової оболонки, за допомогою зворотної транскриптази синтезується повна ДНК-копія вірусного генома. Далі вона подвоюється, набирає кільцеподібної форми, переноситься в ядро і вмонтовується в клітинну ДНК. Друга фаза починається через 18-20 год після зараження клітини. Перетворившись у частину хромосоми клітини, провірус стає досяжним для транскрипції, тобто для синтезу на його матриці вірусспецифічної мРНК, яка стає попередником віріонної геномної РНК після оточення її вірусними білками. Отже, друга фаза – це фаза експресії інтегрованої ДНК і дозрівання нових віріонів. Інтегрований ДНК-провірус має весь набір генів як для репродукції вірусних часточок, так і для трансформації клітини-реципієнта: gag – ген, який кодує синтез внутрішніх білків віріона; pol – ген, який кодує зворотну транскриптазу; env – ген, який кодує поверхневі глікопротеїди вірусних часточок; src – ген, який відповідає за клітинну трансформацію: саме він ініціює перетворення нормальної клітини у пухлинну і називається вірусним онкогеном.

Кількість відомих на сьогодні пухлин у людей, які незаперечно викликаються вірусами, невелика, причому це не ретро-, а ДНК-вмісні герпес-віруси. Ними викликаються: лімфома Беркіта; назофарингеальний рак, рак шийки матки.

Отже, пухлина починається з пошкодження ДНК. Цей механізм обов'язковий для всіх пухлин, незалежно від того, якими канцерогенами вони викликані. Хімічні агенти дають переважно точкові мутації, іонізуюче проміння – переважно хромосомні, а ретровіруси вклинюють у молекулу ДНК клітини додаткові гени, серед яких є й онкогени.

Пошкодження ДНК можна розглядати як молекулярну основу усіх наступних процесів, які перетворюють нормальну клітину в трансформовану. Іншими словами, пошкодження ДНК – це знаменник, до якого зводиться дія усіх канцерогенів.

Концепція онкогена

Отже, що причинами пухлинного росту є фактори хімічного, фізичного і біологічного походження, які дістали назву канцерогенів. Вони характеризуються спільною рисою: здатністю пошкоджувати ДНК. Зараз ми поставимо інше питання: як саме пошкодження ДНК реалізується в пухлину? Відповідь на це питання далеко не проста. На підставі тих знань, які є в нашому розпорядженні, була сформульована наукова теорія, відома під назвою концепції онкогена. Вона об'єднує всі форми канцерогенезу (хімічний, фізичний і вірусний) в єдиний уні версальний механізм. Причин раку дійсно багато, але всі вони, як вода через лійку, повинні пройти через одно критичне русло – ДНК і залишити в ній пошкодження. Це пошкодження тільки тоді приведе до перетворення нормальної клітини у пухлинну (тобто до трансформації), якщо буде локалізуватися не в будь-якій довільній ділянці ДНК, саме в тій ділянці, де розташовані гени, які контролюють ріст і диференціацію клітини. Ці гени були названі клітинними онкогенами, або протоонкогенами. Вони являють собою звичайні компоненти клітинного геному і абсолютно необхідні для життєдіяльності клітини. Без протоонкогенів була б неможливою клітинна проліферація.

Клітинні онкогени простежені від Metazoa до людини. Вони присутні в геномі клітин на всіх щаблях тваринного світу в майже незміненому вигляді, зберігаючи різкий консерватизм структури і функції. Більшість цих генів експресується в ході росту і розвитку. Протоонкогени є генами росту і диференціації клітин. При незначних пошкодженнях нормальна функція їх як стимуляторів росту може зберігатися, але вона перестає підкорятися контролюючим впливам з боку клітини. Нормальний процес росту і дозрівання втрачається і замінюється нескінченним потоком клітинних поділів, при якому клітини не встигають диференціюватися, тобто дозріти до стану, коли вони здатні виконувати властиві їм спеціалізовані фізіологічні функції.

За іншою термінологією, клітинні онкогени називають раковими генами. Їх активність розв'язується або прискорюється канцерогенами, а потім ці

активовані гени підтримують неорганізовану поведінку ракових клітин. У цій схемі ракові гени також розглядаються не як пришельці, а як нормальні, важливі для життєдіяльності клітини гени. Роль канцерогенних агентів зводиться до пошкодження їх самих або генів-репресорів, що контролюють активність генів диференціації. Отже, ракові гени і клітинні онкогени – це одне й те ж. Виходить, що клітина від початку свого утворення несе у собі паростки власної загибелі у формі ракових генів (клітинних онкогенів), які під впливом хімічних, фізичних чи вірусних канцерогенів перетворилися із союзників на противників. Виділяють декілька шляхів активації протоонкогенів в онкогени: а) трансдукція ретровірусами; б) хромосомні транслокації; з) інсерція генетичного матеріалу; г) ампліфікація генів; д) точкові мутації.

Активация клітинних протоонкогенів шляхом трансдукції ретровірусами

Ретровіруси викликають пошкодження клітинної ДНК шляхом внесення у неї трансформуючого вірусного гена, який називається вірусним онкогеном. Було помічено, що специфічні нуклеотидні послідовності вірусних онкогенів не мають нічого спільного з реплікативними генами віруса, зате близькородинні з деякими нуклеотидними послідовностями нормальних клітин. Іншими словами, була виявлена схожість між клітинними онкогенами і вірусними онкогенами. Далі було доведено, що клітинні онкогени є первинними, а ретровірусні – вторинними, тобто що вірусні онкогени походять від клітинних в результаті рідких випадкових актів присвоєння ретровірусами окремих ділянок ДНК клітин, у які віруси проникають і з геномом яких інтегруються. Явище інкорпорації клітинних генів у вірусний геном називають трансдукцією. Отже, вірусні онкогени – клітинного походження. Це – ділянки клітинної ДНК (гени), які колись були захоплені вірусами у власний геном. У нормальних клітинах вони виконували функції регуляторів (стимуляторів) клітинного поділу і підпорядковувалися генам-репресорам, які підтримували їх активність на рівні потреб клітини. Ці гени,

потрапивши у вірусну РНК, зберігають свої властивості стимуляторів клітинного поділу і з цього часу стають вірусними онкогенами.

Доведено, що всі ретровірусні онкогени мають своїх двійників у геномах нормальних клітин. Вважають, що клітинні онкогени асоціювалися з вірусним геномом у недалекому минулому, і цей процес продовжується і сьогодні. Його можна відтворити експериментально. Зараз відомо понад 20 вірусних онкогенів. Усі вони мають клітинних двійників, локалізованих у різних хромосомах. Деякі приклади: src (вірус саркоми Рауса) – 20 хромосома, mos (вірус саркоми Молоні у мишей) – 8 хромосома, tms (вірус саркоми Мак-Доноха у кішок) – 5 хромосома.

Перед дослідниками постало ще одне питання, на яке треба було дати відповідь: чому при повторному потраплянні в клітину вірусний онкоген (нащадок нормального клітинного гена) стає реальним раковим геном? Механізмів такого спотворення зараз відомо декілька:

1. Вірусні онкогени структурно відрізняються від своїх клітинних предків:

а) ретровіруси, як правило, захоплюють клітинний онкоген не повністю, без регуляторних (репресорних) генів, тобто вірусний онкоген зберігає свою здатність стимулювати ріст і диференціацію клітин, але втрачає гени-регулятори і стає не контрольованим, тому, повторно потрапивши в ДНК інфікованої або іншої клітини, викликає не обмежений клітинний поділ;

б) сам клітинний онкоген також зазнає структурних змін при захопленні його ретровірусом: якщо в клітині він складався з екзонів (кодуєчих ділянок) і інтронів (некодуєчих ділянок), то його вірусний нащадок складається лише з екзонів, що затруднює впливи на нього з боку регуляторних генів і з боку епігеномних клітинних регуляторів.

2. Трансдукований ретровірусом клітинний онкоген, позбавлений репресорних генів, піддається у вірусній часточці надмірній експресії і в такому суперекспресованому вигляді повертається в ДНК клітини, в результаті чого починається надмірна продукція кодованого ним онкобілка.

3. ДНК-копія вірусу, яка вбудовується у клітинну ДНК, часто містить відхилення від вірусної РНК, на базі якої утворюється копія. Іншими словами,

виникають генні мутації. Вони пов'язані з тим, що зворотна транскриптаза не точно зчитує інформацію з вірусної РНК. Внаслідок таких своєрідних мутацій ДНК-провірус, інкорпорований у клітинну ДНК, стає недосяжним для регуляторних генних і епігеномних впливів.

Отже, трансдукція – це один із шляхів активації клітинних протоонкогенів, унікальних клітинних генів, які виконують у клітині важливі функції росту і диференціації і одночасно мають потенційні, приховані трансформуючі здатності. Трансдукція позбавляє ці гени їх первинної, позитивної функції і звільнює приховану негативну функцію. Гени росту і проліферації починають функціонувати як гени ракові. Феномен трансдукції – не єдиний шлях активації клітинних протоонкогенів і появи ракових генів.

Активация клітинних онкогенів в результаті хромосомних транслокацій

Вважають, що транслокації являють собою дуже важливий механізм активації клітинних протоонкогенів. Було помічено, що при деяких формах пухлин мають місце хромосомні розриви в тих ділянках, де розташовані клітинні онкогени. При пухлинах у людей спостерігається три головні класи хромосомних аберацій – транслокації, делеції і дуплікації (цілих хромосом, сегментів, генів). Прикладом пухлини, яка виникає в результаті транслокації, може бути лімфома Беркіта. Для неї характерна взаємна транслокація між хромосомами 8 і 14. При цьому активується протоонкоген, який розташований у хромосомі 8 в ключовій позиції, в точці розриву, саме там, де транслокований фрагмент цієї хромосоми з'єднується з хромосомою 14.

Інсерція генетичного матеріалу як механізм активації клітинних онкогенів.

Пухлини можуть виникати не тільки тоді, коли в клітинну ДНК вноситься вірусний онкоген, характерний для гостротрансформуючих ретровірусів. Активация клітинного онкогена можлива й тоді, коли по сусідству з ним в ДНК вбудовується чужорідний (вірусний) генетичний матеріал, який не містить онкогена. Вірусна ДНК, інсерційована по сусідству з клітинним онкогеном,

активує його до ракового рівня експресії. У людей за таким механізмом виникає лімфома Беркіта.

Ампліфікація протоонкогенів як механізм індукції раку

Клітинні онкогени представлені однією копією, але доведено, що кількість копій може збільшуватися в результаті спонтанних аномалій реплікації ДНК. Це явище називають ампліфікацією (примноженням). Збільшення кількості копій онкогенів результується у підвищення їх сумарної експресії, оскільки виникають додаткові матриці для синтезу РНК. Ампліфікація і збільшена експресія протоонкогенів характерні для деяких пухлин людини. Вважають, що за таким механізмом виникає нейробластома і карцинома товстої кишки.

Активація клітинних протоонкогенів шляхом точкових мутацій

Всі охарактеризовані раніше механізми активації протоонкогенів так чи інакше зачіпають ДНК, тобто в кінцевому рахунку мають мутаційну природу. Роль точкових мутацій у канцерогенезі привернула особливу увагу на поч. 80-х років. Точкова мутація – це мутація, яка зачіпає лише один нуклеотид із багатьох тисяч, але вона перетворює доброякісний протоонкоген в активний онкоген. Було показано, що достатньо замінити в онкогені раку сечового міхура людини одну тільки основу – гуанін на іншу – тимін, як неактивний протоонкоген перетворюється в трансформуючий онкоген. Відтоді почалося справжнє полювання за іншими прикладами подібних змін. Хоч не всі спроби виявилися успішними, але вони переконливо довели роль мутацій в активації клітинних онкогенів. Поряд з іншими формами генетичних дефектів і перебудов – трансдукціями, транслокаціями, інсерціями, ампліфікаціями вони являють собою важливий фактор канцерогенезу.

Виникає питання, наскільки вірогідні в природі точкові мутації в таких унікальних генах, як протоонкогени. Більшість наявних даних свідчить про те, що мутація, незалежно від того, яким канцерогеном вона викликана і який її конкретний варіант, залишається головним механізмом перетворення протоонкогенів в онкогени, а значить найважливішим механізмом канцерогенезу.

Сукупність наукових уявлень про вирішальну роль мутацій у виникненні пухлин складають основу мутаційної концепції канцерогенезу.

Проти вирішальної ролі мутацій структурних генів у виникненні пухлин були висунуті серйозні контраргументи. Найвагомішими були результати дослідів з перещепленням ядер. На їх основі сформувалася епігеномна концепція, суть якої зводиться до того, що в основі перетворення нормальної клітини у злоякісну лежать не зміни в структурі генетичного апарату, а порушення реалізації генетичної інформації, стійкі порушення регуляції генної активності. Під впливом фізичних, хімічних чи біологічних канцерогенів ті групи генів, які повинні бути репресованими, розгальмовуються, а ті, що повинні бути активними, блокуються. В результаті цього клітина втрачає властиву їй специфіку, стає нечутливою до регуляторних впливів цілого організму.

Епігеномна концепція зуміла пояснити цілу низку особливостей пухлин: явища ізoferментного спрощення, антигенної реверсії і антигенної дивергенції, продукцію деякими пухлинами гормонів, не властивих гомологічній, здоровій тканині.

Стадійність канцерогенезу

Виникнення і розвиток пухлин – багатостадійний процес. Головних стадій – три: трансформація (ініціація), промоція і прогресія.

Ініціація

Активацією протоонкогена закінчується перша стадія – стадія ініціації. Головна властивість, якої набирає клітина в результаті перетворення протоонкогена в онкоген, – це іморталізація, тобто потенційна здатність її до безмежного поділу, до безсмертя. Проте наявність активного онкогена – це лише потенційна можливість до експресії. Клітина з активним онкогеном може роками перебувати у латентному (дрімотному) стані, нічим себе не проявляючи. Необхідні додаткові впливи на іморталізовану клітину, які вивели б її із латентного стану і дали поштовх до нестримного поділу. Такими провокуючими факторами можуть бути додаткові дози хімічних чи фізичних канцерогенів, ретровірусна суперінфекція, а також різноманітні агенти, які самі по собі

пухлини не викликають, але спроможні вивести іморталізовану клітину з латентного стану. Звідси бере початок уява про надзвичайну багатопричинність пухлинного росту, хоч на-справді абсолютну більшість факторів, яким приписували етіологічну роль, слід віднести до сприяючих умов, що викликають експресію латентних, потенційно ракових клітин. Фактори, що активують передракові клітини, називаються промоторами. Під їх впливом трансформовані клітини переходять у нову стадію розвитку – у стадію промоції, для якої характерна експресія клітинних онкогенів.

Промоція

Покажемо роль промоторів (посилювачів, ексхангерів) на прикладі вірусного канцерогенезу. Виявилося, що для реалізації трансформуючого впливу ретрові-русних онкогенів недостатньо самого вбудовування ДНК-копії РНК-вірусу в ДНК клітини. Необхідно, щоб поруч з онкогеном був про-мотор – ділянка ДНК, на якій могла б розташуватися РНК-полімераза. Такі придатні для посадки ділянки (промотори) є у великих термінальних повторах ДНК-копії РНК-ретровірусу, що утворилася в процесі зворотної транскрипції. Роль великих термінальних повторів (промоторів) можуть виконувати не лише ділянки ДНК проретровірусу, але й транспозони – мобільні генетичні елементи, які здатні переміщатися по геному, вмонтовуватися в певних його ділянках і ставати аеродромами для посадки РНК-полімерази. Вони виявлені Барбарою Мак-Клінток у 50-х роках (Нобелівська премія 1983р.).

Ділянки ДНК, які здатні активувати роботу структурних генів, були названі посилювачами (ексхангерами). З'ясовано, що такі ділянки-посилювачі можуть активувати структурні гени, які знаходяться не тільки в безпосередній близькості від них, але й на відстані багатьох тисяч пар нуклеотидів. Рухомі гени мають у своєму складі послідовності ДНК з властивостями посилювачів. Таким чином, припускається, що формування повної онкогенної програми у клітині зумовлене об'єднанням (сусідством, рекомбінацією) онкогена (потенційного клітинного, внесеного онкогенним вірусом, мутаційного) з нуклеотидною вставкою – певною послідовністю нуклеотидів, які виконують роль промотора, або посилювача..

Якщо факт участі онкогенів у канцерогенезі не викликає сумнівів, то механізм їх дії все ще залишається загадкою. Встановлено, що онкогени кодують онкобілки, більшість із яких має тирозинспецифічну протеїнкіназну активність. Далі виявилось, що онкобілки пухлинних клітин, які викликають безконтрольний ріст, схожі з відомими ростовими факторами, які стимулюють контрольований ріст.

Прогресія

Це – остання фаза розвитку пухлини. Під цим терміном розуміють стійкі, незворотні якісні зміни пухлини в бік малігнізації. Наприклад, гормонозалежна пухлина стала гормонне-залежною, пухлина, що реагувала на медикаментозні впливи, перестала на них реагувати. Прогресія – останній і найтриваліший етап розвитку пухлини, який триває аж до смерті організму.

ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Вуглеводи – легко засвоюваний енергетичний матеріал. Метаболізм їх добре вивчений. Найважливішим показником, який характеризує стан вуглеводного обміну, є рівень цукру в крові. У здорових людей він складає 4,4-6,6 ммоль/л. Ця величина формується як результат складної взаємодії багатьох екзогенних і ендогенних впливів. По-перше, вона відбиває баланс між сумарним об'ємом вуглеводів, які надходять ззовні і утворюються ендогенно, і об'ємом глюкози, яка утилізується клітинами. По-друге, рівень цукру в крові відображає ефект одночасного регуляторного впливу на вуглеводний обмін з боку нервової системи і ендокринних залоз – передньої долі гіпофіза (соматотропний, тиреотропний і адренкортикотропний гормони), кори наднирників (кортизон), мозкового шару наднирників (адреналін), α -, β - і δ -клітин острівців підшлункової залози (глюкагон, інсулін, соматостатин), щитовидної залози (тироксин і трийодтиронін). Серед усіх перелічених гормонів тільки інсулін знижує вміст глюкози в крові, решта – підвищують. По-третє, концентрація цукру в крові характеризує вуглеводний обмін не тільки здорової людини, але зберігає за собою функцію визначального показника також в умовах патології. Хвороби, що перебігають з переважним ураженням вуглеводного обміну, можуть супроводжуватися як підвищенням концентрації цукру в крові (гіперглікемія), так і зниженням її (гіпоглікемія). Наприклад, гіперглікемія характерна для цукрового діабету, гіпоглікемія – для глікогенозу.

Цукровий діабет – це гетерогенна група захворювань, що виникають на ґрунті абсолютної чи відносної інсулінової недостатності і об'єднуються наявністю спільного симптому – гіперглікемії.

Цукровий діабет уражує населення всіх соціальних груп і майже всіх країн світу. Проблеми, пов'язані з діабетом, як для окремої особи, так і для суспільства, набули величезних масштабів. Це захворювання залишиться проблемою і на початку третього тисячоліття. Цукровий діабет називають неінфекційною епідемією XXI сторіччя.

Найголовніші клінічні класи цукрового діабету:

1. Інсулінозалежний цукровий діабет – ІЗЦД.
2. Інсулінонезалежний цукровий діабет – ІНЦД:
 - а) в осіб з ожирінням;
 - б) в осіб без ожиріння.
3. Інші типи діабету, пов'язані з:
 - а) захворюваннями підшлункової залози;
 - б) хворобами гормональної етіології;
 - в) вживанням лікувальних засобів і хімічних сполук;
 - г) змінами інсуліну і його рецепторів;
 - д) деякими генетичними синдромами.

В основу поділу цукрового діабету на інсулінозалежний і інсулінонезалежний покладений клінічний факт – залежить життя хворого від прийому інсуліну чи не залежить. Цими двома типами діабету уражений головний контингент пацієнтів. ІЗЦД – це переважно хвороба білої раси і найчастіше вона зустрічається у високо розвинутих країнах – Фінляндії, Італії, Швеції, Канаді, Данії, Норвегії, США, Англії. Хворих на ІНЦД значно більше – на їх долю припадає 90-95 % усіх діабетиків. Хворіє переважно корінне населення США (індійці), Фіджі, Південної Африки, Індії, Полінезії.

Інсулінозалежний цукровий діабет

ІЗЦД виникає внаслідок абсолютної інсулінової недостатності, характеризується інсулінопенією і схильністю до кетоацидозу. Ця форма діабету найчастіше трапляється у дітей і молодих людей (до 30 років). Для підтримання життя хворого необхідний інсулін, при його відсутності швидко розвивається кетоацидозна кома.

ІЗЦД має генетичну основу. Схильність до розвитку цього типу діабету зумовлена генами, які належать до головного комплексу гістосумісності (HLA).

Гени системи HLA розташовані на невеликому протязі короткого плеча 6-ої хромосоми. Тут ідентифіковано кілька локусів гістосумісності – А, С, В і ділянка D, яка включає три локуси – DP, DQ і DR. Для кожного з цих локусів

відомо багато алелів. Антигени HLA-системи належать до так званих сильних антигенів. Вони локалізовані на поверхні клітин, причому антигени локусів А, С і В виявляються на поверхні всіх клітин з ядрами (тобто за винятком еритроцитів), а антигени локусів D розташовані лише на поверхні антитілоутворюючих клітин (В-лімфоцитів), а також макрофагів.

Гени HLA-системи тісно зчеплені з генами імунної відповіді і спільно регулюють її інтенсивність. Вважають, що ген J α , який специфічно контролює імунну відповідь, розташований поруч з генами HLA. Таким чином, гени HLA і гени імунної відповіді складають цільну систему, яка регулює контакт клітини з навколишнім середовищем. Крім того, гени системи HLA зчеплені з генами, що кодують синтез білків С2 і С4 системи комплементу, а також синтез пропердину. Вони локалізовані між локусами В і D.

Висока ймовірність виникнення ІЗЦД пов'язується з ділянкою HLA-D головного комплексу гістосумісності. Зокрема, виявлений чіткий зв'язок між розвитком ІЗЦД і локусом DR, точніше – з деякими його алелями: DR4 – у всіх етнічних груп, DR3 – у представників європеїдної раси і деяких груп негритянського населення. У японців алель DR3 може бути замінений іншими алелями DR. Найвищий ризик захворіти на ІЗЦД властивий людям, у яких присутні обидва алелі – HLA-DR3 і HLA-DR4, тобто індивідам, гетерозиготним за цими алелями (HLA-DR3/4). Приблизно 95 % осіб європеїдної раси, хворих на ІЗЦД, носять гени HLA-DR3 або HLA-DR4.

Схильність до ІЗЦД асоціюється також з локусом HLA-DQ, причому такий зв'язок спостерігається в усіх етнічних групах. Конкретніше, на ІЗЦД хворіють особи з алелями DQ2 і DQ8. Є діабетогенні гени і серед генів локусу В.

Слід зауважити, що жоден конкретний алель HLA або їх комбінація не можуть вважатися абсолютним генетичним маркером ІЗЦД. Хвороба розвивається лише у частини осіб з генетичною схильністю. Наприклад, алелі DR3 і DR4 визначаються у 50-60 % здорових осіб європеїдної раси, а діабет розвивається тільки у 0,25-0,35 % із них. Спадкування ІЗЦД обумовлене, скоріше всього, не одним геном, а групою споріднених генів, тому зараз ведеться

інтенсивний пошук діабетогенних генів не тільки в 6-й, але й в інших хромосомах.

В чому суть генетичного дефекту у людей, які носять уже згадувані антигени DR3, DR4, DQ2, DQ8? Чому цим особам загрожує перспектива захворіти на ІЗЦД? Точної відповіді на ці запитання поки що не знайдено. Вважають, що перелічені антигени поодиночі або в комбінаціях формують низьку опірність β -клітин підшлункової залози до зовнішніх впливів і високу готовність їх до деструкції при одночасній, також генетично детермінованій, обмеженій здатності їх до регенерації. Оскільки компоненти HLA-системи передаються з покоління в покоління, то й висока схильність β -клітин до деструкції також передається з покоління в покоління. Проте, загальна кількість β -клітин при народженні однакова і в тих, хто має генетичні маркери із HLA-системи і в кого можна прогнозувати появу ІЗЦД, і в тих, хто позбавлений діабетогенних генів.

Типовим ураженням панкреатичних острівців на момент діагностики захворювання є інфільтрація їх лімфоцитами і селективне руйнування β -клітин. До того часу, коли розвивається повна клінічна картина захворювання, руйнується уже 85-90 % β -клітин. Відповідно зменшується вміст інсуліну в крові. Якщо в цей час хворим провести інсулінотерапію, то у більшості з них настає явне поліпшення функції β -клітин і навіть зростає їх кількість. Це – так званий медовий місяць діабетика. Триває він недовго. Через 6-9 місяців від часу постановки діагнозу функція β -клітин знову знижується, і хворий назавжди потрапляє в залежність від екзогенного інсуліну. Без нього він жити не може, тому й діабет дістав назву інсулінозалежного.

У таких хворих маса підшлункової залози менша, ніж у здорових осіб. Кількість і об'єм острівців Лангерганса, а також кількість інсуліну, яку вдається екстрагувати з них, також менші, порівняно з нормою. Такі острівці складаються не з β -клітин, які в нормі представляють головну клітинну популяцію (75-80 %), а з α -клітин (коло 70 % замість 20-25 %) і δ -клітин (коло 30 %). Загальна

кількість β -клітин не перевищує 10 % від загальної кількості, характерної для здорових людей.

Отже, можна узагальнити, що ІЗЦД – це результат зрушення рівноваги між деструкцією β -клітин і їх регенерацією в бік переважання деструкції, причому пошкодження обидвох процесів зумовлене генетично.

Залежно від механізму ураження β -клітин при ІЗЦД виділяють два типи його – аутоімунний і вірус індукований.

Аутоімунний ІЗЦД асоціюється з геном HLA-DR3. Він часто поєднується з іншими аутоімунними ендокринопатіями, наприклад, з хворобами щитовидної залози (аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб), наднирників (Адисонова хвороба). Розвивається в будь-якому віці, частіше – у жінок.

Аутоімунний ІЗЦД характеризується тим, що у крові хворих знаходять аутоантитіла проти ендокринної частини підшлункової залози, тобто до антигенів різних компонентів острівців Лангерганса. Ідентифіковані такі види антитіл:

1. Аутоантитіла до цитоплазми острівцевих клітин, які реагують з усіма типами ендокринних клітин в панкреатичних острівцях (α , β , δ). Їх можна виявити у 60-85 % хворих з ІЗЦД, в той час коли у здорових осіб вони виявляються лише в 1 % випадків. Вони можуть бути присутні в організмі ще в переддіабетичній фазі, задовго (за 10 років) до клінічної маніфестації хвороби, тобто до появи гіперглікемії. Але вважати їх специфічними маркерами ІЗЦД поки що також нема підстав. Лише в тому випадку, коли в конкретної особи знайдені алелі HLA-DR, зв'язані з розвитком діабету, і коли в неї ослаблена реакція секреції інсуліну на внутрішньовенне введення глюкози, лише тоді поява антицитоплазматичних аутоантитіл може сигналізувати про деструкцію β -клітин і загрозу діабету.

2. Аутоантитіла до поверхні острівцевих клітин, які реагують головним чином з β -клітинами.

3. Комплементзалежні цитотоксичні аутоантитіла.

Механізми руйнування β -клітин аутоантитілами не з'ясовані. Одні з них антигеноспецифічні і опосередковані Т-лімфоцитами (продукція лімфокінів, Т-кілерний ефект), інші зводяться до неспецифічних запальних реакцій, таких як продукція макрофагами цитокінів. Останні ініціюють утворення вільних радикалів кисню і окису азоту, які грубо пошкоджують β -клітини.

Вірусіндукований ІЗЦД відрізняється від аутоімунної форми тим, що для нього не характерні аутоантитіла проти острівців підшлункової залози. Якщо вони й з'являються у крові, то швидко (протягом року) зникають і не відіграють істотної ролі в патогенезі хвороби. Розвиткові цього діабету часто передують вірусні інфекції – епідемічний паротит, краснуха, кір, вірусний гепатит, хвороби, викликані вірусом Коксаки В4. Правда, проникнення в β -клітини *in vitro* доведене тільки для вірусу епідемічного паротиту.

Роль β -тропної вірусної інфекції полягає в тому, що ці віруси первинно пошкоджують β -клітини, але тільки в тих осіб, які генетично схильні до такого пошкодження. Цю схильність обумовлює наявність гена DR4. Без генетичної схильності β -клітини не можуть бути пошкоджені вірусами до такої міри, щоб виник діабет.

Патогенна дія вірусів в цілому не специфічна. Вона зводиться до розвитку запального процесу в острівцях Лангерганса (інсуліту). Спочатку розвивається лімфоїдна інфільтрація уражених острівців, а потім їх деструкція. Проте, не можна повністю відкидати можливість підключення специфічних механізмів руйнування β -клітин. Віруси здатні спотворити антигенні властивості мембран пошкоджених β -клітин і викликати на них атаку аутоімунних механізмів.

Слід рахуватися ще з однією можливістю. Мембрана β -клітин, як виявилося, легко пошкоджується багатьма хімічними сполуками, навіть у незначних концентраціях. Речовини, що проявляють пряму цитотоксичність по відношенню до β -клітин (наприклад, алоксан, стрептозотоцин), створюють сприятливий фон, на якому полегшується безпосередня мембранопошкоджуюча дія вірусів, а також вмикання ними аутоімунних механізмів.

Вірус індукований ІЗЦД виникає у молодому віці (до 30 років) і однаково поширений як серед чоловіків, так і серед жінок.

Отже, ІЗЦД – це такий тип діабету, який виникає в результаті первинної деструкції β -клітин підшлункової залози, тобто це виключно панкреатичний діабет. Деструкція може бути викликана або аутоімунними механізмами, або вірусною інфекцією, але обов'язково за умови генетичної схильності β -клітин до деструкції. Для хворих з ІЗЦД характерна інсулінопенія і життєва необхідна потреба в екзогенному інсуліні. Через це даний тип діабету назвали інсулінозалежним. Експериментальна модель його вперше була створена Мерінгом і Мінковським у 1889 році на собаках.

Інсулінонезалежний цукровий діабет

Другий тип діабету – ІНЦД – принципово відрізняється від першого типу тим, що хворі, як правило, обходяться без екзогенного інсуліну. Обмінні порушення при цьому діабеті мінімальні. Для їх компенсації достатньо дієтотерапії і пероральних препаратів, які знижують рівень цукру у крові. Хіба що за стресових умов (травма, операція, гостра інфекція) хворим доводиться призначати інсулін. Хвороба роками може перебігати взагалі безсимптомно (без гіперглікемії) і вперше проявитися або бути виявлена випадково у віці за 40 років.

Етіологія і патогенез ІНЦД з'ясовані не до кінця, але виділені принаймні три групи факторів, які відіграють роль у формуванні цього типу діабету, – генетичні фактори, порушення функції β -клітин і інсулінорезистентність:

Генетичні фактори, які визначають схильність до захворювання. Генетична схильність до ІНЦД простежена дуже чітко. На це вказує широке розповсюдження його в окремих сім'ях і 100-процентна конкордантність однойцевих близнят. Проте специфічного генетичного маркера для нього не знайдено. Відомо тільки, що схильність до ІНЦД не зчеплена з головним комплексом гістосумісності.

Більшість діабетологів сходиться на тому, що розвиток ІНЦД зумовлений не одним, а багатьма генами. Тому цей тип діабету розглядають як

поліетіологічне захворювання. Зараз виділяють два генетичних підвиди ІНЦД. Один із них зв'язаний з мутацією мітохондріальної ДНК. Він виникає переважно у молодих осіб, характеризується глухотою, швидким розвитком і відсутністю ожиріння. Для іншого підвиду ІНЦД з'ясовано, що він спадкується за аутосомно-домінантним типом.

В деяких сім'ях знайдені аномалії генів аденозиндезамінази (хромосома 20) і глюкокінази (хромосома 7), які можна розглядати як маркери цього підвиду діабету, але частота таких знахідок в загальній масі хворих мізерна.

Порушення функції β -клітин підшлункової залози. Доведено, що кількість β -клітин у хворих на ІНЦД зменшена з невідомих причин, до того ж реакція їх на навантаження глюкозою не проявляється адекватним зростанням секреції інсуліну. Деякі спеціалісти-діабетологи ув'язують ці порушення з амілоїдозом острівців Лангерганса. Амілін продукується секреторними гранулами β -клітин разом з інсуліном. При ІНЦД гіперінсулінемія супроводжується нагромадженням аміліну, який індукує апоптоз β -клітин, тобто генетично запрограмовану загибель їх. Саме апоптоз, викликаний амілоїдозом, веде до розвитку інсулінозалежності по мірі прогресування ІНЦД.

У деяких хворих з ІНЦД причиною хвороби виявився синтез аномальної, біологічно менш активної молекули інсуліну в результаті мутації гена інсуліну, локалізованого в 11-й хромосомі (мутантний інсулін).

Інсулінорезистентність. Вона виникає або на генетичній основі, або в результаті зовнішніх впливів, які вважаються факторами ризику ІНЦД.

Відомо, що біологічна дія інсуліну опосередкована через рецептори, локалізовані на мембранах клітин-мішеней (міоцитів, ліпоцитів). За хімічною структурою інсулінорецептори відносять до глікопротеїдів. Рецептор складається з двох субодиниць – α і β . Остання являє собою тирозинкіназу. Субодиниця α необхідна для зв'язування інсуліну, субодиниця β закріплює рецепторний комплекс у мембрані. Зв'язування інсуліну з субодиницею α стимулює фосфорилування субодиниці β , а фосфорилування

субодиниці β обмежує зв'язування субодиниці α з інсуліном. У такий спосіб саморегулюється взаємодія інсулін-рецептор.

Інсулінорецепторна взаємодія викликає зміни фізичного стану мембрани і активує багато транспортних систем, зокрема збільшується транспорт глюкози через мембрану у клітину. Трансмембранний рух глюкози забезпечують трансмітерні білки (переносники глюкози). При дії інсуліну ці переносники переміщуються із цитоплазми в мембрану. Стається це моментально. Отже, переносники розташовуються під самою плазматичною мембраною, можливо, в контакті з нею, і лише чекають сигналу для переміщення в мембрану. Коли рівень інсуліну у крові знижується, переносники повертаються назад з мембрани у цитоплазматичний простір.

Після взаємодії інсуліну з рецептором на мембрані утворюється інсулінорецепторний комплекс, який швидко інтерналізується клітиною, тобто поглинається шляхом ендоцитозу. Інсулінорецепторосома підходить до лізосомного апарату клітини і піддається деградації. Інсулін розпадається, а рецептор повторно вмонтовується у мембрану.

Густота інсулінових рецепторів на мембрані і їх спорідненість до інсуліну не постійні. Вони залежать від рівня інсуліну у крові. Гіперінсулінемія зменшує кількість рецепторів і їх спорідненість до інсуліну, гіпоінсулінемія дає протилежний результат.

Викладені вище міркування важливі для розуміння ситуації, що складається при наявності факторів ризику ІНЦД, які провокують інсуліно-резистентність. Серед цих факторів на першому місці стоїть переїдання. Воно може викликати інсулінорезистентність шляхом вмикання декількох незалежних або поєднаних механізмів:

- а) зменшення кількості інсулінових рецепторів на клітинах-мішенях;
- б) зниження транспорту глюкози через мембрану;
- в) утруднення внутрішньоклітинного метаболізму глюкози.

Хронічна резистентність рецепторів тягне за собою хронічну гіперфункцію β -клітин і гіперпродукцію інсуліну, який в свою чергу підвищує

резистентність рецепторів. Якщо не вжити лікувальних заходів і не розірвати порочного кола, то β -клітини осіб, генетично схильних до діабету, можуть виявитися неспроможними витримати довготривале навантаження, і врешті-решт виникне діабет.

Було би спрощенням уявляти, що специфічну діабетогенну дію має якийсь конкретний харчовий компонент. Мова йде лише про особливості дієти і харчового раціону. Потенційно діабетогенною можна вважати дієту, яка містить надмір калорійних продуктів, збагачена численними жирами, очищеними і простими цукрами і водночас бідна на складні вуглеводи – так звані харчові волокна.

Інгібіторний вплив ожиріння на інсулінові рецептори особливо чітко проявляється в умовах низької фізичної активності. Чим нижча фізична активність, тим вищий ризик діабету у схильних до нього людей. Показано, що регулярні фізичні вправи підвищують чутливість до інсуліну і поліпшують толерантність до глюкози. Цей ефект посилюється завдяки схудненню, яке супроводжує високу фізичну активність.

Гіперінсулінемія і інсулінорезистентність часто поєднуються з артеріальною гіпертензією, збільшенням ліпопротеїдів низької густини, гіперурикемією, мікроальбумінурією, але патогенетична роль цих станів у розвитку ІНЦД не доведена.

Інші типи цукрового діабету

Це різнорідна група захворювань, причинами яких можуть бути:

а) хвороби підшлункової залози – вроджена відсутність острівців Лангерганса, травми та інфекції новонароджених, пухлини, кістозний фіброз підшлункової залози;

б) хвороби гормональної природи – феохромоцитома, глюкагонома, хвороба Іценка-Кушинга, акромегалія, дифузний токсичний зоб;

в) лікувальні засоби і хімічні агенти – глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, оральні контрацептиви, діуретики, анальгетики і багато інших;

г) зміни інсуліну і його рецепторів – генетичний дефект інсулінових рецепторів в результаті мутації гена в 19-й хромосомі, поява антитіл до рецепторів інсуліну (поліморфізм 2-ї і 14-ї хромосом);

д) спадкові синдроми – Дауна, Тернера, Кляйнфельтера.

Патогенез найважливіших симптомів

До найважливіших проявів діабету належать гіперглікемія, глюкозурія, поліурія, спрага і втрата маси. Патогенез їх відомий.

Гіперглікемія. Підвищення концентрації цукру в крові понад 6,6 ммоль/л зв'язане, перш за все, із зниженням утилізації глюкози периферичними тканинами, зокрема м'язовою і жировою. Це можна встановити за допомогою глюкозо-толераантного тесту. Незалежно від типу цукрового діабету, зниження утилізації глюкози має мембраногенну природу. І в випадку інсулінопенії (ІЗЦД), і в випадку інсулінорезистентності (ІНЦД) страждає інсулінорецепторна взаємодія. Через це в мембрану клітин-мішеней не вбудовуються білки-трансміттери глюкози, і її проникнення в клітину обмежується. Зменшується використання глюкози на енергетичні потреби (у міоцитах) і сповільнюється ліпогенез – відкладання глюкози про запас у формі жирів (у жирових клітинах). Безперечно значення має також низька активність гексокіназної реакції в гепатоцитах, куди глюкоза вільно проникає. Наслідком цього буде дефіцит глюкозо-6-фосфату – першого метаболіту обміну глюкози, а значить блокада усіх шляхів її подальшої метаболізації – глікогенезу, пентозофосфатного циклу і гліколізу.

З другого боку, при діабеті стимулюються усі механізми, завдяки яким із тканин у кров викидається додаткова кількість глюкози. Перш за все, слід назвати активацію глікогенолізу у печінці і м'язах завдяки зростанню активності фосфорилази. Певний внесок у гіперглікемію робить глюконеогенез, дуже характерний для діабету. При малому доступі інсуліну і переважанні його антагоністів із тканин (насамперед м'язової) у печінку починають надходити субстрати глюконеогенезу (перш за все, аланін). За допомогою відповідної трансамінази аланін перетворюється в піруват, який потрапляє в мітохондрії

гепатоцита. Далі через ацетил-КоА, тріозофосфат і глюкозо-6-фосфат він перетворюється на глюкозу, яка викидається у кров.

Отже, в умовах діабету перекриваються всі головні канали використання глюкози – проникнення її через клітинні мембрани, глікогенез, ліпогенез. Одночасно активуються реакції ендogenous утворення вільної глюкози – глікогеноліз, ліполіз і глюконеогенез. Глюкоза нагромаджується у крові. Замість нормальних 4,4-6,6 ммоль/л рівень її може зрости у 10 разів.

Глюкозурія. У здорової людини глюкоза в сечі практично відсутня. За добу її виділяється не більше 1 г. При цукровому діабеті кількість екскреторної глюкози зростає багатократно. Пояснюється це тим, що глюкоза – високопорогова речовина, тобто швидкість її реабсорбції проксимальними канальцями нирок має верхню межу, яку називають тубулярним максимумом (350 мг/хв). Епітелій канальців може повністю реабсорбувати глюкозу з первинної сечі лише в тому випадку, якщо концентрація її у первинній сечі, а значить і в крові не перевищує 9 ммоль/л. Ця величина, яка також характеризує реабсорбційні можливості канальцевого епітелію, називається нирковим порогом. Якщо концентрація глюкози в крові перевищує нирковий поріг (9 ммоль/л), деяка кількість її екскретується з сечею.

Поліурія. Пояснити це явище не важко. Глюкоза – осмотично активна речовина. Зростання концентрації її у первинній сечі підвищує осмотичний тиск первинної сечі, і вода виділяється назовні разом з осмотично активною глюкозою (осмотичний діурез). За добу хворий виділяє 3-4 л сечі, іноді – до 10 л.

Спрага. Це – наслідок дегідратації, а також нагромадження у крові глюкози, сечовини і натрію.

Схуднення. Втрата маси тіла при ІЗЦД спричинена втратою глюкози через нирки, а також розпадом білків і жирів у процесі глюконеогенезу.

Ускладнення цукрового діабету

Найчастішими ускладненнями діабету виступають кетоацидоз, діабетичні ангіопатії і діабетичні нейропатії.

Кетоацидоз. Центр продукції кетонових тіл – печінка. Жирні кислоти, які потрапили в печінку через ворітну вену, проникають у гепатоцити і там активуються до відповідних ацил-КоА-похідних за допомогою тіокіназ, локалізованих у мікосоммах і на зовнішній мембрані мітохондрій. Під впливом ферменту карнітінацилтрансфери I вони проникають всередину мітохондрій у вигляді ацилкарнітіну, назад перетворюються в ацил-КоА-похідні і розщеплюються до ацетил-КоА.

Цей метаболіт використовується у трьох напрямках – в циклі Кребса (в мітохондріях), на утворення кетонових тіл – ацетону, ацетооцтової і β -гідроксимасляної кислот (також у мітохондріях) і на ресинтез жирних кислот (у цитозолі). Печінка виробляє кетоніві тіла на експорт. Вони викидаються в кров і використовуються периферичними тканинами як енергетичний ресурс. Сам гепатоцит не може використати кетоніві тіла на енергетичні потреби, тому що в ньому відсутній фермент 3-оксіацилтрансфераза, яка здійснює зворотне перетворення кетонових тіл в ацетоацетил-КоА.

У здорових людей головним регуляторним механізмом, який контролює потужну здатність печінки до синтезу кетонових тіл, є обмеження доступу жирних кислот у мітохондрії гепатоцитів. Як тільки рівень кетонових тіл у крові починає перевищувати верхню допустиму межу ($\approx 0,1$ ммоль/л), починають стимулюватися специфічні рецептори на β -клітинах острівців Лангерганса. Збільшується вихід інсуліну у кров, який активує ресинтез жирних кислот в цитозолі гепатоцита на етапі перетворення ацетил-КоА в малоніл-КоА. Надмір малоніл-КоА гальмує входження жирних кислот у мітохондрії, і синтез кетонових тіл сповільнюється.

При цукровому діабеті порушуються обидва механізми регуляції синтезу кетонових тіл – і на рівні β -клітин, і на рівні гепатоцитів. Стимуляція кетоновими тілами рецепторів β -клітин не приводить до збільшеного виходу інсуліну. В умовах інсулінопенії у мітохондрії гепатоцитів продовжують невпинно надходити жирні кислоти в необмеженій кількості. Печінка змушена продукувати кетоніві тіла у таких кількостях, які значно перевищують можливості

позапечінкових тканин їх утилізувати. В результаті концентрація кетонових тіл у крові досягає 20 ммоль/л і викликає загрозливий для життя метаболічний ацидоз. Він може закінчитися кетоацидотичною комою.

Значно рідше при діабеті зустрічається лактатацидоз, коли концентрація молочної кислоти у крові перевищує 2 ммоль/л (при нормі 0,4-1,4 ммоль/л). Буває у хворих, лікування яких проводилось бігуанідами, при гіпоксії, сепсисі, шокові.

Діабетичні ангіопатії. Для цукрового діабету характерне системне ураження кровоносних судин всіх калібрів. Ця генералізована судинна патологія дістала збірну назву “діабетичні ангіопатії”. Виділяють окремо діабетичні ураження крупних і середніх судин (макроангіопатія) і ураження дрібних судин (мікроангіопатія).

Діабетичні макроангіопатії являють собою атеросклероз судин мозку, серця, нирок, ніг. Морфологічні зміни в судинах нічим не відрізняються від атеросклеротичних змін в осіб без цукрового діабету.

Макроангіопатії частіше зустрічаються при ІНЦД. Нерідко атеросклеротичні ураження крупних судин виникають задовго до встановлення діагнозу цукрового діабету. Цьому сприяють фактори ризику – базальна гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, а також деякі внутрішньосудинні зміни – підвищення в’язкості крові, висока осмолярність плазми, схильність тромбоцитів і еритроцитів до агрегації, сповільнення кровотоку.

Атеросклероз як ускладнення цукрового діабету має дві характерні особливості – ранній розвиток і поширеність на всі судини. У хворих на діабет атеросклероз розвивається на 10-15 років раніше, ніж у хворих без діабету. Діабет прискорює розвиток атеросклерозу кількома шляхами:

1. В умовах інсулінової недостатності збільшується продукція гормону росту, внаслідок чого стимулюється проліферація гладеньком’язових клітин – ключовий етап атерогенезу.

2. Пошкодження ендотелію і підвищений синтез тромбоксану A_2 сприяють адгезії і агрегації тромбоцитів і виділенню мітогену (тромбоцитарного фактора росту), який також стимулює проліферацію гладеньком'язових волокон.

3. При діабеті порушується співвідношення між ліпопротеїдами крові, а саме – зростає вміст атерогенних ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) і зменшується вміст антиатерогенних ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ). Дисліпопротеїдемія вважається головною патогенетичною ланкою атеросклерозу при цукровому діабеті.

Атеросклероз у хворих на діабет захоплює практично всі великі і середні судини. За клінічною значимістю перше місце посідають ураження коронарних судин, наслідком яких є ішемічна хвороба серця. Вона зустрічається частіше, ніж в осіб без діабету, настає в більш ранньому віці і протікає важче. Нерідко поєднується з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок, очей, нижніх кінцівок.

Атеросклероз нижніх кінцівок – найчастіший прояв діабетичної макроангіопатії. До ранніх симптомів її належить переміжна кульгавість, тобто біль в гомілці під час ходьби. Якщо облітерація судин прогресує, біль стає постійним. З'являються трофічні розлади, які можуть завершитися гангреною.

Атеросклеротичні зміни судин головного мозку з'являються у хворих на діабет раніше, ніж в осіб без діабету, і дають важку клінічну картину.

Діабетичні мікроангіопатії розвиваються в дрібних судинах – артеріолах, капілярах, венулах. Вони відзначаються специфічною патоморфологічною картиною, яка включає потовщення базальної мембрани, розмноження ендотелію і відкладання в стінці судин глікопротеїдів. Із стінки судин зникають перицити – клітини, які регулюють тонус судинної стінки і товщину базальної мембрани.

Провідну роль у патогенезі мікроангіопатій надають хронічній гіперглікемії. В цих умовах глюкоза проникає в стінку судин і з'єднується з білками базальної мембрани, утворюючи глікопротеїди. Одночасно відбувається активація сорбітолового шляху обміну глюкози з надмірним утворенням цього

спирту. Нагромадження глікопротеїдів і сорбітолу в стінках судин веде до їх набряку, порушення проникливості і гіпоксії тканин.

Мікроангіопатії клінічно проявляються у вигляді діабетичної ретинопатії і діабетичної нефропатії.

Ретинопатією називають ураження судин сітківки ока. Морфологічно вона проявляється характерними змінами в сітківці – артеріосклерозом, розширенням і деформацією вен, аневризматичним розширенням капілярів. Ці зміни завершуються крововиливами в очне дно, новоутворенням капілярів з проростанням їх у скловидне тіло, проліферацією сполучної тканини.

Діабетична нефропатія – специфічне ураження ниркових клубочків, яке закінчується гломерулосклерозом і хронічною нирковою недостатністю. Клінічні симптоми – протеїнурія, гіпопротеїнемія, гіперліпідемія, гіперазотемія, набряки, артеріальна гіпертензія. Через 3-4 роки після появи гіперазотемії ниркова недостатність переходить у свою термінальну стадію – уремію. Вона стає причиною смерті 50 % хворих на цукровий діабет.

Діабетичні нейропатії. Дуже частим ускладненням цукрового діабету є ураження периферичних нервів – чутливих, рухових, вегетативних. Основою цих порушень вважається демієлінізація нервових волокон, пригнічення синтезу внутрішньонейронних білків, сповільнення аксоплазматичного току, пригнічення активності фактору росту нервів. Це ускладнення найчастіше проявляється у формі дистальної симетричної сенсомоторної поліневропатії, яка захоплює насамперед обидві нижні кінцівки, але в половині випадків – і обидві верхні. Супроводжується болями, втратою чутливості, парестезіями, судомами м'язів гомілок і стоп. У деяких хворих розвиваються трофічні розлади шкіри, волосся, нігтів, іноді утворюються виразки з наступним некрозом і втратою кінцівки.

При діабетичному ураженні вегетативних нервів (автономній нейропатії) настають патологічні зміни в діяльності серцево-судинної, травної, сечостатевої та інших систем.

ГАЛАКТОЗЕМІЯ

Це спадкова хвороба. В основі її лежить блокада обміну галактози. В організмі накопичуються проміжні метаболіти. Розрізняють дві головні форми галактоземії – на ґрунті недостатності трансферази і на основі недостатності галактокінази.

Дефіцит глюкозо-1-фосфатуридилтрансферази. Даний фермент перетворює галактозо-1-фосфат у глюкозо-1-фосфат. При його недостатності галактозо-1-фосфат і цукровий спирт галактози (галактит) накопичуються в тканинах – кришталику, печінці, мозку, нирках. Грудне і коров'яче молоко містять лактозу. Тому симптоми хвороби з'являються з перших днів життя дитини. Виникають діарея, блювота, дегідратація. Печінка збільшується (спленомегалія). Гепатоцити втрачають здатність кон'югувати білірубін. Діти стають жовтяничними. Ураження нирок проявляється протеїнурією, аміноурією і ацидозом. Для галактоземії дуже характерні катаракти. Їх виникнення зв'язане з нагромадженням осмотично активного галактиту в склоподібних тілах очей. Галактит засмоктує воду, а вода розриває тканини. Небезпечні наслідки виникають з боку мозку. Це, насамперед, затримка розумового розвитку. Можливий смертельний кінець. Метод лікування – безгалактозна дієта.

Дефіцит галактокінази. При цьому варіанті хвороби заблокований процес фосфорилування галактози, тобто перетворення її в галактозо-1-фосфат. Хвороба проявляється катарактами. Інші симптоми відсутні або згладжені. Лікування – безгалактозна дієта.

ГЛІКОГЕНОЗИ

Прості вуглеводи депонуються в організмі у вигляді полісахаридів. У м'язах і печінці накопичується глікоген. Він складає 4 % свіжої маси печінки і 2 % маси м'язів. Глікоген м'язів використовується як готове джерело енергії. Печінка безперебійно постачає глюкозою головний мозок і еритроцити.

Синтез і розщеплення глікогену – точно відрегульовані і скоординовані процеси. При негайній потребі в глюкозі α -клітини підшлункової залози секретують глюкагон. Він активує аденілатциклазу печінкових клітин.

Аденілатциклаза стимулює утворення цАМФ. Під впливом цАМФ відбувається активація протеїнкінази, а цей фермент підвищує активність глікогенфосфорилази і пригнічує активність глікогенсинтетази. Внаслідок цього починається інтенсивний глікогеноліз. У кров виходить додаткова кількість глюкози.

В іншій ситуації, після прийому вуглеводної їжі, у крові накопичується надлишкова глюкоза. β -Клітини підшлункової залози збільшують синтез інсуліну. Інсулін підвищує активність глікогенсинтетази. Починається активний глікогенез. Надлишкова глюкоза резервується у вигляді глікогену в печінці і м'язах.

Відомі хвороби, в основі яких лежить нагромадження глікогену в органах. Вони називаються глікогенозами. Усі вони – спадкові ферментопатії. Виділяють сім типів глікогенозів.

Глікогеноз типу I – хвороба Гірке. Причина хвороби Гірке – дефіцит глюкозо-6-фосфатази. Цей фермент забезпечує 90 % глюкози, що звільнюється в печінці з глікогену. Він посідає центральне місце в нормальному гомеостазі глюкози. Глюкоза, що звільнюється при розпаді глікогену чи утворюється в процесі гліоконеогенезу, обов'язково проходить етап глюкозо-6-фосфату. Фермент глюкозо-6-фосфатаза відриває фосфатну групу від глюкози. Утворюється вільна глюкоза, яка виходить у кров. При хворобі Гірке заблокований етап відриву фосфатної групи. Вільна глюкоза не утворюється. Виникає гіпоглікемія – зниження рівня глюкози в крові. Гіпоглікемія характерна для більшості глікогенозів.

Глюкозо-6-фосфат, який утворився з глікогену, йде по іншому шляху метаболізму – по шляху гліколізу. Утворюється багато молочної кислоти, збільшується її кількість у крові (гіперлактатемія). Частина глюкозо-6-фосфату включається в пентозофосфатний цикл і перетворюється в 5-рибозилпірофосфат. Це попередник сечової кислоти. Тому настає гіперурикемія. При хворобі Гірке глікоген відкладається в печінці і нирках.

Глікогеноз типу II – хвороба Помпе. Хвороба зв'язана з дефіцитом лізосомного ферменту – кислої мальтази, або α -1,4-глюкозидази. Цей фермент

розщеплює глікоген до глюкози в травних вакуолях. При його дефіциті глікоген накопичується спочатку в лізосомах, а потім – у цитозолі гепатоцитів і міоцитів. Кінець – летальний.

Глікогеноз типу III – хвороба Корі, хвороба Форбса. Цю хворобу називають ліміт декстринозом. В її основі лежить дефіцит аміло-1,6-глюкозидази. Деградація глікогену зупиняється в точках розгалуження. Симптоматика нагадує хворобу Гірке, але вона виражена слабіше. Глікоген накопичується в печінці і м'язах. Лікування – дієта з великим вмістом білка.

Глікогеноз типу IV – хвороба Андерсона. Дуже рідкісна хвороба. Вона викликається дефіцитом аміло-1,4,1,6-трансглюкозидази (розгалуджуючого ферменту). В результаті цього утворюється аномальний глікоген з дуже довгими гілками і рідкими точками розгалуження. Він не піддається деградації і накопичується в печінці, серці, нирках, селезінці, лімфатичних вузлах, скелетних м'язах.

Глікогеноз типу V – хвороба Мак-Ардла. Причина її – дефіцит фосфорилази міоцитів. Типові прояви – болі в м'язах після фізичного навантаження. Глікоген не розщеплюється тільки в м'язах. Тут він накопичується. У печінці мобілізація глікогену йде нормально.

Глікогеноз типу VI – хвороба Герса. Хвороба виникає в результаті недостатності печінкового фосфорилазного комплексу. Знайдено три дефекти – на рівні протеїнкінази, кінази глікогенфосфорилази і самої глікогенфосфорилази. Глікоген накопичується в печінці. Характерна ознака – гепатомегалія. Лікування – дієта з великим вмістом білка.

Глікогеноз типу VII. Суть хвороби полягає в пригніченні м'язової фосфофруктокінази. Симптоматика нагадує хворобу Мак-Ардла.

ПОРУШЕННЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ

Розподіл води в організмі. Кількісний і якісний її склад

Вода є найважливішим компонентом внутрішнього середовища організму і складає приблизно 60 % від маси тіла, коливаючись від 45 % (у повних людей похилого віку) до 70 % (у молодих чоловіків). У жінок більше жиру, менше м'язів і загальна кількість води становить 50 %. Нормальні відхилення спостерігаються приблизно в межах 15 %. У дітей вміст води вище, ніж у дорослих. З віком зміст води поступово зменшується. Більша частина води (35-45 % маси тіла) знаходиться всередині клітин (інтрацелюлярна рідина). Позаклітинна рідина (екстрацелюлярна) складає 15-25 % від маси тіла і поділяється на внутрішньосудинну (5 %), міжклітинну (12-15 %) і трансцелюлярну (1-3 %).

Протягом доби в організм людини надходить з питвом близько 1,2 л води, з їжею – близько 1 л, крім того близько 300 мл води утворюється при окислюванні харчових речовин. При нормальному водяному балансі стільки ж води (близько 2,5 л) виділяється з організму: нирками (1-1,5 л), через випаровування шкірою (0,5-1 л) і легеньми (близько 400 мл), а також з калом (50-200 мл).

Рідини знаходяться в постійному русі: рідина, що омиває клітини, доставляє організму поживні речовини і кисень і видаляє продукти метаболізму і вуглекислий газ. Клітинні мембрани вільно проникні для води, але не проникні для багатьох розчинених речовин, тому рух рідини між внутрішньоклітинним і позаклітинним просторами виникає за осмотичним градієнтом, що створюється осмотично активними речовини. За законом ізоосмомолярності вода переміщається через біологічні мембрани у бік більш високої концентрації розчинених речовин. Розчинені речовини, вільно проникні для мембрани, не впливають на рух води. Наприклад, сечовина вільно переміщається через біологічні мембрани і тому в нормі не впливає на рух води. Обмін води між судинним руслом і тканинами здійснюється за механізмом Е.Старлінга: через

стілки капілярів досить легко переміщається вода, електроліти, деякі органічні сполуки, але погано транспортуються білки. У здорової людини за добу з крові в тканину фільтрується до 20 л рідини, 17 л всмоктується назад у капіляри і близько 3 л відтікає з тканини по лімфатичних капілярах і через лімфатичну систему повертається в судинне русло. Натрій є основним катіоном позаклітинної рідини. Хлориди і бікарбонат являють собою аніонну електролітну групу позаклітинного простору. У клітинному просторі головним катіоном є калій, а аніонна група представлена фосфатами, сульфатами, білками, залишковими аніонами і бікарбонатом. Електроліти забезпечують 94-96 % осмолярності плазми, а натрій як основний іон позаклітинної рідини – 50 % осмотического тиску. Так як капілярна мембрана непроникна для протеїнів, то колоїдно-осмотичний тиск є основною рушійною силою, що переміщує за законами осмосу вільну воду й електроліти через капілярну мембрану. У цілому організм нестійкий до осмотичних градієнтів. Раптова зміна рідинної осмолярності в позаклітинному просторі веде до переміщення рідини через клітинну мембрану, внаслідок цього осмотичні градієнти вирівнюються.

Водно-електролітний обмін характеризується сталістю, що підтримується нервовими, ендокринними механізмами, а також осмотичними й електричними силами. Основним показником його є водний баланс. Найважливішою умовою сталості водних клітинних середовищ є їх ізотонічність. Величина катіонних зарядів повинна дорівнювати величині аніонних зарядів як усередині клітини, так і поза нею. Однак у біологічних об'єктів переважає внутрішньоклітинний потенціал. При цьому також зберігається різниця потенціалів як між клітиною і навколишнім середовищем, на рівні 80 мВ, так і між окремими елементами самої клітини (ядро, протоплазма і оболонка чи мембрана). Саме збереження різниці потенціалів є одним з основних властивостей клітини, що забезпечує можливість здійснення метаболічних процесів і її специфічної функції.

Аніони, що знаходяться усередині клітини, звичайно полівалентні, великі і не можуть вільно проникнути через клітинну мембрану. Єдиним катіоном, для якого клітинна мембрана проникна, є калій. Натрій є позаклітинним катіоном,

що обумовлено низькою здатністю проникати через клітинну мембрану і наявністю особливого механізму витиснення його з клітини за допомогою натрієвого насоса. Аніон хлору також є позаклітинним компонентом, але його здатність проникати через клітинну мембрану відносно висока. Але клітина має досить постійний склад фіксованих клітинних аніонів, які створює у ній перевагу негативного потенціалу, що витісняє хлориди. Енергія натрієвого насоса, який є специфічною властивістю клітинної мембрани, забезпечується АТФ і спрямована на виштовхування натрію з клітини. Ця ж енергія сприяє руху калію в середину клітини.

Механізми підтримання позаклітинного об'єму рідини і позаклітинного іонного складу, їх порушення

Сталість об'єму та осмолярності позаклітинної рідини підтримується регуляторними механізмами, головним ефекторним органом яких є нирки. Підвищення осмолярності плазми крові внаслідок втрати чистої води є специфічним подразником осморорецепторів, закладених у передньому гіпоталамусі. У результаті з'являється почуття спраги. Спрага – це один з головних і найбільш суттєвих ознак дефіциту води. Наявність спраги вказує, що об'єм води в позаклітинному просторі зменшений, щодо вмісту в ньому солей. Подразнення осморорецепторів гіпоталамічної ділянки (при підвищенні осмолярності крові), а також волюморецепторів лівого передсердя (при зменшенні об'єму крові) підсилює секрецію вазопресину (АДГ) супраоптичними і паравентрикулярними ядрами гіпоталамуса. Вазопресин підсилює реабсорбцію води в дистальних каналцях нефрона через активацію V_2 рецепторів епітелію та утворення цАМФ, що підвищує проникність їх для води. Стимулюючий ефект АДГ визначається дією АКТГ аденогіпофіза. Це веде до зменшення діурезу, збільшення об'єму циркулюючої крові. Крім того, АДГ звужує артеріоли і підвищує артеріальний тиск.

Секреція АДГ може також стимулюватися і не осмотичними факторами, з яких найбільш важливий – зниження судинного об'єму крові. Стимуляція АДГ при цьому виникає внаслідок впливу на рецептори низького тиску (локалізовані

в передсердях), так і на рецептори високого тиску (локалізовані в каротидному синусі). Парасимпатичний ланцюжок зв'язує ці рецептори об'єму з нейрогіпофізом. При цьому зниження інтраваскулярного об'єму крові стимулює так званий центральний механізм вивільнення АДГ. Додатковими неосмотичними факторами стимуляції АДГ є також больовий синдром, емоційний стрес, бета-адренергічна стимуляція. Деякі лікарські засоби можуть стимулювати (нікотинова кислота, наркотики, циклофосфамід) чи інгібувати (етанол, наркотичні анальгетики) секрецію АДГ.

Подразнення рецепторів привідної артерії нирок (при зменшенні ниркового кровотоку, крововтраті) і натрієвих рецепторів щільної плями юкстагломерулярного апарату (при дефіциті натрію) підсилює синтез і звільнення реніну. Під впливом реніну з ангіотензиногену плазми крові утворюється ангіотензин I. Ця речовина ще не має біологічної активності. При проходженні через капіляри легень з ангіотензину I під дією конвертуючого ферменту ендотеліальних клітин утворюється ангіотензин II. Надалі під впливом ангіотензіназ відбувається утворення ангіотензину III. Ангіотензин II проявляє два ефекти: 1) викликає скорочення гладких м'язів артеріол, в результаті чого відбувається їх звуження і підвищується артеріальний тиск; 2) діючи на клубочкову зону кори наднирників, він активує секрецію альдостерону. Ангіотензин III володіє тільки однією дією – збільшує секрецію альдостерону.

Основні функціональні ефекти альдостерону пов'язані з його впливом на нирки. Діючи на дистальні звиті каналці нефронів, альдостерон викликає: 1) збільшення реабсорбції Na^+ ; 2) збільшення секреції K^+ ; 3) збільшення секреції H^+ (підсилює ацидогенез).

Антидіуретичним і антинатрійуричним механізмам протистоять діуретичні і натрійуричні. Головними факторами їх є реномедулярні простагландини та атріальний натрійуричний фактор (АНФ, атріопептид). АНФ синтезується в клітинах лівого передсердя. Він підвищує діурез і натрійурез, розслаблює гладкі м'язові волокна судин і знижує артеріальний тиск. Вміст АНФ у лівому

передсерді і секреція його в кров збільшується після надлишкового споживання води і солей, внаслідок розтягнення передсердь, підвищення артеріального тиску, а також стимуляції альфа-адренорецепторів і рецепторів вазопресину. Ці механізми функціонують постійно і забезпечують відновлення водно-електролітного балансу після крововтрати, зневоднення, у випадку надлишку води в організмі, а також зміни осмотичної концентрації позаклітинної рідини.

При патологічних станах може порушуватися інтеграція механізмів регуляції водного балансу. Наприклад, при серцевій недостатності, цирозі печінки, нефротичному синдромі зберігається тенденція до затримки води і натрію, незважаючи на значне збільшення як об'єму позаклітинної рідини, так і загального вмісту натрію і води. В інших ситуаціях порушуються механізми збереження води і натрію, тому відбувається їх втрата.

Порушення водно-електролітного балансу

Втрата води організмом (дегідратація)

Порушення водно-сольового обміну поділяють на зневоднення (дегідратацію) і затримку води в організмі (гіпергідратацію). Залежно від зміни осмотичної концентрації (співвідношення водита електролітів) дегідратацію і гіпергідратацію поділяють на ізоосмолярну, гіпоосмолярну і гіперосмолярну.

Ізоосмолярна дегідратація розвивається при еквівалентній втраті води та електролітів. Це спостерігається при поліурії, кишковому токсикозі, гострій крововтраті, блювоті, поносі. При цьому зменшення кількості тканинної рідини йде переважно за рахунок позаклітинної.

Гіпоосмолярна дегідратація характеризується зменшенням осмотичного тиску позаклітинної рідини і спостерігається у випадку переважної втрати солей. Вона розвивається при втраті секретів шлунка і кишок (понос, блювота), підвищеному потовиділенні, якщо втрата води відновлюється питтям без солі, то при цьому зниження осмотичного тиску в позаклітинному середовищі приводить до переходу води в клітини, внаслідок чого підсилюється гіповолемія, згущення крові і порушення кровообігу, знижується фільтраційна здатність

нирок, розвивається дегідратація клітин (зокрема нервових) і порушення їх функції.

Зневоднення і втрата електролітів приводить до порушення кислотно-лужної рівноваги. Так, зневоднення з втратою хлоридів та іонів H^+ шлункового соку призводить до алкалозу. Зниження панкреатичного і кишкового соків, що містять більше натрію і гідрокарбонатів, веде до ацидозу.

Гіперосмолярна дегідратація розвивається при втраті води, внаслідок чого збільшується осмотичний тиск позаклітинної рідини. Це спостерігається в тих випадках, коли втрата води перевищує втрату електролітів (насамперед, натрію), наприклад, при гіпервентиляції, профузному потовиділенні, втраті слини, а також при поносі, блювоті, поліурії, коли поповнення втраченої води недостатнє. При цьому настає зменшення об'єму позаклітинної рідини і зростання її осмотичності. Збільшення осмотичного тиску позаклітинної рідини веде до переміщення води з клітин. Зневоднення клітин викликає болісне відчуття спраги, посилення розпаду білків, підвищення температури, а іноді – затьмарення свідомості, кому. Збільшення осмотичного тиску міжклітинної рідини веде до внутрішньоклітинного зневоднення і збільшення внутрішньоклітинної концентрації електролітів, що в свою чергу приводить до порушення гідратних оболонок білкових молекул. При цьому зменшується розчинність білків, вони осаджуються, що виявляється порушенням їх функцій. Зменшення води в клітинах призводить до зменшення їх об'єму і до зменшення активності поверхні клітинних мембран. У результаті цього порушуються функції, пов'язані із плазматичною мембраною – міжклітинних взаємодій, сприйняття регуляторних сигналів, міграції таін.

Серед загальних порушень на рівні організму внутрішньоклітинне зневоднення проявляється розладами функції нейронів ЦНС. Це проявляється розвитком нестерпної спраги, затьмаренням свідомості, галюцинаціями, порушеннями ритму дихання. Зневоднення ендотеліальних клітин веде до збільшення проміжків між ними, збільшення проникності стінки судин. Це може

бути причиною виходу з капілярів у тканини білків плазми крові та її формених елементів – розвиваються геморагії.

Підвищене виведення води з організму спостерігається при нецукровому діабеті. Основним фактором патогенезу нецукрового діабету є зменшення продукції вазопресину. Причиною нецукрового діабету можуть бути пухлини, запальний процес, саркоїдоз чи травма, що пошкоджують нейрогіпофіз, ніжку гіпофіза чи ядра гіпоталамуса.

Друга форма хвороби – первинна полідипсія психогенного походження, що супроводжується вторинною поліурією.

Третьою формою хвороби є нефрогенний нецукровий діабет, в основі якого лежить зниження чутливості нирок до вазопресину. При цьому відмічається зниження продукції в епітелії каналців цАМФ і зниження проникності дистальної частини каналця нефрона для води.

Зменшення вмісту води в рідкій частині крові веде до ангідремії, гіповолемії і зниження об'єму циркулюючої крові. Крайнім проявом позаклітинного зневоднення є розвиток ангідремичного шоку. Основне значення в його розвитку мають: 1) гіповолемія (зменшення об'єму циркулюючої крові). Вона є причиною порушення загальної гемодинаміки. При цьому зменшується хвилиний об'єм крові та артеріальний тиск, що веде до розвитку циркуляторної гіпоксії і метаболічного ацидозу. У результаті гемодинамічних порушень розвивається гостра ниркова недостатність: зменшується фільтраційний тиск, розвиваються оліго- та анурія, гіперазотемія та уремія; 2) гемоконцентрація (згущення крові, збільшення її в'язкості). Викликає насамперед порушення мікроциркуляції, сповільнюється кровотік у капілярах, розвивається сладж-синдром, істинний капілярний стаз. Наслідком таких розладів є розвиток гіпоксії та ацидозу. Гіпоксія, ацидоз і інтоксикація є основними факторами, що порушують функції ЦНС і інших життєво важливих органів і приводять до смерті. Ознаки тяжкої ангідремії і смерть виникають у дорослих після втрати 1/3, у дітей – 1/5 об'єму позаклітинної рідини.

У захисно-компенсаторних реакціях організму при зневодненні беруть участь функціональні ефекти симпатоадреналової системи, зокрема: 1) активація ренін-ангіотензинової системи. Цей ефект пов'язаний з безпосередньою дією катехоламінів на бета-адренорецептори юкстагломерулярного апарату нирок і опосередкованим впливом на ЮГА внаслідок спазму привідних артеріол; 2) внутрішньонирковий перерозподіл кровотоку. При активації симпатоадреналової системи відбувається спазм судин кортикальних нефронів. Внаслідок цього основна частина крові йде через юкстамедулярні нефрони, де площа реабсорбції води та іонів натрію, а також інтенсивність цього процесу значно більші, ніж у кортикальних нефронах. Такий перерозподіл кровотоку в нирках веде до значного збільшення реабсорбції натрію і води та сприяє їх збереженню в організмі; 3) спазм артеріол периферичних тканин. При цьому зменшується фільтрація води з капілярів у тканини, що сприяє збереженню загального об'єму крові в організмі; 4) зменшення потовиділення. Ця реакція спрямована на зменшення втрати води і солей організмом.

При позаклітинному зневодненні розвиваються наступні захисно-компенсаторні реакції:

1. Відбувається перехід рідини з інтерстиціального сектора в судини. Це зв'язано з тим, що в умовах зневоднення зменшується гідростатичний тиск крові в капілярах, з одного боку, і збільшується онкотичний тиск крові внаслідок її згущення (гемоконцентрація), з іншого.

2. Зменшення об'єму циркулюючої крові, пов'язане із зневодненням, веде до порушення волюморецепторів і збільшення секреції антидіуретичного гормону. Останній збільшує реабсорбцію води в нирках, обмежуючи її втрату організмом.

3. Зменшення об'єму циркулюючої крові викликає активацію ренін-ангіотензивної системи і збільшення секреції альдостерону корою наднирників. Це веде до збільшення реабсорбції іонів натрію в нирках і до нормалізації осмотичного тиску позаклітинної рідини.

4. У результаті зменшення артеріального тиску збуджуються барорецептори, що приводить до активації симпатoadреналової системи.

5. Зневоднення викликає через центральні і периферичні механізми почуття спраги. У результаті формуються поведінкові реакції, спрямовані на пошук води і поповнення втраченої рідини.

Надлишкове нагромадження води в організмі

Позаклітинна гіпергідратація – це збільшення об'єму рідини в позаклітинному секторі організму. Вона є результатом позитивного водного балансу.

Причинами позаклітинної гіпергідратації можуть бути:

1. Надлишкове надходження води в організм: а) пиття солоної води, яка не вгамовує спрагу; б) внутрішньовенне введення великої кількості рідини хворим.

2. Затримка води в організмі внаслідок порушення її виділення нирками: а) ниркова недостатність; б) порушення регуляції нирок (первинний і вторинний гіперальдостеронізм, гіперпродукція антидіуретичного гормону).

При ізоосмолярній гіпергідратації осмотичний тиск позаклітинної рідини не змінюється. Цей вид порушень може спостерігатися протягом деякого часу після введення надлишкової кількості ізотонічного розчину.

Гіпоосмолярна гіпергідратація (водне отруєння) характеризується зменшенням осмотичного тиску позаклітинної рідини. Цей вид гіпергідратації в експерименті на тваринах моделюють повторними введеннями води в шлунок на фоні введення вазопресину чи альдостерону, видаленням наднирників. У клініці водне отруєння можливе при рефлексній анурії, а також у другій стадії гострої ниркової недостатності.

Гіперосмолярна гіпергідратація характеризується збільшенням осмотичного тиску позаклітинної рідини і може розвиватися при вживанні для пиття солоної морської води.

При позаклітинній гіпергідратації розвиваються наступні захисно-компенсаторні реакції:

1. Позаклітинна гіпергідратація супроводжується збільшенням об'єму циркулюючої крові. Це веде до механічного розтягнення клітин передсердь, які у відповідь звільнюють у кров передсердний натрійуретичний гормон. Останній збільшує натрійурез і діурез, в результаті чого зменшується об'єм циркулюючої крові.

2. Збільшення об'єму циркулюючої крові є причиною зменшення імпульсації від волюморекцепторів, у результаті чого зменшується секреція антидіуретичного гормону і зростає діурез.

Надлишкова кількість рідини звичайно не затримується в крові, а переходить у тканини, насамперед у позаклітинне середовище, що приводить до розвитку прихованих і наявних набряків.

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

Розрізняють загальні і місцеві набряки. Загальні набряки є проявом позаклітинної гіпергідратації, місцеві – пов'язані з порушенням балансу рідини в обмеженій ділянці чи тканині органа.

Залежно від механізмів розвитку набряки можуть бути: 1) гідростатичними; 2) онкотичними; 3) мембраногенними; 4) лімфогенними; 5) внаслідок порушення нейро-ендокринної регуляції.

Гідростатичні набряки можуть бути обумовлені наступними механізмами: 1) збільшенням об'єму крові (гіперволемічні набряки); 2) збільшенням венозного тиску (застійні набряки); 3) первинним порушенням мікроциркуляції – розширенням артеріол і спазмом венул (мікроциркуляторні набряки). Гіперволемічні набряки при позаклітинній гіпергідратації і набряки, пов'язані із затримкою в організмі іонів натрію, наприклад, при серцевій недостатності, вторинному альдостеронізмі.

Застійні набряки виникають при порушенні відтоку крові по венозних судинах, підвищенні венозного тиску і фільтраційного тиску в капілярах. Найбільш частою причиною підвищення венозного тиску в умовах патології є вади серцевих клапанів, що ведуть до недостатності серця і застою крові у

венах. Венозний тиск підвищується також при стисненні чи закупорці (тромбоз) вен, порушенні їх клапанного апарату, при тривалому стоянні. У деяких випадках фільтраційний тиск у капілярах може підвищуватися без істотних змін венозного тиску. Це спостерігається при порушенні мікроциркуляції: розширенні артеріол і звуженні венул. Такі порушення нерідко виникають під впливом гуморальних факторів, що регулюють просвіт артеріол і тонус прекапілярних сфінктерів (біогенні аміни, продукти метаболізму та ін.). Розширення артеріол з наступним збільшенням об'єму міжклітинної рідини може спостерігатися також у нормальних умовах, наприклад, у працюючому м'язі. Підвищення фільтраційного тиску може бути обумовлене також різко негативним тиском у міжклітинному просторі. Так, при опіку негативний тиск міжклітинної рідини може збільшуватися внаслідок випаровування води з поверхні і зміни колоїдів, що спричинює утворення розтискаючих сил. Цей механізм вважають головним у патогенезі набряку при опіку шкіри.

Онкотичні набряки закономірно розвиваються при зменшенні вмісту в плазмі крові білків (альбумінів) і зниженні градієнта осмотичного тиску між кров'ю і міжклітинною рідиною. Вони виникають передусім при гіпопротеїнемії (протеїнурія, голодування, цироз печінки) внаслідок зменшення онкотичного тиску крові, а також при нагромадженні осмотично активних речовин (Na^+ , білків, продуктів метаболізму) у міжклітинному просторі. Набряк підсилюється при підвищенні онкотичного тиску в міжклітинній рідині, що у свою чергу підсилює фільтрацію. Онкотичний тиск міжклітинної рідини підвищується також при блокаді лімфовідтоку. Гідрофільність тканинних колоїдів залежить також від концентрації H^+ . При зрушенні рН у кислу сторону відбувається набрякання паренхіматозних елементів і дегідратація сполучної тканини. При зсуві рН у лужну сторону сполучна тканина гідратується.

Мембраногенні набряки виникають внаслідок підвищення проникності стінки судин. В організмі гідростатичний, онкотичний та осмотичний тиск можуть виявляти свою дію лише при певному стані проникності судин. Підви-

щення проникності супроводжується виходом білків із крові в інтерстиціальне середовище, зниженням онкотичного тиску плазми крові і підвищенням його в міжклітинному просторі. Тому підвищення проникності капілярів є передумовою розвитку набряку. Цей механізм є провідним у розвитку алергічних, запальних, токсичних набряків.

Лімфогенні набряки виникають внаслідок порушень лімфоутворення і лімфовідтоку. При цьому порушується виведення з лімфою білків, які в нормі фільтруються в тканину, і збільшується тканинний онкотичний тиск. Серед причин розвитку лімфогенних набряків слід виділити стиснення лімфатичних судин рубцьовою тканиною; збільшення центрального венозного тиску (недостатність серця), що перешкоджає притоку лімфи в систему кровообігу. Установлено, що венозний застій, який супроводжується підвищенням тиску у верхній порожнистій вені (так само як і місцевий венозний застій, наприклад, при тромбофлебіті), викликає рефлекторний спазм лімфатичних судин. Крім того, міжтканинна рідина, що нагромадилася при набряках, стискує лімфатичні судини.

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

У патогенезі набряків розрізняють дві стадії. Перша стадія – нагромадження зв'язаної води. Набрякова рідина зв'язується з тканинними колоїдами і накопичується в основному в желеподібних структурах (колагенові волокна, основна речовина сполучної тканини). При цьому клінічні ознаки набряку незначні – трохи збільшується тургор тканини.

Друга стадія – нагромадження вільної води. Коли маса зв'язаної води збільшується приблизно на 30 %, а гідростатичний тиск у тканині досягає атмосферного, починає накопичуватися вільна незв'язана вода. Тоді з'являються виражені ознаки набряку: вільна вода переміщається відповідно до сили гравітації, з'являється симптом “ямки” при натисненні на тканину.

Основною причиною внутрішньоклітинної гіпергідрії є зменшення осмотичного тиску позаклітинної рідини, яке пов'язане з розвитком гіпонатріємії. У цих умовах вода за законами осмосу спрямовується з міжклітинного простору в клітини – з'являються ознаки генералізованого набряку клітин.

Клінічно виникають явища водяного отруєння, серед яких на перший план виступає набряк мозку, що проявляється сильним головним болем, нудотою, блювотою, судорогами.

Серед механізмів набряку клітин основне значення мають:

- 1) розпад внутрішньоклітинних структур, білків, в результаті чого звільнюються пов'язані з ними катіони (в основному іони K^+) і збільшується внутрішньоклітинний осмотичний та онкотичний тиск;
- 2) порушення проникності клітинної мембрани, внаслідок чого іони натрію і хлору надходять у клітину і збільшують осмотичний тиск цитоплазми;
- 3) порушення функціонування натрій-калієвих насосів, що приводить до нагромадження іонів натрію в клітині.

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

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

Серцевий, чи застійний, набряк виникає переважно при венозному застої і підвищенні венозного тиску, що супроводжується підвищенням

фільтрації плазми крові в капілярних судинах. Гіпоксія, що розвивається при застої крові, приводить до порушення проникності стінки судин. Велике значення у виникненні серцевих набряків при недостатності кровообігу належить також рефлекторному ренін-адреналовому механізму затримки води.

Нирковий набряк. У патогенезі набряку при гломерулонефриті первинне значення надають зменшенню клубочковій фільтрації, яке веде до затримки води в організмі. При цьому також підвищується реабсорбція натрію в каналцях нефронів, у чому відома роль належить вторинному альдостеронізму, а також підвищенню проникності судин. При наявності нефротичного синдрому на перший план виступає фактор гіпопротеїнемії (внаслідок протеїнурії), який поєднується з гіповолемією і стимуляцією продукції альдостерону.

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

Кахектичний набряк розвивається при аліментарній дистрофії (голодуванні), гіпотрофії в дітей, злякисних пухлинах та інших виснажуючих захворюваннях. Найважливішим фактором його патогенезу є гіпопротеїнемія, обумовлена порушенням синтезу білків, підвищенням проникності стінки капілярів і нагромадженням продуктів розпаду тканин.

У патогенезі **запального і токсичного набряку** (при дії хімічних сполук, укусі бджіл та інших комах) першорядну роль відіграє порушення мікроциркуляції у вогнищі ураження і підвищення проникності стінки капілярних судин. У розвитку цих порушень важлива роль належить звільненим вазоактивним медіаторам: біогенним амінам (гістамін, серотонін), простагландинам, лейкотрієнам, кінінам.

Алергічний набряк виникає у зв'язку з розвитком алергічних реакцій (кропивниця, ураження суглобів і ін.). Механізм розвитку алергічного набряку

багато в чому подібний до патогенезу запального і нейрогенного набряку. Порушення мікроциркуляції і проникності стінки капілярів належить, поряд із звільненим при цьому біологічно активним речовинам, імунним комплексам.

Нейрогенний набряк розвивається в результаті порушення нервової регуляції водного обміну, трофіки тканин і судин. Сюди відноситься набряк кінцівок при геміплегії і сирингомієлії, набряк обличчя при невралгії трійчастого нерва і набряк Квінке. У походженні нейрогенних набряків важливу роль відіграє підвищення проникності стінки судин і порушення обміну в уражених тканинах.

Мікседематозні набряки – це особливий варіант набряків, в основі яких лежить збільшення гідрофільних тканинних колоїдів. При цьому в тканинах зростає кількість зв'язаної води. Мікседематозні (“слизові”) набряки характерні для гіпофункції щитовидної залози.

Наслідки набряку залежать від його ступеня. Значне нагромадження рідини викликає стиснення тканин, порушення їх функцій. Скупчення рідини в порожнинах тіла порушує функцію сусідніх органів. Так, водянка в плевральній порожнині утруднює дихання, а нагромадження трансудату в перикарді порушує діяльність серця.

АНЕМІЯ

Анемія – гематологічний синдром або самостійна хвороба, для яких характерним є зменшення кількості еритроцитів та гемоглобіну в одиниці об'єму крові, що поєднується з якісними змінами еритроцитів.

Слід розрізняти справжню анемію, обумовлену порушенням утворення або ж підсиленням руйнування чи втратою еритроцитів; і несправжню анемію (гемодилуційну анемію), при якій зменшення кількості еритроцитів та гемоглобіну пов'язане із збільшенням об'єму циркулюючої крові (гіперволемія олігоцитемічна) і супутнім зменшенням концентрації еритроцитів і відповідно гемоглобіну та гематокритного числа.

Класифікація анемії

За етіологією анемії поділяють на дві групи:

- 1) Спадкові;
- 2) Набуті (аліментарна, медикаментозна, інфекційна, імунна).

За патогенезом анемії поділяють на три групи:

- 1) постгеморагічні – анемії внаслідок крововтрати;
- 2) гемолітичні – внаслідок посиленого руйнування еритроцитів;
- 3) анемії внаслідок порушення еритропоезу (дисеритропоетичні).

За типом кровотворення виділяють:

- 1) Анемію з еритробластним типом еритропоезу (еритробластна);
- 2) Анемію з мегалобластним типом еритропоезу (мегалобластна).

За колірним показником (КП) виділяють:

- 1) Нормохромну анемію (КП 0,85-1,15);
- 2) Гіпохромну анемію (КП менше 0,85);
- 3) Гіперхромну анемію (КП більше 1,15).

За клінічним перебігом:

- 1) Гостра анемія;
- 2) Хронічна анемія.

За діаметром еритроцитів:

- 1) Нормоцитарна (середній діаметр еритроцитів 7,2 мкм);
- 2) Мікроцитарна (середній діаметр еритроцитів менше 6,5 мкм);
- 3) Макроцитарна (середній діаметр еритроцитів більше 8,0 мкм);

Етіологія анемії розглядатиметься у відповідних підрозділах. Що стосується патогенезу, то слід відмітити, що, поряд із патологічними змінами еритрону і розладами діяльності органів та систем, слід враховувати також і захисно-компенсаторні реакції організму. До патологічних змін еритрону належать порушення еритропоезу, еритродіурезу (процесу руйнування еритроцитів), кількісного та якісного складу еритроцитів і гемоглобіну, що призводить до виникнення гіпоксії гемічного типу.

Захисно-компенсаторні реакції організму при анемії спрямовані передусім на ліквідацію гіпоксії. Вони проявляються в підсиленні еритропоезу, зміщенні кривої дисоціації оксигемоглобіну, змінах з боку серцево-судинної системи, дихальної системи та метаболізму.

Постгеморагічна анемія

Постгеморагічна анемія поділяється на гостру і хронічну.

Гостра постгеморагічна анемія виникає внаслідок розриву або роз'їдання судинної стінки при механічній травмі, виразковій хворобі шлунка, туберкульозі легень, бронхоектатичній хворобі, злоякісних пухлинах, портальній гіпертензії. Перші дні після крововтрати вона нормохромна, тобто заряд гемоглобіну в еритроцитах не зменшений. Колірний показник дорівнює 0,8-1,1. Якісні зміни еритроцитів відсутні.

Раптове зменшення кількості циркулюючих еритроцитів спричинює гемічну гіпоксію, на яку нирки реагують посиленням синтезом еритропоетину. Цей пептид вважається гормоном еритропоезу, він стимулює утворення і дозрівання еритробластів у кістковому мозку.

Проліферація еритропоетичного ростка стає помітною на 4-5-й день після крововтрати. В крові зростає кількість ретикулоцитів і поліхроматофільних еритроцитів, з'являються поодинокі нормоцити. Ці зміни свідчать про високу регенераторну здатність кісткового мозку. Він стає яскраво-червоним,

соковитим. Жовтий (жировий) кістковий мозок перетворюється на червоний і стає багатим на клітини еритропоетичного ряду.

З'являються вогнища екстрамедулярного кровотворення в селезінці, лімфатичних вузлах, за грудинній залозі, печінці, нирках, слизових і серозних оболонках.

В умовах швидкого дозрівання еритроцити не встигають нагромадити достатньої кількості гемоглобіну. Колірний показник поступово опускається до 0,8 і нижче, нормохромна анемія переходить у гіпохромну. Має значення й те, що після крововтрати виснажуються резерви заліза, необхідного для синтезу гемоглобіну. На цьому етапі в крові з'являються еритроцити з низьким вмістом гемоглобіну, які під мікроскопом мають вигляд бубликів з просвітленням посередині (гіпохромні еритроцити).

Хронічна постгеморагічна анемія – наслідок тривалих повторних крововтрат у хворих з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, раком шлунка, гемороєм, гемофілією, у жінок з матковими кровотечами. В кістковому мозку спостерігаються явища вираженої регенерації, з'являються вогнища екстрамедулярного кровотворення. Внаслідок виснаження запасів заліза анемія поступово набуває гіпохромного характеру. У кров викидаються гіпохромні еритроцити і мікроцити. З часом еритропоетична функція кісткового мозку пригнічується, і анемія стає гіпорегенераторною.

У зв'язку з гіпоксією, розвивається жирова дистрофія міокарда, печінки, нирок, виникають дистрофічні зміни в клітинах головного мозку. З'являються множинні цяткові крововиливи в шкірі, слизових і серозних оболонках, внутрішніх органах.

Гемолітична анемія

Гемолітична анемія виникає при переважанні процесу руйнування еритроцитів над їх утворенням. Розрізняють спадкові і набуті форми гемолітичних анемій.

Спадкові гемолітичні анемії

Спадкові анемії за локалізацією генетично обумовленого дефекту поділяються на три групи:

а) мембранопатії – пов’язані з порушенням структури і оновлення білкових і ліпідних компонентів мембран еритроцитів;

б) ферментопатії – пов’язані з дефіцитом еритроцитарних ферментів, які забезпечують пентозо-фосфатний цикл, гліколіз, синтез АТФ і порфіринів, обмін нуклеотидів і глутатіону;

в) гемоглобінопатії – пов’язані з порушенням структури або синтезу ланцюгів гемоглобіну.

Спадкові мембранопатії. До спадкових мембранопатій належить спадковий мікросфероцитоз (хвороба Минковського-Шофара) з аутосомно-домінантним типом спадкування. Мембранний дефект полягає у високій проникливості еритроцитарних оболонок для іонів натрію. Незважаючи на активацію калій-натрієвого насоса, вони пасивно дифундують всередину еритроцита і підвищують осмотичний тиск внутрішньоклітинного середовища. В еритроцити спрямовується вода, і вони набувають сферичної форми. Причиною високої пропускної здатності мембран для натрію вважається порушення їх білкової і ліпідної структури. Зокрема, виявлена відсутність або аномальна будова одного з мембранних білків – спектрину, а також зменшення вмісту ліпідів.

Руйнування еритроцитів відбувається переважно в макрофагах селезінки (внутрішньоклітинний гемоліз). Це пов’язано з особливостями селезінкового кровообігу. В червоній пульпі частина крові виходить за межі кровоносних судин (синусів) у міжсинусові простори. Тут еритроцити потрапляють у несприятливе середовище з низьким вмістом глюкози і холестерину, а тому ще більше набухають. Їх мембрана втрачає еластичність, а еритроцити – властивість деформуватися при переході через вузькі щілини. Рух їх різко сповільнюється, і вони застоюються у міжсинусових просторах.

Протискуючись крізь вузькі отвори, еритроцит може загубити частину своєї поверхні. Якщо не настав гемоліз, то після закриття мембранного дефекту

зменшений у розмірах еритроцит знову повертається у кров'яне русло. Так виникає мікроцитоз. В процесі повторних пасажів через міжсинусові простори селезінки мікросфероцити захоплюються макрофагами або руйнуються без їх участі. Тому при цій хворобі ефективна спленектомія.

Крім мікросфероцитозу, до групи мембранопатій відносять спадковий еліптоцитоз, спадковий піропоекілоцитоз, спадковий стоматоцитоз, спадковий акантоцитоз, спадковий ехіноцитоз.

Спадкові ферментопатії. Прикладом ферментопатії може служити анемія на основі дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Хвороба спадкується домінантно, зчеплено з X-хромосою. Постійна анемія спостерігається рідко.

Як правило, хвороба проявляється гемолітичними кризами після прийому деяких ліків – сульфаніламідних препаратів (норсульфазолу, сульфодиметоксину, бісептолу), протималярійних (хініну, акрихіну) та протитуберкульозних засобів (тубазиду, фтивазиду, парааміносаліцилової кислоти). Усі названі препарати здатні окислити гемоглобін і виключити його з дихальної функції. У здорових осіб цього не стається завдяки існуванню антиоксидантної системи, важливим компонентом якої є відновлений глутатіон. При дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази кількість відновленого глутатіону зменшується. Тому медикаменти з окислювальними властивостями навіть у терапевтичних дозах окислюють і руйнують гемоглобін. Від його молекули відривається гем, а ланцюги глобіну випадають в осад (тільця Гейнца). Ці включення елімінуються в селезінці, але в процесі їх видалення втрачається частина поверхні еритроцита, який після цього швидко розпадається в кровоносному руслі. Таку ж провокуючу роль можуть зіграти деякі інфекційні хвороби – грип, вірусний гепатит, сальмонельоз.

В окремих осіб гемолітичні кризи виникають після вживання кінських бобів або вдихання пилку цієї рослини (фавізм). Активні фактори кінських бобів (віцин, конвіцин) окислюють відновлений глутатіон, зменшуючи потужність антиоксидантної системи. Ще один приклад ферментопатії – анемія на основі піруваткіназної недостатності.

Спадкові гемоглобінопатії. Із гемоглобінопатій найбільш розповсюджена серпоподібна клітинна анемія. У таких хворих замість гемоглобіну А синтезується гемоглобін S. Відрізняється він тим, що глютамінова кислота в ньому заміщена валіном у шостому положенні β -ланцюга. Ця заміна різко знижує розчинність гемоглобіну в умовах гіпоксії. Відновлений гемоглобін S у 100 разів менш розчинний, ніж окислений, і в 50 разів менш розчинний від гемоглобіну А. В кислому середовищі він випадає в осад у вигляді кристалів і деформує еритроцити, надаючи їм серповидної форми. Мембрана їх втрачає міцність, і настає внутрішньосудинний гемоліз.

Серпоподібна-клітинна анемія, як правило, проявляється в дитинстві, частіше зустрічається у людей (або їх нащадків) з тропічних та субтропічних регіонів, які є ендемічними, щодо малярії. Одна третина всіх корінних жителів Африки на південь від Сахари є носіями патологічного гену. У зв'язку з тим, що малярія є поширеним захворюванням у цьому регіоні, носії одного гену хвороби володіють підвищеною стійкістю до виживання.

За даними Національного інституту здоров'я, поширеність цього захворювання в США складає приблизно 1 випадок на 5000 жителів, переважно ураженими є американці африканського походження з півдня Сахари. У Сполучених Штатах приблизно у однієї особи з 500 новонароджених негроїдної раси мають серповидно-клітинну анемію.

Коли загальмований синтез α - або β -ланцюгів гемоглобіну, розвивається таласемія. Для неї характерні мішенеподібні еритроцити. У гетерозигот розвивається так звана мала таласемія, у гетерозигот – велика таласемія Кулі з вищим ступенем гемолізу еритроцитів.

Набуті гемолітичні анемії

Набуті гемолітичні анемії поділяються на **токсичні, імунні та механічні.**

Токсична анемія викликається гемолітичними отрутами. Миш'яковистий водень, нітробензол, фосфор, солі свинцю окислюють ліпіди або денатурують білки оболонок і частково строми еритроцитів, що веде до їх розпаду. Отрути

біологічного походження (бджолина, зміїна, грибна, стрепто- і стафілолізини) мають ферментативну активність і розщеплюють лецитин еритроцитарних мембран. Деякі паразити розмножуються в еритроцитах і руйнують їх.

Імунні гемолітичні анемії – це група захворювань із спільним патогенезом: у пошкодженні і гемолізі еритроцитів беруть участь антитіла або лімфоцити. Розрізняють ізоімунні, гетероімунні і аутоімунні гемолітичні анемії.

Під ізоімунними анеміями розуміють такі, коли в організм ззовні проникають антитіла проти еритроцитів або ж самі еритроцити, проти яких у хворого є власні антитіла. Приклад – гемолітична анемія плода і новонародженого. Вона виникає у зв'язку з неоднорідністю антигенної структури матері і дитини. Механізм її такий. Під час пологів в організм матері потрапляє деяка кількість крові плода. Якщо плід резус-позитивний, а мати – резус-негативна, то в її організмі починають продукуватися антитіла проти резус-антигенів плода. Під час повторної вагітності вони крізь плаценту проникають в організм плода і фіксуються на його еритроцитах. Ці комплекси руйнуються макрофагами, і розвивається анемія.

Небезпека появи гемолітичної анемії на основі резус-несумісності зростає з кожною вагітністю. Зрідка імунізація жінки стається після переливання резус-позитивної крові.

За аналогічним механізмом виникає анемія у дітей, матері яких мають кров групи 0. У 10 % вагітних наявні антитіла проти еритроцитарних антигенів А і В, що належать до класу IgG. Вони не зв'язані з попередньою імунізацією, легко проникають через плаценту і руйнують еритроцити плода. Частота цієї форми анемії однакова у дітей, народжених від першої, другої чи третьої вагітності.

Ще один приклад ізоімунної гемолітичної анемії – гемоліз після трансфузії групо- або резус-несумісних еритроцитів.

Гетероімунними гемолітичними анеміями називають такі, що зв'язані з появою на поверхні еритроцита нового антигена, який являє собою комплекс “гаптен-еритроцит”. Найчастіше такі комплексні антигени утворюються внаслідок фіксації на еритроцитах медикаментозних препаратів – пеніциліну,

цепорину, фенацетину, парааміносаліцилової кислоти. Гаптенами можуть бути і віруси. У деяких осіб на комплексні антигени “медикамент-еритроцит” і “вірус-еритроцит” виробляються антитіла, внаслідок чого еритроцити гинуть. Лізис їх відбувається в кров’яному руслі або вони поглинаються макрофагами.

При аутоімунних гемолітичних анеміях антитіла виробляються проти власних незмінених еритроцитів. Гемолізом ускладнюються такі хвороби, як хронічний лімфолейкоз, лімфосаркома, мієломна хвороба, системний червоний вовчак, ревматоїдний поліартрит, злоякісні пухлини. Ці форми анемії називають симптоматичними, оскільки вони виникають на фоні інших захворювань. Існує ще ідіопатична форма нез’ясованої етіології.

Гемолітична анемія, що зв’язана з механічним пошкодженням еритроцитів, зустрічається після протезування міжпередсердної перегородки, аортального і митрального клапанів. Зрідка гемолітичні кризи настають після тривалої ходьби або бігу по твердій поверхні (маршова гемоглобінурія). При цьому еритроцити руйнуються в капілярах стоп.

У периферичній крові при спадкових гемолітичних анеміях знаходяться клітини нормальної регенерації (велика кількість ретикулоцитів, поліхроматофіли, нормоцити) і дегенеративні форми (анізоцити, пойкилоцити, анулоцити, еритроцити з базофільною пунктацією, мікросфероцити при анемії Минковського-Шофара, серповидні еритроцити при гемоглобінопатії S, мішенеподібні –при таласемії).

Набуті гемолітичні анемії характеризуються наявністю у крові елементів фізіологічної регенерації, а також дегенеративних форм – анізоцитів, пойкилоцитів, анулоцитів, фрагментованих еритроцитів. При достатній регенераторній здатності кісткового мозку спільним проявом їх буде ретикулоцитоз.

Анемії від порушення еритропоезу

Анемії від порушення еритропоезу поділяються на **дефіцитні, гіпопластичні, метапластичні, дизрегуляторні.**

До групи дефіцитних анемії належать залізодефіцитна анемія, В₁₂- і фолієводефіцитна анемія.

Залізодефіцитна анемія складає 80 % усіх анемій і належить до найбільш розповсюджених захворювань у світі. Це результат дисбалансу заліза, коли темпи його поповнення ззовні відстають від затрат. В етіології хвороби головну роль відіграють повторні кровотечі, які спустошують резерви заліза в депо і зменшують його вміст у крові й кістковому мозку. У жінок, особливо у віці за 40 років, причиною анемії найчастіше стають значні (90-100 мл) і тривалі менструальні крововтрати. Багаторазові вагітності і лактації збільшують потребу в залізі і також приводять до анемії.

У чоловіків перше місце посідають кровотечі з травного каналу при виразці шлунка і дванадцятипалої кишки, пухлинах шлунка або кишечника, ерозивному гастриті, неспецифічному виразковому коліті, дивертикульозі товстої кишки.

Щомісячна втрата 100-125 мг заліза за півтора року приведе до залізодефіцитної анемії. Менше значення має втрата еритроцитів через сечовидільні шляхи. Залізодефіцитну анемію знаходять у частини донорів, які постійно здають кров.

Рідше залізодефіцитні анемії викликаються внутрішніми кровотечами. У жінки з ендометріозом кров виливається в ендометріозну порожнину. Якщо вона з'єднана з порожниною матки, це дає велику крововтрату під час менструації. Якщо ж ендометріоз локалізований в товщі матки, кров втрачається в замкнутий простір, звідки залізо не реутилізується.

При ізольованому легеневому синдромі або поєднанні його з хронічним гломерулонефритом (синдром Гудпасчера) кров просякає базальну мембрану альвеол. Залізо осідає у вигляді гемосидерину і повторно не використовується.

Дефіцит заліза може бути зумовлений порушенням його всмоктування у кишечнику, наприклад після обширної резекції тонкої кишки або при хронічному ентериті.

У дітей залізодефіцитна анемія виникає у зв'язку з недоношеністю, багатоплідною вагітністю, при відмові дитини від їжі. Збіднення організму дитини на залізо не супроводжується прискоренням його всмоктування у

кишечнику, тому що для засвоєння заліза з молока необхідні залізовмісні ферменти.

Залізо – це елемент, що відповідає за окисно-відновні процеси та біоенергетику в організмі. За участю заліза утворюються токсичні кисневі радикали, що негативно впливають на будь-які біологічні молекули. Оптимальні умови для доцільного використання та захист від окиснювальної токсичності заліза створюють залізовв'язувальні білки, які ізолюють іони заліза від внутрішніх тканин організму. Основні залізовв'язувальні протеїни – трансферин і феритин – транспортують і зберігають залізо в розчинній нетоксичній формі.

Дослідження останніх років показали участь заліза у забезпеченні таких важливих процесів, як проліферація та диференціювання клітин, клітинний та гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук та енергетичний обмін.

Залізо є необхідним для формування у клітинах центральної нервової системи D₂-рецепторів (рецепторів дофаміну). Відсутність або нестача дофамінових рецепторів порушує нормальне функціонування та розвиток дофамінергічних нейронів. Існує думка, що низький рівень заліза порушує процеси деградації g-аміномасляної кислоти, що призводить до порушення функціонування нейронів, які синтезують дофамін. Низький вміст заліза та порушення синтезу дофаміну часто виявляються у вигляді психоемоційного стану людини.

Все вищезазначене свідчить, що наслідком дефіциту заліза в організмі є не тільки гематологічна симптоматика, а й розлад функцій усіх клітин, особливо у високоаеробних тканинах .

В організмі здорової людини в середньому міститься 3-5 г заліза, 72,9 % якого входить до складу гемоглобіну, 3,3 % – міоглобіну та 16,4 % знаходиться в запасах (депо) у вигляді феритину (80 %) і гемосидерину.

Фізіологічні втрати заліза складають 0,6-1,2 мг/добу у чоловіків та 1,5-2 г/добу у жінок і компенсуються за рахунок заліза, яке потрапляє із їжею. В їжі при звичайному харчуванні міститься близько 14 мг заліза або у вигляді

складової гемі (м'ясо, риба), або негемове залізо (овочі, фрукти). Стінки кишок містять фермент гемоксигеназу, який розщеплює гем харчових продуктів на білірубін, оксид вуглецю (II) та іони заліза. Органічне залізо (Fe +2) добре всмоктується (до 20-30 %), а неорганічне – (Fe +3) – не більше 5 %. Всього за добу у верхніх відділах тонкої кишки абсорбується 1-2 мг заліза, або 8-15 % від того, що міститься у їжі. Всмоктування заліза регулюється клітинами кишечника-ентероцитами: збільшується при дефіциті заліза і неефективному еритропоезі і блокується при надлишку заліза в організмі. Покращують процес всмоктування аскорбінова кислота, фруктоза, пірро-виноградна кислота.

Абсорбція заліза із просвіту кишечника відбувається за допомогою білка – мукозного апотрансферину, який синтезується в печінці і надходить в ентероцити. Із ентероцитів виділяється в просвіт кишечника, в якому з'єднується із залізом і знову потрапляє в ентероцит. Транспорт від кишкової стінки до попередників еритроцитів і клітин-депо відбувається за допомогою білка плазми – трансферину. Невелика частина заліза в ентероциті поєднується із феритином, який можна вважати пулом заліза в слизовій тонкій кишці, що повільно обмінюється.

Зменшення потреби організму в залізі супроводжується зменшенням швидкості надходження його в плазму крові і збільшенням відкладення в ентероциті у вигляді феритину, який в подальшому через декілька днів елімінується при фізіологічному злущуванні епітелію кишечника. Збільшення потреби організму в залізі при зменшених запасах в депо супроводжується посиленням його надходження в плазму і різким зменшенням відкладення в ентероцитах.

У крові залізо циркулює в комплексі із плазмовим білком трансферином, який синтезується переважно в печінці, в невеликій кількості в лімфоїдній тканині, молочній залозі, тестикулах і яєчниках. Трансферин захоплює залізо із ентероцитів, із депо в печінці та селезінці і переносить його до рецепторів на еритрокаріоцитах кісткового мозку. Кожна молекула трансферину може зв'язати

два атоми заліза. У здорових осіб трансферин насичений залізом тільки на одну третину. Мірою кількості вільного трансферину в плазмі, який здатний повністю насичуватися залізом, є загальна залізов'язувальна здатність. Ненасичена залізом частина трансферину позначається як латентна залізов'язувальна здатність. Трансферин може також зв'язуватися із хромом, міддю, магнієм, цинком, кобальтом, але спорідненість до цих мікроелементів значно нижча, ніж до заліза.

Комплекс трансферин-залізо взаємодіє із трансфериновими рецепторами, які знаходяться на мембранах клітин еритрокаріоцитів і ретикулоцитів кісткового мозку і шляхом ендцитозу проникає в клітину. Там залізо звільняється від трансферину, зв'язується з внутрішньоклітинним білком сидерохіліном, який транспортує його в мітохондрії для синтезу гемових (гемоглобіну, міоглобіну, цитохрому, ферментів – каталази, лактопероксидази) та негемових сполук (феритину, гемосидерину, трансферину, ферментів – ксантиноксидази, НАД-Н-дегідрогенази, аконітази). Трансферин, який звільнився від заліза, неодноразово бере участь в транспорті заліза. Час напіввиведення трансферину із крові становить 8 діб.

Розвиток дефіциту заліза має три стадії. Перша – характеризується виснаженням запасів заліза без клінічних проявів – так званий прихований залізодефіцит (прелатентна стадія), виявити який можна лише шляхом визначення кількості гемосидерину в макрофагах кісткового мозку або досліджуючи абсорбцію радіоактивного заліза у шлунково-кишковому тракті. На цій стадії також зменшується рівень феритину в сироватці крові.

Друга стадія – це латентний залізодефіцит, що характеризується затримкою синтезу гему, збільшенням вмісту протопорфіринів в еритроцитах та зменшенням кількості сидеробластів у кістковому мозку. У цей період можуть спостерігатися гіпохромія, мікроцитоз, зменшення середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті.

Третя стадія характеризується розвитком клінічної картини залізодефіцитної анемії – спостерігається поглиблення гіпохромії та пойкилоцитоз еритроцитів, подальше зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та зменшення середнього об'єму еритроцитів, зниження рівня сироваткового заліза та підвищення загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки. У кістковому мозку виявляється гіперплазія еритрону внаслідок збільшення кількості поліхроматофільних нормобластів та майже повна відсутність сидеробластів.

Крім того, спостерігається деяке зниження рівня сироваткового феритину, еритроцитарного феритину та насичення трансферину залізом. Клінічні симптоми на цій стадії незначні і проявляються лише зниженням толерантності пацієнтів до фізичних навантажень, що зумовлено зменшенням активності залізовмісних ферментів. Проте рівень гемоглобіну в периферичній крові зберігається в межах норми.

Наслідком дефіциту заліза є, перш за все, пригнічення синтезу гемоглобіну і порушення кисень транспортної функції еритроцитів. Знижується активність залізовмісних і заліозалежних ферментів. Оскільки залізо входить до складу цитохрому С і цитохром-оксидази, пригнічується тканинне дихання і утворення енергії. Знижується резистентність еритроцитів до дії окислювачів. Це пояснюється частковою інактивацією антиоксидантної системи, компонентами якої є залізовмісні ферменти (каталаза).

Залізодефіцитна анемія – гіпохромна, колірний показник знижується до 0,6. У крові зменшений вміст заліза та гемоглобіну, мало еритроцитів. Характерний анізоцитоз і пойкилоцитоз з переважанням еритроцитів малих розмірів (мікроцитоз). Гіпохромні еритроцити мають вигляд тіней або анулоцитів.

В₁₂- і фолієводефіцитна анемії мають багато спільного в етіології і патогенезі і тому розглядаються разом. Дефіцит вітаміну В₁₂ виникає внаслідок трьох причин – відсутності внутрішнього фактора Кастла, ураження тонкого

кишечника і конкурентного поглинання вітаміну глистами і кишечною флорою. В усіх випадках обмежується його всмоктування в кров.

Внутрішній фактор – це глікопротеїд з молекулярною масою 50-60 кД, який секретується парієтальними клітинами шлунка і забезпечує всмоктування вітаміну В₁₂ у кишечнику. Він об'єднується з вітаміном в один комплекс, що зв'язується з специфічними рецепторами здухвинної кишки. Всмоктування вітаміну йде повільно (6-9 мкг/добу), а в разі недостатності фактора Кастла цей процес ще більше утруднюється. Фактор Кастла не синтезується в усіх випадках атрофії слизової шлунка, яка найчастіше виникає на спадковій основі за механізмом аутоагресії (перніціозна анемія).

Аутоантитіла утворюються проти мембрани парієтальних клітин і руйнують їх за участю комплементу. Синтез внутрішнього фактора гальмується також внаслідок токсичного ураження слизової шлунка нерозведеним спиртом і після гастроектомії.

Всмоктування вітаміну В₁₂ завжди порушене у хворих з хронічним ентеритом або резекцією тонкої кишки. Всмоктування фолієвої кислоти затримується, крім того, в осіб, що вживають протисудорожні препарати – дифенін, люмінал.

За використання вітаміну В₁₂ конкурує кишечна мікрофлора, яка у великій кількості побутує в дивертикулах товстого кишечника і в ділянці тонкої кишки, через яку не проходить їжа після накладання анастомозу (сліпа петля).

Відомі дві ферментативні реакції, що вимагають участі вітаміну В₁₂. Перша з них – перетворення уридин-монофосфату в тимідин-фосфат, який необхідний для синтезу ДНК. Ця реакція здійснюється за допомогою 5,10-метилентетрагідрофолієвої кислоти, джерелом якої є тетрагідрофолієва кислота, а для утворення останньої потрібний вітамін В₁₂. При його дефіциті, як і при дефіциті фолієвої кислоти, страждає синтез ДНК і поділ клітин. Друга В₁₂-залежна реакція – перетворення метилмалонової кислоти в янтарну. Ця реакція забезпечує включення жирних кислот у цикл Кребса, при дефіциті вітаміну В₁₂ вона блокується. Пропіонова і метилмалонова кислоти нагромаджуються у

токсичних для нервової системи концентраціях. Страждає синтез жирних кислот і мієліну.

Блокада V_{12} -залежних реакцій найбільше позначається на діяльності кісткового мозку, травного каналу і нервової системи. В кістковому мозку спотворюється еритропоез – еритробластний тип кровотворення замінюється на мегалобластний. Сповільнюється дозрівання еритроцитів, спостерігається кістковомозкова загибель молодих форм, у кров викидаються дегенеративні форми. Зменшується продукція лейкоцитів і тромбоцитів. Ці патологічні явища пояснюються тимідиною недостатністю, яка спричинює затримку синтезу ДНК і поділу кістково-мозкових клітин.

Ураження травного каналу проявляється генералізованими атрофічними і запальними змінами слизової рота, шлунка і кишечника – стоматитом, гастритом, ентеритом, колітом. Це запобігає всмоктуванню вітаміну V_{12} і поглиблює його дефіцит. Причина атрофії – пригнічення проліферації епітелію травного каналу у зв'язку з тимідиною недостатністю.

Дегенеративні процеси в задніх і бокових рогах спинного мозку (фунікулярний мієлоз) – третя характерна ознака дефіциту вітаміну V_{12} . В основі атрофічних змін лежить демієлінізація і пошкодження чутливих волокон спинного мозку. Про це свідчить поява парестезій у вигляді оніміння кінцівок, поколювання булавкою, повзання мурашок, відчуття холоду.

V_{12} -дефіцитна анемія – гіперхромна, колірний показник може перевищувати 1,3. Кровотворення відбувається за мегалобластним типом. Мегалобласт – найхарактерніша клітина крові і кісткового мозку при цій анемії. Вона велика за розміром (12-15 мкм у діаметрі), має базофільну, поліхроматофільну або оксифільну цитоплазму і ядро на різних етапах інволюції – від великого, соковитого до малого, щільного, ексцентрично розташованого. Якщо мегалобласт позбувається ядра, він перетворюється в мегалоцит дещо меншого розміру – 10-12 мкм у діаметрі.

Обидві клітини належать до елементів патологічної регенерації. Крім того, у периферичну кров викидаються дегенеративні форми еритроцитів – анізоцити,

пойкілоцити, еритроцити з базофільною пунктацією, залишками ядра (тільця Жолі) і ядерної оболонки (тільця Кебота). Серед нейтрофілів трапляються атипові гігантські клітини з гіперсегментованим ядром (до 10 сегментів).

Гіпо- і апластичні анемії об'єднують групу захворювань, основною ознакою яких є функціональна недостатність кісткового мозку. У основі патологічного процесу лежить порушення проліферації і диференціації клітин кісткового мозку. Характерною ознакою цього захворювання системи крові є повне виснаження (аплазія) кісткового мозку і глибоке порушення його функції, що супроводжується різко вираженою анемією, лейкопенією і тромбоцитопенією.

Між гіпопластичною і апластичною анемією є як кількісні, так і якісні відмінності. При апластичній анемії відзначається більш глибоке пригнічення кровотворення. Гіпопластична анемія характеризується помірно вираженим порушенням процесів проліферації та диференціації клітин кісткового мозку.

Гіпо- і апластичні анемії виникають внаслідок прямого ураження кісткового мозку іонізуючою радіацією, хімічними отрутами (бензол, сполуки важких металів, інсектициди), медикаментами (цитостатики, антибіотики, сульфаніламідні препарати, левоміцетин, метилтіоурацил), а також при хронічних інфекціях (туберкульоз, сифіліс, бруцельоз, гепатити).

Деякі гіпопластичні анемії мають спадкове походження і являють собою ферментопатії. У деяких випадках гіпо- і апластичні анемії виникають внаслідок утворення антитіл проти клітин кісткового мозку.

З'ясування етіології гіпопластичної анемії має важливе значення в зв'язку з можливістю усунення мієлотоксичного фактора і попередження подальшого прогресування захворювання. Основні етіологічні фактори (радіація, хімічні речовини, віруси) можуть чинити шкідливу дію на хромосомний апарат клітин кісткового мозку і тим самим порушувати синтез ДНК. Ці порушення призводять до пригнічення проліферації кістковомозкових клітин. Внаслідок цього кістковий мозок не може забезпечити необхідну продукцію еритроцитів,

гранулоцитів, тромбоцитів, що відбивається на складі периферичної крові і веде до панцитопенії.

Недостатня продукція кістковим мозком клітин обумовлює основні механізми розвитку захворювання – анемічний синдром, інфекційні ускладнення у зв'язку з гранулоцитопенією і геморагічний синдром, пов'язаний головним чином, із тромбоцитопенією.

При гіпопластичних анеміях картина периферичної крові характеризується різним ступенем анемії, лейкопенією, лімфопенією, тромбоцитопенією. Кістково-мозкове кровотворення характеризується пригніченням без вираженої аплазії, помірним зменшенням кількості елементів із затримкою їх дозрівання.

Серед елементів червоного ряду переважають поліхроматофільні і базофільні нормобласти. Затримка дозрівання мієлоїдних форм відбувається на стадії промієлоцитів і мієлоцитів. Мегакаріоцитарний паросток погано проліферує, виявляються дегенеративні форми.

У випадку апластичної анемії при дослідженні периферичної крові відзначається панцитопенія, різко виражена анемія з низьким ретикулоцитозом, відсутністю нормобластів. Вміст гемоглобіну знижується до 15-20 г/л, кількість еритроцитів – до 1,5-1,10 г/л з вираженим анізо-пойцітоцитозом. Відмічається лейкопенія, головним чином за рахунок зернистих форм з відносним лімфоцитозом, тромбоцитопенія різного ступеня. Дослідження кістково-мозкового кровотворення при апластичній анемії виявляє картину майже повного спустошення кісткового мозку.

Метапластичною анемією називають анемію, що виникла в результаті заміщення червоного кісткового мозку пухлинними клітинами (рак, лейкоз), волокнистою сполучною тканиною (мієлофіброз) або жировою тканиною.

Прикладом дизрегуляторних анемії може служити пригнічення еритропоезу у хворих на гіпотиреоз, у осіб із хронічною патологією нирок.

ЛЕЙКОЗ. ЛЕЙКОЦИТОЗИ. ЛЕЙКОПЕНІЇ

Лейкоз

Лейкоз – це пухлина, що виникає з кровотворних клітин і первинно пошкоджує кістковий мозок. Субстратом захворювання обов'язково є клітини кісткового мозку, а не якісь інші, що метастазували сюди і дали вторинний ріст. Хвороби, подібні до лейкозів, можуть виникати екстремедулярно, коли первинне запалення бластних (пухлинних) клітин закладене поза кістковим мозком, наприклад у лімфатичному вузлі. До таких пухлин відносять лімфоми і гематосаркоми. З часом ці хвороби можуть поширюватися на систему кровотворення і пошкоджувати кістковий мозок. На цьому етапі уже практично неможливо буває віддиференціювати гематосаркому від гострого лейкозу, а лімфому – від хронічного лімфолейкозу, але до лейкозів ці пухлини не належать.

Найхарактернішою ознакою лейкозу є заповнення кісткового мозку клітинами місцевого походження – лейкоцитами і їх попередниками, еритробластами, мегакаріобластами. Вони розмножуються у великих кількостях і виходять у кров. Лейкозні клітини за багатьма ознаками відрізняються від своїх нормальних гомологів, їх називають атиповими, як і при пухлинах.

За клінічною картиною лейкози поділяють на дві групи – гострі і хронічні. Це давній поділ. Він введений в кінці XIX століття Ру (1890) і Кеботом (1894). Класифікація ґрунтувалася на тривалості хвороби. Якщо тривалість життя пацієнта вимірювалася місяцями, лейкоз відносили до гострих, якщо роками – до хронічних. Діагноз ставився ретроспективно. У 1964 році в Кембріджі була створена нова класифікація. За цією класифікацією, до гострих лейкозів слід відносити такі лейкози, при яких мають місце розлади дозрівання клітин. При гострих лейкозах диференціація кровотворних клітин в основній масі не йде далі IV класу. Розростання клітин, які не дозрівають, приводить до нагромадження бластних клітин II, III і IV класів. Вони все більше захоплюють площу кісткового мозку за рахунок об'єму, який повинен бути зайнятий

нормальними гемопоетичними елементами. Врешті-решт клітини, що розрослися, проникають у кров і дають лейкоцитоз.

Наприкінці 70-х років минулого сторіччя французькими, американськими і британськими спеціалістами була створена сучасна ФАБ-класифікація гострих лейкозів, побудована на стабільних морфологічних і цитохімічних характеристиках, що відбивають особливості метаболізму лейкозних клітин. Оскільки, за сучасними уявленнями, все кровотворення на рівні II класу (класу частково детермінованих поліпотентних клітин-попередників) поділяється на два ростки – мієлоїдний і лімфоїдний, то й усі гострі лейкози поділяють на дві групи – мієлоїдні і лімфоїдні. В свою чергу, вони поділяються на окремі нозологічні форми.

Гострі мієлоїдні лейкози диференціюють за цитохімічними ознаками лейкозних клітин – наявністю або відсутністю пероксидази, кислої фосфатази, неспецифічних естераз, ліпідів, глікогену і складних вуглеводів. До цієї групи відносять такі форми гострих лейкозів:

M0 – гострий недиференційований лейкоз.

M1 – гострий мієлобластний лейкоз без дозрівання (до 3 % промієлоцитів).

M2 – гострий мієлобластний лейкоз з дозріванням (понад 3 % промієлоцитів).

M3 – гострий промієлоцитарний лейкоз (понад 30 % промієлоцитів).

M4 – гострий мієломонобластний лейкоз (понад 20 % промієлоцитів і понад 20 % промоноцитів).

M5 – гострий монобластний лейкоз.

M6 – гострий еритробластний лейкоз.

M7 – гострий мегакаріобластний лейкоз, кістковий мозок:

Гострі лімфоїдні лейкози розрізняють і за цитохімічними, і за морфологічними особливостями. Виділяють наступні форми:

1. Гострий лімфоїдний лейкоз загального типу (із клітин-попередників В-лімфоцитів).

2. Т-лімфобластний лейкоз.

2. В-лімфобластний лейкоз.

За ФАБ-класифікацією, гострі лімфоїдні лейкози поділяються на 3 групи – L1, L2, L3. Цей поділ базується на таких морфологічних характеристиках, як розміри клітин, характер хроматину, форма ядра і нуклеол, кількість цитоплазми, інтенсивність базофілії, вакуолізація цитоплазми. L1 – лейкоз, коли переважають малі лімфоїдні клітини; L2 – лейкоз з типовими лімфобластами; L3 – макролімфобластний лейкоз. У ФАБ-класифікації гострих лейкозів незвичним є включення гострого недиференційованого лейкозу в групу мієлобластних. Раніше виділяли його окремо або включали до лімфобластних. Зміна пояснюється тим, що зараз число недиференційованих лейкозів різко скоротилося за рахунок виділення як окремої форми лейкозу загального типу із попередників В-клітин. А ті лейкози, що залишилися в групі недиференційованих, дуже близькі до лейкозів мієлоїдної лінії.

До хронічних лейкозів віднесені такі форми, коли клітини кісткового мозку розростаються у великій кількості, але дозрівання відбувається нормально. Хвороба проходить у своєму розвитку три етапи:

1. Хронічний етап, протягом якого вона являє собою доброякісну пухлину і піддається медикаментозному впливу.

2. Етап прискореного розвитку (прогресування) хвороби, протягом якого поступово втрачається контроль над динамікою процесу.

3. Етап кризи бластних клітин, під час якого хронічний лейкоз трансформується у гострий (у 70 % – в гострий мієлобластний, у 30 % – в гострий лімфобластний). Криз виникає раптово і стає причиною смерті більшості пацієнтів.

Отже, тривалість життя пацієнтів з хронічним лейкозом залежить від того, коли настане криз бластних клітин, а цей момент прогнозувати поки що не вдається. Хронічні лейкози також поділяються на мієлоїдні і лімфоїдні. Серед хронічних лімфоїдних лейкозів розрізняють: хронічний В-лімфоцитарний лейкоз, хронічний Т-лімфоцитарний лейкоз, волосистоклітинний лейкоз.

Етіологія і патогенез лейкозу.

Згідно сучасних уявлень, лейкози виникають на генетичній, мутаційній основі. Мова йде про специфічні мутації кровотворних клітин, які приводять до суперактивації генів, що в нормі відповідають за їх проліферацію і диференціацію. Ці гени (проонкогени або клітинні онкогени) являють собою невід'ємну частину клітинного геному, але в той час мають приховані бластомогенні потенції. Надмірна експресія їх спричинює переродження кістковомозкових клітин у лейкозні.

Щодо етіології і патогенезу лейкози схожі на звичайні пухлини. Вони викликаються хімічними агентами, іонізуючими променями і ретровірусами. Встановлено кілька шляхів активації протоонкогенів кістковомозкових клітин: а) хромосомні аберації; в) генна ампліфікація; в) точкові мутації; г) вірусна трансдукція; д) інсерційний мутагенез.

Хромосомні аберації. На початку 70-х років минулого сторіччя були розроблені нові методи диференційного забарвлення хромосом, які дали можливість виявити у пухлинних клітинах людей (в тім числі – у лейкозних) коло 30 хромосомних аберацій. Ці не випадкові хромосомні зміни включають такі категорії: хромосомні транслокації, моно-, три- і тетрасомії, подвоєння окремих ділянок хромосом і т. ін. Найбільшу групу серед них складають хромосомні транслокації.

Виявлена чітка кореляція між розташуванням онкогенів і специфічними транслокаціями хромосом. Встановлено, що клітинні онкогени часто розташовані саме в тих ділянках хромосом, де найлегше, найзакономірніше відбуваються їх розриви з наступною транслокацією делетованих фрагментів. Звідси й з'явилося припущення, що транслокації можуть виступати як своєрідні активатори протоонкогенів. На даний час у хромосомах пухлинних клітин зареєстровано понад 80 точок, у яких систематично спостерігаються розриви. Співставлення розподілу цих пухлиноспецифічних точок розриву з локалізацією протоонкогенів у геномі людини показало, що більшість протоонкогенів розташована саме в зонах специфічних розривів хромосом. Деякий відсоток

відхилень від цієї закономірності пояснюється тим, що в одну форму лейкозу можуть потрапити кілька схожих нозологічних форм, які при сучасних методичних можливостях не вдається віддиференціювати. Крім того, одна й та ж форма лейкозу може виникнути в результаті дії різних механізмів.

Класичний приклад захоплення протоонкогенів у хромосомні транслокації – імуноглобулін продукуюча лімфома Беркіта. Для цієї пухлини характерні такі транслокації: $t\ 8/14$, $t\ 8/22$, $t\ 2/8$. Найчастіше спостерігається $t\ 8/14$. На хромосомі 14 знаходиться один із локусів важких ланцюгів імуноглобулінів (IgH), а в точці розриву 8-ї хромосоми локалізований онкоген c-myc, який переноситься із транскрипційно німої ділянки хромосоми 8 по сусідству з локусом IgH хромосоми 14 і тут експресується.

Значний практичний інтерес в плані аналізу ролі хромосомних аберацій в активації протоонкогенів складають хромосомні і генні хвороби, які характеризуються підвищеною нестабільністю хромосом без зміни їх кількості. До них належать хвороба Дауна, анемія Фанконі, синдром Блюма і синдром Луї-Бар. У 1961 р. встановлено, що при хворобі Дауна, в основі якої лежить трисомія за 21 хромосоною або транслокація 21-ї хромосоми на іншу ($t\ 22/21$ у чоловіків і $t\ 13-15/21$ у жінок), частота лейкозів зростає у 20 разів. Анемія Фанконі – це дитяча мієлопатія, що пов'язана з дефіцитом кісткового мозку і приводить до панцитопенії. Хворі діти мають, як правило, скелетні аномалії великого пальця і променевої кістки, а також гіперпігментацію шкіри. Спадкування аутосомно-рецесивне. У таких хворих знайдені різноманітні відхилення каріотипу від норми – хроматидні розриви, ацентрична фрагментація, дицентричні хромосоми, хроматидні обміни. Синдром Блюма характеризується низькою масою тіла при народженні, затримкою росту і розвитку, чутливістю шкіри до сонячного проміння і ураженням лица телеангіектазією. Спадкування – аутосомно-рецесивне. При цьому синдромі спостерігається значний процент розривів хромосом, як і при анемії Фанконі. Характерна ознака синдрому Блюма – симетричні чотирипроменеві хроматидні обміни між гомологічними хромосомами. При синдромі Блюма частота обмінів між сестринськими хроматидами

у 9 разів вища, ніж у здорових людей. Синдром Луї-Бар належить до імунодефіцитів. Він характеризується прогресуючою мозочковою атаксією і телеангіектазією. Спадкування – аутосомно-рецесивне. Хромосомна нестабільність полягає у розривах і транслокаціях довгого плеча 14 хромосоми. Особи, уражені будь-якою із цих хвороб, піддаються сильному ризикові розвитку у них злоякісних новотворів, в тім числі лейкозів. Біля половини хворих на анемію Фанконі хворіють на гострий мієлоїдний лейкоз. Коло 80 % хворих з синдромом Луї-Бар хворіють на лімфолейкоз або різноманітні лімфоми. Менше даних щодо синдрому Блюма, але загальна закономірність та ж сама.

Якщо лейкоз виник на ґрунті хромосомної нестабільності, то в певній кількості лейкозних клітин ми повинні виявити специфічні хромосомні аберації. З'ясовано, що лейкози справді часто поєднуються з аномаліями хромосомного апарату кровотворних клітин. Серед цих аномалій найчастіше зустрічаються реципрокні транслокації, рідше – делеції, ще рідше – інверсії.

За допомогою високоточних методів диференційного забарвлення хромосом вдалося з'ясувати, що для кожного типу лейкозу характерні специфічні хромосомні аберації і точки розриву. Цілком можливо, що аберації присутні в усіх лейкозних клітинах, але їх не знаходять через недосконалість диференційного забарвлення. Специфічні хромосомні аберації при різних видах гострих лейкозів приведені нижче.

Гострі мієлоїдні лейкози: M1 (гострий мієлобластний лейкоз без ознак дозрівання) – t 9/22; M2 (гострий мієлобластний лейкоз із ознаками дозрівання) – t 8/21; M3 (гострий промієлоцитарний лейкоз) – t 15/17 (94 % хворих); M4 (гострий мієломонабластний лейкоз) – inv 16; M5 (гострий монобластний лейкоз) – t 9/11; M6 (гострий еритромієлоз) – del 5 q, del 7 q; Гострі лімфоїдні лейкози (70 % хворих); L1-L2 (гострий мікролімфобластний лейкоз) – t 9/22; L2 (гострий лімфобластний лейкоз з типовими лімфобластами) – t 4/11; L3 (гострий макролімфобластний лейкоз) – t 8/14. Хронічні лейкози: Хронічний мієлоїдний лейкоз – t 9/22; Хронічний лімфоїдний лейкоз – t 11/14.

Найбільш вивчена транслокація 9/22, характерна для хронічного мієлолейкозу. Ця аномалія вперше була описана Nowell a. Hungerford у 1960 році у Філадельфії (США). Змінену хромосому назвали філадельфійською (Ph). Філадельфійська хромосома утворюється в результаті реципрокної транслокації між хромосомами 9 і 22. При цій транслокації спостерігається перенос проонкогена *abl* (із вірусу лейкозу мишей Абельсона) з 9-ї хромосоми на 22-у, а ділянка довгого плеча хромосоми 22, яка містить онкоген *sis* (із вірусу саркоми волосистих мавп), переміщується на довге плече хромосоми 9. Експресія гена *sis* в лейкозних клітинах не спостерігається, тоді як ген *abl* активується у вигляді транскрипції аномальної РНК, яка не міститься ні в нормальних кістково-мозкових клітинах, ні в лейкозних клітинах, де відсутня *t* 9/22. Тому вважають, що саме активація онкогена Абельсона є тим критичним механізмом, який ініціює хронічний мієлоїдний лейкоз.

Крім того, в лейкозних клітинах при хронічному мієлоїдному лейкозі знайдено онкобілок, розміри якого значно перевищують розміри онкобілка, що кодується онкогеном *abl*. Цей білок з молекулярною масою 210 кД кодується одночасно онкогеном *abl* з 9-ї хромосоми і ділянкою 22-ї хромосоми, яка прилягає до точки розриву. Цей химерний білок має тирозинкіназну активність. Експресія його характерна для всіх лейкозів з філадельфійською хромосомою, але мішень фосфорилування не встановлена. Ph-хромосома зустрічається майже у 90 % пацієнтів з хронічним мієлолейкозом, незалежно від стадії хвороби, і в усіх клітинах кісткового мозку. Транслокація 9/22 вважається стандартним варіантом і виявляється у 92 % носіїв Ph-хромосоми. У 4 % делетований сегмент 22 хромосоми транслокується на інші хромосоми (нестандартний варіант). Ще в 4 % випадків виявляється складний варіант транслокації із залученням трьох і більше хромосом.

Пацієнти з Ph-хромосомою мають нормальні хромосоми в усіх клітинах, за винятком системи гемопоезу. Ця специфічна аномалія впливає на всі клітини-попередники клітин крові, включаючи мегакаріоцитарні і еритропоетичні клітини. Але гематологічні і клінічні наслідки цієї транслокації проявляються

лише в гранулоцитарних елементах крові. Виходить, що дана хромосомна мутація, не дивлячись на те, що вона присутня в клітинах-попередниках багатьох типів, може впливати на характер росту лише однієї диференційованої тканини.

Аномалії каріотипу тільки тоді спричиняються до лейкозів, якщо вони захоплюють локуси хромосом, що містять протоонкогени. Активація цих протоонкогенів викликає патологічну проліферацію і лейкоз. Кожна хромосома має так звані ламкі ділянки, які ідентифіковані за допомогою диференційного забарвлення. Саме тут найчастіше відбуваються делеції, інверсії, транслокації, які стають ініціаторами активації протоонкогенів. Отже, всі спадкові синдроми, які характеризуються підвищеною хромосомною нестабільністю, можна розглядати як причинні фактори лейкозогенезу.

Незважаючи на це, хромосомну нестабільність не можна вважати єдиною причиною лейкозу. Це був би надто спрощений підхід. Крім спадкового фактора існує низка екзогенних факторів, також здатних викликати соматичні мутації. Це – іонізуюче проміння, хімічні мутагени і віруси.

Точкові мутації. Все очевидніше, що протоонкогени в переважній більшості випадків активуються за рахунок структурних змін саме під впливом хімічних і фізичних агентів. Серед хімічних речовин найбільш вивчена лейкозогенна дія бензолу. Вважають, що перший опис бензольного лейкозу зробив Le Noir у 1897 р. Він описав важке захворювання крові (лейкоцитоз, анемія, геморагія, гепатоспленомегалія) і швидкий летальний кінець у робітника, який мав контакт із бензолом. Багато вчених-лікарів звертає увагу на високу частоту еритролейкозів серед загальної кількості бензольних лейкозів (від 25 до 75 %). Існує підвищений ризик захворіти на лейкоз на бензоло-небезпечних виробництвах – хімічна очистка матеріалів з використанням бензоловмісних розчинників, виробництво плівкових матеріалів на основі резини, паперова і деревообробна промисловість. Механізм хімічного лейкозогенезу полягає в тому, що хімічні лейкозогени обумовлюють хромосомні і генні мутації. Деякі з цих мутацій захоплюють клітинні онкогени або їх регуляторне генне оточення і ініціюють лейкозну трансформацію кістковомозкових клітин.

Із фізичних агентів найсильнішу лейкозогенну дію мають іонізуючі промені. Точно доведено, що зростання частоти лейкозів мало місце після бомбардування Хіросіми і Нагасакі у 1945 році. Наприклад, з'ясовано, що хронічний мієлолейкоз серед потерпілих прийшовся на дві вікові групи – до 9 років і після 30 років (на момент вибуху бомб). Проблема екологічних порушень стоїть гостро і в мирний час. У 1984 році описане зростання лейкозів у Західній Шотландії, де побудували атомну електростанцію. Проаналізувавши частоту захворювання на протязі 6 років від введення в дію станції, дослідники знайшли тенденцію до збільшення захворюваності. Чорнобильська аварія дала ще більш трагічні наслідки. Поява лейкозів зафіксована також у випадках застосування іонізуючого опромінення з лікувальною метою – у хворих із анкілозуючим спондилітом (хворобою Бехтерева), мієломою, лімфогранулематозом. Помічено, що рентгенологічні обстеження вагітних супроводжуються зростанням гострого лейкозу у їх дітей. Приблизно 25-35 % клітин, переважно лімфоцитів, після терапевтичного опромінення містять хромосомні аберації у вигляді кільцевих хромосом, дицентричних хромосом і ацентричних фрагментів. Відома лейкозогенна дія радіоактивних ізотопів. Радіоактивний фосфор, який широко використовується для лікування еритремії (хвороби Вакеза), давав гострий лейкоз у 15-18 % хворих, в той час коли при інших методах лікування бластна трансформація не перевищувала 3 %.

Знайдені також хромосомні аберації у спеціалістів в результаті професійного опромінення. Сюди належить персонал, що обслуговує атомні реактори, особи, що потрапили в аварії, які супроводжувалися викидом радіації. Хромосомні аберації у них проявлялися кільцевими і дицентричними хромосомами, хромосомними розривами. Поєднане застосування цитостатиків і опромінення давало ще більш значне почащення гострих лейкозів.

Генна ампліфікація. Генна ампліфікація – збільшення числа копій окремих генів у відповідь на зміни навколишнього середовища. В результаті утворюються два типи цитогенетичних структур: гомогенно забарвлені ділянки хромосом і подвійні мініхромосоми. У лейкозних клітинах виявлені

ампліфіковані копії деяких протоонкогенів. Вперше ампліфікований онкоген *c-myc* був зареєстрований в клітинах промієлоцитарного лейкозу людини – у 8-32 рази. В клітинах хронічного мієлолейкозу людини виявлено ампліфікований сегмент онкогена *c-abl*. Сама по собі ампліфікація онкогена не належить до ініціюючих подій в канцерогенезі, а зв'язана з прогресією уже ініційованих клітин. Але в будь-якому випадку ампліфікація гена веде до підвищення рівня експресованої РНК, причому точно пропорційно кількості ампліфікованої ДНК. Збільшення кількості продукту онкогена, навіть якщо він не змінений, може привести до злоякісної трансформації.

Вірусна трансдукція. Для більшості лейкозів гризунів, птахів і ссавців була доведена їх вірусна етіологія шляхом виділення вірусу і відтворення за його допомогою такого ж захворювання у здорових тварин. Наприклад, був виділений ретровірус лейкозу у мишей (Moloney, 1962), вірус лейкозу Рауса у курей. Ці результати спонукали дослідників зайнятися пошуком ретровірусів, які викликали б лейкози у людей. До кінця 70-х років минулого сторіччя ці пошуки не давали успіху, і тільки у 1982 році був виділений ретровірус від хворого з хронічним Т-клітинним лейкозом і названий людським Т-клітинним вірусом. За лейкозогенними властивостями ретровіруси поділяються на дві групи – швидкотрансформуючі (віруси гострого лейкозу) і повільнотрансформуючі (віруси хронічного лейкозу).

Ретровіруси гострого лейкозу характеризуються тим, що їх геном несе у собі додатковий ген (клітинний онкоген – *c-onc*), захоплений із генома клітини і вмонтований у вірусну РНК на місці котрогось реплікативного гена (*gag*, *pol*, *env*). Саме цей додатковий ген вважають специфічним фактором, що викликає злоякісну трансформацію клітини-господаря. Тільки тепер він уже називається не клітинним, а вірусним онкогеном (*v-onc*), а процес пасажу клітинного онкогена через вірус називається вірусною трансдукцією.

Трансдукований ретровірусом клітинний онкоген має високу схильність до експресії. Причина, перш за все, в тому, що він захоплюється вірусом без регуляторних (репресорних) генів. Крім того, ДНК-копія ретровірусу з

онкогеном не цілком точно зчитується з РНК матриці зворотною транскриптазою. Іншими словами, РНК-геном ретровіруса, втім числі v-onc, в процесі копіювання ДНК часто піддається мутаціям. Мутантний вірусний онкоген, повторно потрапивши в клітинний геном, легко експресується через те, що стає недоступним для генів-репресорів.

Високоонкогенні ретровіруси – найбільш ефективні лейкозогени. Пояснюється це тим, що наявні в них онкогени – це гени клітинного походження, які в нормі відповідають за проліферацію клітин. Тому їх експресія за умови втрати генного і епігеномного контролю вища, ніж за умови хімічної чи фізичної мутації.

Інсерція провірусу. Повільнотрансформуючі ретровіруси, до яких належить більшість вірусів лейкозу, не містять онкогенів. Ці віруси індукують експериментальні лейкози у тварин менш ефективно, ніж високоонкогенні віруси. Повільнотрансформуючі ретровіруси викликають трансформацію клітин тому, що їх ДНК-копії вставляються у клітинний геном поряд з клітинним онкогеном і активують його до неприродно високого рівня експресії, здатного викликати лейкоз. З'ясовано, що при однотипних лейкозах повільнотрансформуючі віруси локалізовані поблизу одного й того ж онкогена.

При Т-клітинному лейкозі і лімфомах у людей онкогени найчастіше активуються вірусами лейкозу мишей і щурів (pim-1, tck). Обидва ці гени кодують онкобілки, які належать до протеїнкіназ. При еритролейкозах ген c-erb В часто переривається вбудованим провірусом, в результаті чого синтезуються зовсім нові транскрипти і білки erb В. Механізм активації онкогенів за допомогою інсерції провірусу принципово не відрізняється від механізму вірусної трансдукції, оскільки в основі обох цих явищ лежить один і той же процес – втрата клітинного контролю над онкогеном і перехід його під вірусний контроль.

Трансактивація транскрипції. Останніми роками відкрито ще один механізм активації клітинних онкогенів, названий транактивацією. Цей механізм характерний для родини Т-лімфотропних вірусів людини, схожих з ними вірусів

мавп, В-лімфотропного вірусу великої рогатої худоби. Т-лімфотропні віруси людини – єдині існуючі в даний час віруси, етіологічна роль яких у виникненні лейкозу людини точно доведена. Вони викликають Т-клітинний лейкоз і лімфому Беркіта. Вони не мають онкогенів, належать до групи вірусів хронічного лейкозу і являють собою єдиний винятковий приклад вірусів хронічного лейкозу, які трансформують клітини в культурі. Суть транскрипційної трансактивації полягає в тому, що названі віруси синтезують специфічні білки, які стимулюють експресію провірусу, а також активують гени, які беруть участь у клітинному рості.

Лейкозний клон. Виникає питання: Які саме клітини кісткового мозку служать мішенями для дії різних лейкозогенних факторів – іонізуючих променів, хімічних канцерогенів, ретровірусів? Сучасні дослідження свідчать про те, що клітинами-мішенями служать стовбурові клітини кісткового мозку, хоч не виключено, що клітини II і III класів також можуть залучатися до процесу лейкозогенезу. Проте стовбурові клітини значно раніше і частіше включаються в лейкозний процес, тому зараз домінує уявлення про лейкоз як про «хворобу стовбурових клітин».

Ще одне питання: Лейкоз виникає на ґрунті трансформації однієї стовбурової клітини чи багатьох одночасно? Нормальний гемопоєз поліклональний. Він забезпечує повноцінний і рівномірний розвиток усіх ростків кровотворення – лімфоїдного, мієлоїдного, еритроїдного, мегакаріобластного. При лейкозі картина міняється. При лейкозі утворюється патологічний автономний лейкозний клон із трансформованих стовбурових клітин, який має селективну перевагу перед іншими стовбуровими клітинами. Клітини лейкозного клону здатні до інтенсивної проліферації і витісняють всі інші, нормальні клітини. Доведено, що всі клітини лейкозного клону походять з однієї трансформованої клітини, точно так, як у випадках звичайних пухлин. Системний характер лейкозу свідчить начебто проти цього твердження. Адже лейкозом швидко захоплюється вся кровотворна тканина. Проте це лише зовнішній симптом, який не відбиває справжніх подій. Насправді вся маса

лейкозних клітин, де б вони не знаходилися, іншими словами, весь лейкозний клон – це нащадки однієї трансформованої стовбурової клітини. Різниця від звичайних пухлин полягає лише в тому, що метастазування при лейкозах починається на дуже ранніх етапах хвороби.

Лейкозний клон – не однорідний. Він складається з клітин двох популяцій – проліферуючої (G1) і непроліферуючої (G0). Проліферуюча популяція складає всього 10 % лейкозних клітин. За проліферативною здатністю популяція G1 відрізняється від нормальних клітин. Її проліферативна активність складає не більше 40 % активності нормальних клітин. Наприклад, час розмноження лейкозних клітин складає 40-80 год замість 12-20 год для нормальних клітин кісткового мозку, тобто подовжується у 4-5 разів. Як тоді пояснити, що лейкозний клон, де лише 10 % проліферуючих клітин і в 4-5 разів довший час розмноження, дає за короткий період величезну масу клітин? Виявилось, що справа тут у кількості поділів. У нормальному кістковому мозку стовбуровій клітині достатньо 5-10 поділів, щоб вона дійшла до мієлоцита. При лейкозі число мітозів різко збільшується, а при гострому лейкозі клітини ще й повністю втрачають здатність до диференціації.

Розрахунки показують, що одна клітина за 40 поділів здатна утворити клітинну масу, що дорівнює 1 кг. Саме при такій лейкозній масі починають проявлятися клінічні ознаки лейкозу. Така лейкозна маса може утворитися приблизно за 4-5 місяців. G0-популяція лейкозних клітин виконує роль резерву. Ці клітини можуть довго перебувати в дрімотному стані як у кістковому мозку, так і в крові, можуть виходити із судин в тканини, осідати там і давати екстремедулярні вогнища кровотворення. Співвідношення між цими двома популяціями лейкозних клітин визначає стан лейкозного процесу – прогресія, ремісія, рецидив.

Дуже важливою ланкою патогенезу лейкозів є пригнічення лейкозними клітинами нормального гемопоезу. По-перше, лейкозні клітини здатні продукувати в надлишковій кількості колонієстимулюючий фактор (стимулятор мієлопоезу), який сильніше діє на лейкозні клітини, ніж на нормальні

попередники гемопоезу. По-друге, лейкозні клітини мають здатність вибірково пригнічувати проліферацію і диференціацію нормальних клітин-попередників за допомогою гуморальних інгібіторів. По-третє, лейкозні клітини активніше, ніж нормальні, відповідають на ростові фактори. Наприклад, переважна активація проліферації клітин-попередників В-лімфоцитів забезпечується одним із регуляторів нормального лімфопоезу – низькомолекулярним фактором росту.

Поступово фракція нормальних клітин-попередників буде виснажуватися. Кістковий мозок заповнюється лейкозною масою. Ця перебудова обумовлює головні клінічні ознаки лейкозу: метапластична анемія, тромбоцитопенія і геморагічний синдром, пригнічення імунітету, зниження резистентності до інфекційних агентів. Хворі помирають або від крововиливу, або від інфекції.

Особливості порушення гемопоезу при гострому і хронічному лейкозах обумовлюють різну гематологічну картину при них. При гострому лейкозі в периферичній крові буде багато молодих клітин (II, III і IV класів) і дуже мало дозрілих клітин, оскільки диференціація їх припиняється на рівні названих класів. При хронічному лейкозі дозрівання клітин іде до кінця, тому в крові буде багато клітин усіх класів (молодих, перехідних і дозрілих). Відсутність перехідних форм при гострому лейкозі (*hiatus leucemicus*) – одна з характерних морфологічних відмінностей цього лейкозу від хронічного.

В типових випадках усі види лейкозу супроводжуються лейкоцитозом, іноді – до $500 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарна формула характеризується гіперрегенераторним зсувом вліво. Розвивається анемія і тромбоцитопенія. Картина крові при різних видах лейкозу має свої особливості.

При гострому мієлобластному лейкозі у крові багато мієлобластів, трапляються поодинокі дозрілі гранулоцити (паличкоядерні, сегментоядерні), відсутні перехідні форми – промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити (лейкемічний провал).

При хронічному мієлолейкозі наявні усі форми гранулоцитів – молоді, перехідні і дозрілі. Переважають нейтрофіли. Збільшена кількість еозинофілів, а також базофілів (до 3-5 %) – еозинофільно-базофільна асоціація. З

прогресуванням хвороби лейкоцитарна формула все більше зсувається вліво – зростає процент мієлоцитів, промієлоцитів, мієлобластів. У термінальній стадії з'являються монобласти, еритробласти, недиференційовані клітини (бластний криз). Хвороба набирає гострого перебігу. При хронічному лімфолейкозі у крові велика кількість дозрілих лімфоцитів, поодинокі пролімфоцити і лімфобласти, значна кількість зруйнованих лімфоцитів (тіні Гумпрехта).

В етіології і патогенезі лейкозів ще багато незрозумілого. Фрагментарність наших уявлень суттєво позначається на класифікаціях і схемах лікування. Але в цій галузі працюють численні наукові колективи, і ми кожного року отримуємо нові дані. Особливо багато уваги відводиться вивченню ретровірусів. Саме в цьому напрямку прогноуються найістотніші успіхи.

Лейкоцитози. Лейкопенії.

Лейкоцитозом називають збільшення кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові (норма – $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$). Виділяють абсолютний і відносний лейкоцитоз. Абсолютний лейкоцитоз пов'язаний із підвищеною лейкопоетичною функцією кісткового мозку, відносний – з перерозподілом лейкоцитів, наприклад при шоку, запаленні. Дивлячись, за рахунок якого виду лейкоцитів збільшується їх загальна кількість, розрізняють нейтрофіліоз, еозинофілію, базофілію, лімфоцитоз і моноцитоз.

Нейтрофіліоз супроводжує такі процеси, як гостре запалення, викликане стрепто- і стафілококами, розпад пухлини, інфаркт міокарда. Еозинофілія характерна для алергічних (бронхіальна астма, кропивниця, сінна гарячка) та інфекційно-алергічних захворювань (ревматизм, скарлатина), хронічного мієлолейкозу. При глистних і паразитарних інвазіях (аскаридоз, трихінельоз, ехінококоз) кількість еозинофілів може сягати 50 %. Базофілія – явище, яке зустрічається нечасто, зокрема при хронічному мієлолейкозі, гемофілії, гіпотиреозі. Лімфоцитоз виникає при хронічних інфекційних хворобах (туберкульоз, сифіліс), вірусних інфекціях (кір, гепатит), хронічному лімфолейкозі, тиреотоксикозі, акромегалії. Моноцитоз спостерігають при деяких вірусних хворобах (інфекційний моноклеоз), туберкульозі, септичному ендокардиті, у

хворих, які одужують після кору, краснухи, висипного тифу. Як фізіологічне явище лейкоцитоз зустрічається під час інтенсивної м'язової роботи, перетравлювання їжі, у вагітних.

Зменшення кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові називають лейкопенією. Вона також буває абсолютною і відносною. Абсолютне зменшення лейкоцитів настає внаслідок пригнічення лейкопоезу в кістковому мозку (радіаційне ураження, метастази пухлини), надмірного руйнування лейкоцитів у крові або запальному вогнищі, значного виділення їх з організму (гнійний ендометрит). Відносна лейкопенія є наслідком перерозподілу лейкоцитів.

Лейкопенії класифікують залежно від того, які форми лейкоцитів зменшуються в переважній кількості. Нейтропенія може бути результатом генетично детермінованої блокади проліферації гранулоцитів (спадкова нейтропенія) або мати екзогенне походження. Пригнічення лейкопоезу викликають іонізуючі промені, токсичні речовини (бензол), інфекційні хвороби з виснажливим перебігом (черевний і висипний тифи, грип, кір), медикаменти (цитостатики, сульфаніламідні препарати), дефіцит вітаміну В12 і фолієвої кислоти.

Еозинопенію спостерігають при насиченні організму глюкокортикоїдами (хвороба Іценка-Кушинга, введення кортизолу з лікувальною метою). Лімфоцитопенія вказує на наявність імунодефіциту (спадкові імунодефіцитні стани, променева хвороба, міліарний туберкульоз). Моноцитопенію спостерігають у хворих з сепсисом, променевою хворобою.

Одночасне зменшення зернистих форм лейкоцитів (нейтрофілів, еозинофілів, базофілів) у периферичній крові називають агранулоцитозом. Якщо пригнічені всі ростки лейкопоезу, виникає алейкія. Поєднання алейкії, анемії і тромбоцитопенії позначають терміном "панцитопенія". Ці стани розвиваються внаслідок грубого ураження кісткового мозку – іонізуючими променями, отрутами, деякими пліснявими грибами, лікувальними препаратами, важкими інфекціями.

Різні форми лейкоцитів знаходяться в певному співвідношенні, яке називають лейкограмою. Найбільше практичне значення має аналіз клітин нейтрофільного ряду. В лейкоцитарній формулі Шиллінга молоді форми нейтрофілів (мієлоцити, метамієлоцити, паличкоядерні нейтрофіли) розташовані зліва, а зрілі (сегментоядерні) – справа. Тому зростання кількості молодих форм називають ядерним зсувом вліво, а коли збільшується кількість сегментоядерних нейтрофілів – ядерним зсувом вправо.

Ядерний зсув вліво має кілька варіантів: регенераторний, гіперрегенераторний і дегенеративний. Регенераторний зсув виникає на фоні лейкоцитозу і характеризується збільшенням кількості паличкоядерних нейтрофілів і метамієлоцитів, а також появою поодиноких мієлоцитів. Ці зміни вказують на високу лейкопоетичну спроможність кісткового мозку. Гіперрегенераторний зсув – це поява, крім великої кількості паличкоядерних нейтрофілів і метамієлоцитів, ще більш ранніх форм – мієлоцитів і промієлоцитів на фоні збільшення або зменшення загальної кількості білокрівців. Такі зрушення свідчать про гіперплазію кісткового мозку з подальшим виснаженням нейтрофільного ростка. Дегенеративний зсув вказує на пригнічення лейкопоезу. В крові зростає кількість паличкоядерних нейтрофілів з ознаками дегенерації їх ядер і цитоплазми. Метамієлоцити відсутні, кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшена.

Для ядерного зсуву вправо характерна гіперсегментація ядер нейтрофілів – утворюється 5 і більше фрагментів. Прикладом такого зрушення може бути В12-дефіцитна анемія.

Лейкемоїдні реакції. Лейкемоїдні реакції-патологічні реактивні зміни крові, що нагадують картину крові при лейкозах, але не є проявом проліферації злоскісних бластних пухлин. Вони поділяються на наступні: лімфоцитарні, моноцитарні, мієлоїдні, нейтрофільні, еозинофільні, базофільні.

Лімфоцитарні лейкемоїдні реакції характеризуються збільшенням абсолютної кількості лімфоцитів понад 4×10^9 /л у дорослих, понад 9×10^9 /л у дітей молодшого віку, понад 8×10^9 /л у дітей старшого віку. Причинами виникнення

лімфоцитарних лейкемоїдних реакцій можуть бути: інфекційний лімфоцитоз, гострий (стресовий лімфоцитоз), персистуючий (хронічний) лімфоцитоз, захворювання ендокринної системи.

Інфекційний лімфоцитоз виникає при наступних патологічних станах: вірусні інфекції, синдром інфекційного мононуклеозу, гострий інфекційний доброякісний лімфоцитом, краснуха, вітрянка, вірусні гепатити, бактерійні інфекції (кашлюк, скарлатина, туберкульоз, ерсиніоз, хвороба кошачих подряпин, бруцельоз, черевний тиф), протозойні інвазії, малярія, токсоплазмоз

Синдром інфекційного мононуклеозу розвивається при інфікуванні вірусом Епштейн-Барра (гетерофільно-позитивна форма), цитомегаловіром, вірусом герпесу II, гепатиту А або В та ін. (гетерофільно-негативна форма). Він характеризується вираженою інтоксикацією, лихоманкою, ангіною, фарингітом, петехіальною висипкою на піднебінні, полілімфоаденопатією, гепатоспленомегалією, можливе ураження нервової системи. При цьому в крові спостерігається лейкоцитоз $12-20 \times 10^9/\text{л}$, абсолютний лімфоцитоз з появою атипових лімфоцитів, можливі моноцитоз, тромбоцитопенія, позитивні серологічні тести.

Гострий інфекційний доброякісний лімфоцитоз часто виникає у дітей до 10 років. Його причиною є ентеро- або аденовіруси. Інкубаційний період триває 2 тижні. В мієлограмі вміст лімфоцитів нормальний або дещо підвищений, ШОЕ без змін. При бактерійних інфекціях лімфоцитоз характерний для кашлюка, скарлатини, туберкульозу, ерсиніозу, хвороби котячих подряпин, бруцельозу, черевного тифу.

Хвороба котячих подряпин вперше була описана у 1950 р. Вона викликається бактеріями з групи *Chlamidiae*. Інкубаційний період триває від 1-2 тижнів до 50-60 днів. При цьому характерні місцеві зміни: – почервоніння-везикула-ерозія-рубець. Спостерігається регіонарна лімфаденопатія, інтоксикація, можлива гепатоспленомегалія. В крові лейкопенія або лейкоцитоз, але завжди спостерігається лімфоцитоз до 60%.

Стресові лімфоцитози розвиваються при травмах, великих операціях, гострій серцевій недостатності, епілептичному статусі, септичному шоці. Він триває від кількох годин до кількох днів. Персистуючий лімфоцитоз характерний для ревматоїдного артриту, злоякісної тимомі, саркоїдозу, туберкульозу, сифілісу, куріння, для таких ендокринних захворювань як хронічна надниркова недостатність, дифузний токсичний зоб. Мієлоїдні лейкоїдні реакції бувають псевдобластні, промієлоцитарні, нейтрофільні, двох або трьох ростків, еозинофільні, базофільні, моноцитарного типу, цитопенії, еритроцитози. Моноцитарно-макрофагальні реакції характерні для інфекційного ендокардиту, сепсису, інфекційного мононуклеозу, туберкульозу, саркоїдозу, хвороби Крона, ревматизму, системного червоного вівчака, системних васкулітів. Нейтрофільні лейкоїдні реакції бувають гострі та хронічні. Для них характерно підвищення абсолютної кількості нейтрофілів у крові понад 8×10^9 /л. Причиною гострого нейтрофіліозу бувають: фізичні, емоційні фактори, гострі локальні та системні інфекції, запалення або некроз тканини, вплив ліків, гормонів, токсинів. Хронічний нейтрофіліоз розвивається при інфекціях, хронічних запальних захворюваннях (ревматоїдний артрит, системні васкуліти, подагра тощо), при тривалому застосуванні гормонів та ліків, при злоякісних пухлинах, ендокринних захворюваннях, вроджених захворюваннях (с-м Дауна). Еозинофільні лейкоїдні реакції характеризуються збільшенням рівня еозинофілів понад $0,4 \times 10^9$ /л у дорослих та понад $0,7 \times 10^9$ /л у дітей. Причинами еозинофілії є паразитарні інвазії, вірусні і бактеріальні інфекції, алергічні захворювання, медикаменти, шкірні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, системні васкуліти, гастроентерологічні захворювання, пухлини, гіпереозинофільний синдром, синдром міалгії-еозинофілії, імунодефіцитні стани. Для паразитарних інвазій характерна еозинофілія 18-30 %. При трихінельозі спостерігається лейкоцитоз до 20×10^9 /л, 20-40 % еозинофілів, міалгії (2-3 міс). Для опісторхозу характерне збільшення еозинофілів 20-30 %, нейтропенія, анемія. Аскаридоз може супроводжуватись еозинофільною пневмонією, бронхітом, плевритом, анемією. Для ідіопатичного еозинофільного

синдрому характерна прогресуюча слабкість, схуднення, болі в животі, сухий кашель, шкірне свербіння, набряк Квінке, підвищення температури і пітливість уночі, гепатоспленомегалія, ураження серця, вогнищеві інфільтрати в легенях, ураження, еозинофілія понад $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Базофілії характеризуються підвищенням вмісту базофілів понад $0,15-0,2 \times 10^9/\text{л}$. Вони розвиваються при алергічних реакціях та захворюваннях, хронічному мієлолейкозі, стану після спленектомії, гіпофункції щитовидної залози, лікуванні естрогенами, туберкульозі.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ГЕМОСТАЗУ

Механізми гемостазу

Кров циркулює у замкнутому просторі під тиском. Процеси, які підтримують кров у рідкому стані та забезпечують зупинку кровотечі при пошкодженні стінки судини, об'єднуються у систему гемостазу. Система гемостазу складається зі загортальної (її активність передбачає утворення тромбів), протизгортальної (запобігає утворенню тромбів) та фібринолітичної (сприяє розчиненню тромбів). В фізіологічних умовах між цими системами існує динамічна рівновага, яка запобігає кровоточивості і тромбоутворенню. Гемостаз забезпечується взаємодією трьох компонентів – судинної стінки, клітин крові і плазми. Кожний із цих елементів можна розглядати як джерело біологічно-активних речовин, до яких належать: фактори згортання і фібринолізу; активатори цих процесів; інгібітори цих процесів; кофактори цих процесів; активатори й інгібітори кофакторів. Згортальна система. Кількість речовин (факторів), які задіяні в системі гемостазу, зростає лавиноподібно. Розрізняють два механізми гемостазу: судинно-тромбоцитарний (первинний – забезпечує достатній гемостаз головним чином у капілярах) і коагуляційний (вторинний – забезпечує надійне тромбоутворення з утворення міцного тромба). Ці два механізми не слід вважати двома послідовними етапами, тому що вони працюють поєднано, переважно в одних і тих самих часових рамках.

Судинно-тромбоцитарний гемостаз, що включає 2 головних учасники – судинну стінку та тромбоцити здійснюється шляхом місцевої вазоконстрикції (спазму судин), адгезії тромбоцитів та агрегації тромбоцитів. Місцева вазоконстрикція після пошкодження тканини зумовлена скороченням гладеньких м'язів артеріол під впливом норадреналіну, який виділяється в адренергічних синапсах. Завдяки цьому кровотеча протягом перших 30 секунд після пошкодження судини є незначною. Роль вазоконстрикцій зводиться не тільки до обмеження початкової крововтрати. Завдяки їй відбувається місцева акумуляція гемостатичних речовин. Вазоконстрикція сприяє викиданню тканинного тромбопластину (фактор III), а норадреналін активує фактор XII (Хагемана).

Адгезія (прилипання) тромбоцитів настає тому, що вони вступають у контакт з деендотелізованою судинною стінкою, це відбувається за умови активації тромбоцитів, зокрема в них утворюється тромбоксан A_2 .

Активовані тромбоцити зразу ж підходять до деендотелізованої ділянки, зв'язуються своїми рецепторами з колагеновими волокнами базальної мембрани, розпластуються і закривають дефект.

Адгезія відбувається дуже швидко, протягом 3-10 с. У ній бере участь особливий білок плазми – фактор Вілебранда. Агрегація тромбоцитів – наступний етап судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Паралельно із прилипанням до колагену та інших субендотеліальних структур тромбоцити починають склеюватися між собою. На розпластані тромбоцити швидко осідають інші. Так утворюються агрегати із 3-20 тромбоцитів. Кількість їх в ділянці пошкодження швидко зростає. Через 1-3 хвилини тромбоцити повністю закривають пошкоджену ділянку. Первинний тромб здатний зупинити кровотечу в судинах, де невисокий тиск (капіляри, вени). Осідання циркулюючих тромбоцитів на адгезовані тромбоцити спричинюється біологічно активними речовинами, серед яких найбільше значення мають дві – тромбоксан A_2 і АДФ. Вони виробляються активованими тромбоцитами. Тромбоксан A_2 – метаболіт арахідонової кислоти. Агрегуючі агенти (колаген, АДФ, тромбін) викликають мобілізацію Ca^{++} із щільних мікротрубочок, розташованих безпосередньо під мембраною. Збільшення концентрації іонів Ca в цитоплазмі приводить до стимуляції скоротливого білка тромбастеніну в тромбоцитах, а також до активації кальцій-чутливої фосфоліпази A_2 . Вона розщеплює фосфоліпіди мембран і вивільняє жирні кислоти, в тому числі й арахідонову. Фермент циклооксигеназа, яка міститься в тромбоцитах і в стінці судин, перетворює арахідонову кислоту в ендопероксиди, а далі вони перетворюються в тромбоксан A_2 . В непошкодженій судині ті ж пероксиди перетворюються в простациклін, дія якого протилежна до ефекту тромбоксану A_2 . АДФ також секретується адгезованими тромбоцит-ами (міститься в щільних гранулах разом із серотоніном).

Коагуляційний гемостаз є каскадом реакцій, який здійснюється специфічними факторами (ферментами), причому кожен фактор активується попереднім і в свою чергу активує наступний. Завершується процес утворенням фібрину. Міжнародний комітет зареєстрував 13 факторів згортання крові, які, згідно сучасних уявлень, скомпоновані в ферментно-ліпідні комплекси, в яких активуються фактори згортання. Виділяють внутрішній і зовнішній шляхи активації системи згортання крові. Вони сприяють активації фактора X (протромбокіназу, фактор Стюарта-Прауера). Внутрішній механізм починається з активації фактора XII і забезпечується двома комплексами – I і 2. Комплекс I: XIIa+XI+ФЛ (фосфоліпід) – XIa; комплекс 2: IXa+VIII+ФЛ+Ca – Xa. Фактор Хагемана активується завдяки контакту з колагеновими волокнами пошкодженої судинної стінки і зміненими клітинними мембранами, цьому також сприяє дія протеаз плазми і адреналіну.

Зовнішній механізм запуску процесу згортання полягає в тому, що в місці пошкодження із тканин у кров викидається тканинний тромбопластин (фактор III). Комплекс Ia (VIIa+III+Ca⁺⁺) також активує фактор X, як і при внутрішньому запуску. Отже, починаючи з активації фактору X, процес згортання крові йде ідентично, незалежно від того, яким механізмом він був запущений – внутрішнім чи зовнішнім. Комплекс 3 (Xa+V+III+Ca⁺⁺) з протромбінажною активністю послідовно відщеплює від протромбіну (фактор II) два фрагменти, внаслідок чого утворюється IIa -тромбінестераза. Вона перетворює фібриноген у фібрин. У цьому процесі виділяють три етапи: протеоліз (відщеплення пептидів A і B від ланцюгів фібриногену і утворюється фібрин-мономер; утворення нестабільного фібрину-полімеру за рахунок з'єднання мономерів між собою; утворення стабільного фібрину-полімеру за допомогою фактору XIIIa, який прошиває полімерні волокна фібрину в поперечному напрямку і робить їх нерозчинними.

Типовою рисою реакцій згортання крові є те, що вони відбуваються не в плазмі, а на поверхнях. В рідкій фазі концентрація факторів дуже мала, а на поверхнях вони концентруються, і це прискорює процес згортання. Якщо згортання запускається зовнішніми механізмами, то майданчик для реакції надає

тканинний тромбoplastин. У випадку внутрішнього запуску поверхню забезпечують активні тромбоцити (в стані скорочення), а точніше фосфоліпиди їхніх мембран. Фосфоліпиди фіксують такі фактори коагуляції: II, VII, IX, X, VIII, V. Фіксація перших чотирьох факторів здійснюється за допомогою Ca^{++} і α -карбоксилглутамінової кислоти. Карбоксилювання глютамінової кислоти VII, X, IX і II, факторів здійснюється під впливом вітаміну K на рівні гепатоцита, де синтезуються практично всі фактори коагуляції.

Активація згортання крові неминує активує проти згортальні механізми. Найпотужніший природний антикоагулянт – антитромбін III. Він утворюється в печінці, в судинній стінці і блокує тільки активовані фактори – IIa, XIIa, XIa, IXa, Xa. Антитромбін III є кофактором гепарину, який сам по собі до антикоагулянтів не належить. В комплексі з гепарином його активність зростає у 100 разів. На долю антитромбіну III припадає 90 % спонтанної антикоагулянтної активності крові. Антикоагулянтом є також фібрин, який адсорбує і інактивує тромбін (його називають антитромбіномI).

Фібринолітична система включає реакції, які спрямовані на розщеплення ниток фібрину. Головний фермент, який здійснює цю реакцію, називається плазміном. Він синтезується в печінці, кістковому мозку і нирках і викидається у кров у формі плазміногену. Існує дуже багато активаторів, які перетворюють плазміноген у плазмін. Тут також розрізняють внутрішній і зовнішній механізми активації. Внутрішній механізм здійснюється активованим фактором Хагемана і вільним калікреїном. Зовнішній механізм здійснюється активатором, що виділяється ендотелієм судин, переважно дрібних вен. Виділення його стимулюють різні зовнішні впливи – гіпоксія, фізичне навантаження, емоційний стрес, адреналін. Відклади фібрину поза кровотоком також елімінуються плазміном шляхом зовнішньої активації. Активатор плазміногену містять всі вузькі канали нашого організму – слізний канал, жовчовивідні шляхи, сім'яний канатик, протоки молочних залоз. Наприклад, в нирках синтезується урокіназа, яка активує плазміноген кров'яних згустків у ниркових каналцях і розчиняє ці згустки.

Порушення гемостазу

Класифікація порушень включає 3 показники. За походженням розрізняють спадкові та набуті, за механізмом розвитку – порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу та коагуляційного гемостазу, за спрямованістю змін виділяють гіпокоагуляцію та гіперкоагуляцію. Зміни гемостазу можуть відбуватися у двох напрямках – в бік зниження зсідальної властивості крові і в бік її підвищення. У першому випадку такий патологічний стан називають гіпокоагуляцією, в другому повторні кровотечі – гіперкоагуляцією.

Гіпокоагуляція – зниження здатності крові згортатися з появою схильності до повторних кровотеч та крововиливів (спонтанних чи після незначних травм)

Гіперкоагуляція проявляється локальним тромбоутворенням, або загальним масивним зсіданням крові в судинах (ДВЗ-синдромом).

ГІПОКОАГУЛЯЦІЯ

Гіпокоагуляція може бути наслідком патологічного стану будь-якого із компонентів первинного (судинно-тромбоцитарного) чи вторинного (коагуляційного) гемостазу. Порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу може бути наслідком 3 груп причин: тромбоцитопенії, тромбоцитопатії та вазопатії.

Тромбоцитопенія.

Тромбоцити утворюються в кістковому мозку з мегакаріоцитів. Мегакаріоцити диференціюються із стовбурових клітин під впливом тромбоцитопоетину. Для дозрілого мегакаріоцита характерна типова внутрішньоклітинна редуплікація ядра. Діленню, причому багатократному, піддається тільки ядро, а клітина не ділиться. Тому дозрілий мегакаріоцит містить, як правило, 8 ядер, але їх може бути і 4, і 16. Кожне ядро якимось спрямовує розвиток невеликої ділянки цитоплазми. Вона обмежується мембраною, у ній з'являються гранули. В синусоїдних капілярах кісткового мозку ці ділянки цитоплазми відшнуровуються і надходять в кровоток у вигляді тромбоцитів. Кожне ядро за добу утворює 50 тромбоцитів. Врешті-решт ядра залишаються без цитоплазми і піддаються фагоцитозу. Тривалість життя тромбоцита у крові – 8 днів.

Тромбоцитопенією називається такий стан, для якого характерне зменшення вмісту цих клітин у крові менше $150 \cdot 10^9$ /л, хоча клінічно гіпокоагуляція у вигляді геморагій (кровотеч) виявляється при кількості тромбоцитів нижче $70 \cdot 10^9$ /л. Усі тромбоцитопенії поділяються на вроджені і набуті. Вроджені тромбоцитопатії, як правило, супроводжуються патологією тромбоцитів, тому даний процес буде розглядатися нижче. Набуті тромбоцитопенії можуть спричинюватися 3 групами факторів: недостатнє утворення тромбоцитів, посилений розпад та посилене використання (при тромбозі та ДВЗ-синдромі).

Першу групу тромбоцитопеній складають такі, що виникають при ураженні кісткового мозку хімічними речовинами і медикаментами, здатними пригнічувати кровотворення (сульфаміди), при лейкозах і метастазах пухлин у кістковий мозок, при радіоактивному опроміненні, важких інфекціях, уремії, гіпотиреозі, дефіциті вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти.

Тромбоцитопенії другої групи характеризуються швидким руйнуванням тромбоцитів, яке може виникати при спленомегалії, механічному руйнуванні. Проте, більшість із них є наслідком імунного пошкодження механізмом (так звані гетеро- та аутоімунні тромбоцитопенії).

Гетероімунні тромбоцитопенії найчастіше виникають у дітей. Механізм руйнації тромбоцитів полягає в утворенні антитіл до власних тромбоцитів пацієнта, внаслідок зміни антигенної будови оболонки тромбоцитів. Дане явище провокується зміною антигенної структури тромбоцитів при осіданні вірусів (краснухи, віспи, аденовірусів), гаптенів медикаментозного походження (хінідин, сульфаніламід, рифампіцин), вакцин. Клінічний перебіг позитивний і при усуненні причини настає повне одужання.

Важче протікає аутоімунна тромбоцитопенія, причиною якої вважається відсутність імунної толерантності до антигенів власних тромбоцитів. Провокуючими моментами є ліки, віруси, бактерії. Яскравим прикладом такої патології є аутоімунна хронічна тромбоцитопенічна пурпура (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, або хвороба Верльгофа). Цей спостережливий лікар

описав її клініку за 100 років до відкриття тромбоцитів. Для даного захворювання характерним є те, що на поверхні тромбоцитів кількість Ig G збільшується в 10 разів, а основним місцем синтезу Ig G є селезінка. Враховуючи ці дані зрозумілими є принципи лікування даної хвороби, що включають спленектомію, застосування кортикостероїдів в якості речовин, що пригнічують імунну відповідь, та імунодепресанти. Проте встановлено на сьогоднішній день, що повного одужання не буває. Хронічна форма спостерігається переважно у молодих жінок. Руїнування тромбоцитів здійснюють антитромбоцитарними аутоімунними антитілами.

До імунних тромбоцитопеній належить також алергічна тромбоцитопенія, яка викликається ліками. Тромбоцити руйнуються: а) антитілами до комплексу "медикамент-мембрана тромбоцита", які спрямовані безпосередньо на мембрану тромбоцита; б) циркулюючими імунними комплексами ("вірус-антитіло" або "медикамент – антитіло), які не спрямовані безпосередньо на мембрану тромбоцита, але фіксуються на ній імуноглобуліновим фрагментом і руйнують її. Існує дуже багато ліків, які здатні викликати тромбоцитопенію алергічного типу. До них належать: антибактеріальні препарати (еритроміцин, ізоніазид, тетрациклін, пеніцилін, стрептоміцин, сульфаніламід), протисудорожні препарати (карбамазепін, триметадін), анальгетики і протиревматичні препарати (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, хінідин, парацетамол), сечогінні препарати (діакарб, фуросемід, тіазид), гіпоглікемічні препарати (інсулін, хлорпропамід, психотропні препарати (аміназин, барбітурати, діазепам).

Серед інших тромбоцитопеній імунного генезу можна назвати тромбоцитопенію новонароджених, коли антитромбоцитарні антитіла матері переходять через плацентарний бар'єр до плода, а також тромбоцитопенії при хронічному лімфолейкозі, гіпертиреозі, синдромі Еванса (поєднуються тромбоцитопенія і аутоімунна гемолітична анемія), системному червоному вовчаку.

Деякі тромбоцитопенії розвиваються за неімунним механізмом. Спільна ознака їх – зменшення тривалості життя тромбоцитів. Найважливіші із них:

а) Тромбоцитопенія при синдромі Віскота-Олдрича (поєднується з екземою і рецидивуючими інфекціями, найчастіше отитом). Хвороба передається рецесивно, зчеплено з Х-хромосою. Такі хлопчики гинуть, не доживаючи до 6-річного віку, від інфекцій, геморагій або злоякісних новоутворів.

б) Тромбоцитопенія при грамнегативному сепсисі. За даних умов ендотоксини пошкоджують ендотеліальний покрив у багатьох ділянках вельтих судин і оголюють субендотеліальні структури. На їх покриття потрібні тромбоцити, вони витрачаються у великих кількостях, тому вміст у крові цих клітин знижується.

в) Тромбоцитопенія при уремично-гемолітичному синдромі Гассера, що поєднується з анемією (результат гемолізу) і нирковою недостатністю. Тромбоцитопенія обумовлена споживанням тромбоцитів в процесі формування множинних тромбів. Уремично-гемолітичний синдром виникає після гастроентериту або після нетривалої гарячки. Вважають, що імунна відповідь після них порушує функцію судинного ендотелію. Точніше, ендотелій втрачає здатність синтезувати простагліцин, що приводить до утворення внутрішньосудинних тромбоцитарних агрегатів(гіалінових тромбів) на які витрачаються тромбоцити.

г) Тромбоцитопенія, викликана екстракорпоральним кровообігом. Тромбоцити мають властивість осідати на будь-яких поверхнях, за винятком ендотелію, який активно захищається від них за допомогою простагліцину. Поступово мембрани апарата екстракорпорального кровообігу вкриваються тромбоцитами. Це явище не вдається попередити ні за допомогою біосумісних матеріалів, ні за допомогою гепарину.

д) Алкогольна тромбоцитопенія виникає після вживання етанолу у великих дозах.

е) Тромбоцитопенія при спленомегалії (пов'язана з депонуванням великої кількості тромбоцитів, які виключаються з кровотоку).

Тромбоцитопатія

Цим терміном позначають усі порушення гемостазу, що виникають внаслідок якісної неповноцінності чи дисфункції тромбоцитів і характеризуються

порушенням судинно-тромбоцитарного гемостазу, появою кровоточивості тканин і органів. Тромбоцитопатії складають значну групу геморагічних діатезів. З ними пов'язана більшість геморагій мікроциркуляторного типу (петехії, екхімози, носові кровотечі, менорагії). Функціональна неповноцінність тромбоцитів проявляється порушенням основних властивостей – здатності до адгезії і агрегації. Використовуючи функціональну класифікацію можна усі спадкові тромбоцитопатії поділити на такі групи:

1. Без порушення реакції вивільнення гранул (прикладом є тромбастенія Гланцмана-Негелі, що успадковується за автосомно-рецесивним типом. Це важкий геморагічний діатез, схожий на тромбоцитопенію, хоч кількість тромбоцитів нормальна. В нормі тромбоцити, що прилипли до пошкодженої поверхні судини, під впливом індукторів агрегації (колаген, тромбін, АДФ) скорочуються. Контракційна хвиля стискає мікротубулярне кільце (скелет тромбоцита) і пересуває гранули до центра. Мембрана стає менш напруженою і деформується. Тромбоцит із дископодібного стає сферичним, утворюються псевдоподії, одночасно мобілізується Ca^{++} із щільних каналців. Збільшення його кількості у цитоплазмі активує кальцій-чутливу АТФазу (тромбастенін), що забезпечує індукцію контракційної хвилі. Тромбоцити починають тісно і на великій площі контактувати між собою, починає формуватися тромбоцитарний агрегат.

При тромбастенії Гланцмана-Негелі здатність тромбоцитів до взаємних контактів втрачається через відсутність в їхній мембрані специфічних глікопротеїдів 2в і 3а. Патогенез гіпокоагуляції зводиться до порушення взаємодії тромбоцитів з фібриногеном, внаслідок чого не відбувається також їх агрегація. Клінічні ознаки – петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі. Останні можуть бути смертельними.

2. З порушенням реакції вивільнення гранул. Такий вид патології успадковується за автосомно-рецесивним типом. Причина даного розладу – порушення активності циклоксигенази та слабка активність контракційних білків в тромбоцитах. У патогенезі гіпокоагуляції домінує відсутність агрегації

тромбоцитів при взаємодії з колагеном, а також відсутнє вивільнення гранул. Основні клінічні ознаки – петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі.

3. З порушенням нагромадження і вивільнення вмісту гранул. Дана група порушень представлена хворобою Херджманського-Пудлака, що передається за автосомно-рецесивним типом. Причина її розвитку полягає в порушенні накопичення щільних гранул (містять АДФ, адреналін, серотонін, Ca^{2+}). Патогенез гіпокоагуляції – відсутня агрегація при взаємодії з колагеном, відсутнє вивільнення вмісту гранул, внаслідок чого виникають петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі.

4. Порушення адгезії та агрегації тромбоцитів. До даної групи тромбоцитопатій належить синдром Вілебранда-Юргенса (автосомно-рецесивне захворювання). Спричинена дана патологія спадковим дефіцитом фактора Вілебранда. Інше захворювання з цієї групи патологій – хвороба Бернара Сульє (автосомно-рецесивне захворювання). Гіпокоагуляція спричинена відсутністю глікопротеїду 1 на мембранах тромбоцитів. Патогенез гіпокоагуляції зводиться до порушення взаємодії тромбоцитів з факторами Вілебранда, факторами V та XI. Внаслідок такого порушення виникають капілярні кровотечі, які є особливо небезпечними при статевому дозріванні чи пологах.

5. Дефіцит та знижена доступність фактору 3 тромбоцитів представлена хворобою, що називається тромбоцитопатія Боуе та Овена. Її причиною є дефіцит фактору 3 тромбоцитів. В патогенезі домінує відсутність взаємодії тромбоцитів з прокоагулянтами. Клінічні ознаки аналогічні: петехії, носові кровотечі, маткові кровотечі

6. Тромбоцитопатії поєднані з іншими спадковими аномаліями. Дана група презентована синдромом Віскота-Олдріджа, причиною якого є дефіцит в тромбоцитах щільних гранул (містять АДФ, серотонін, адреналін, Ca^{2+}) та альфа-гранул (містять бета-тромбоглобулін, фібриноген, фібронектин, ростовий фактор). Патогенез даного захворювання передбачає знижену адгезію та агрегацію тромбоцитів та порушення вивільнення гранул. Клінічні ознаки, тобто геморагічний синдром, появляється рано (в ранньому дитячому віці). Синдром,

який ідентифікується як імунодефіцит, часто завершується смертю пацієнтів внаслідок смертельних кровотеч.

Зустрічаються і набуті форми порушення адгезії тромбоцитів, коли їхня мембрана вкривається тонким молекулярним шаром, який формує своєрідний екран між рецепторами мембрани тромбоцитів і фактором Вілебранда на стінці судин. Патологія такого типу виявлена:

- при лейкозах (тромбоцити мають мало гранул через прискорене відшнування, що викликає знижену адгезію і агрегацію);
- при нагромадженні Ig M (це викликає пошкодження рецепторів імунними комплексами, порушення взаємодії тромбоцитів з прокоагулянтами, характерне для імунних захворювань);
- при гіповітамінозі B₁₂ (за даних умов порушується вивільнення гранул);
- при застосуванні певної групи медикаментів.

1. інгібітори утворення тромбоксану A₂ (стероїдні протизапальні препарати, нестероїдні протизапальні препарати). В медичній практиці використовується добра сотня лікарських середників, зокрема анальгетиків, які пригнічують циклооксигеназу і тим самим гальмують агрегацію тромбоцитів. На першому місці стоїть ацетилсаліцилова кислота. Прийом 500 мг ацетилсаліцилової кислоти практично негайно інактивує циклооксигеназу всіх циркулюючих тромбоцитів. Дія однієї таблетки триває 4-6 днів, оскільки тромбоцити, позбавлені ядра, самі не здатні синтезувати циклооксигеназу. Масове вживання ацетилсаліцилової кислоти і анальгетиків останнім часом дало тенденцію до збільшення геморагій (метрорагії, тривалі кровотечі після екстракції зуба). Слід врахувати що вторинна агрегація залежить від звільнення із тромбоцитарних гранул ендогенної АДФ, а стимулятором реакції вивільнення служить тромбоксан A₂, що синтезується з арахідонової кислоти через етап ендопероксиду під впливом циклооксигенази;

2. стимулятори утворення та активності цАМФ (папаверін, еуфілін, анаболічні стероїди);

3. антагоністи іонів Са (верапаміл, корінфар);

Вазопатія (ангіопатія)

Вазопатія це геморагічний діатез, зумовлений функціональною і морфологічною неповноцінністю судинної стінки, що має наслідком появу шкірної форми кровоточивості. Виділяють вроджену та набуту форми цієї патології.

Прикладом вродженої вазопатії є хвороба Рандю-Ослера (інша назва геморагічна телеангіоектазія), хвороба Фабрі (дифузна ангіокератома тулуба), спадковий тромбоцитопенічний мікроангіоматоз. Причиною спадкових форм вазопатії є спадкове порушення розвитку сполучної тканини, в т.ч. субендотелію судин. Основна характеристика – запалення стоншення судин, розширення просвіту мікросудин, мало колагенових волокон в субендотелії, судини легкоранимі, слабка адгезія і агрегація тромбоцитів через дефіцит колагенових волокон. Клінічно дана патологія проявляється носовими, легенево-бронхіальними та шлунково-кишковими кровотечами (останні бувають смертельними).

Набута вазопатія характеризується патологією судин, як наслідок того чи іншого захворювання:

- Ідіопатична ангіопатія (вазопатія) – характерна для саркоми Капоші (етіологія невідома);

- Застійна вазопатія – характерна для дерматиту Клотца, дерматиту Фавра-Ракушо. Її причиною є хронічна серцева недостатність, локальна венозна недостатність;

- Дистрофічна – приклад стероїдна пурпура (виникає при гіперфункції наднирників, лікування кортикостероїдами, які знижують синтез колагену);

- Скорбут (кровоточивість спричинена дефіцитом вітаміну С);

- Хвороба Шенляйн-Геноха (судини пошкоджуються імунними комплексами);

- Неврогенна

Найхарактернішими клінічними ознаками є шкірні форми кровоточивості, а тому найчастіше ці хворі спочатку звертаються до дерматологів.

Коагулопатія

Коагулопатією називається геморагічний діатез, що виникає в результаті патології коагуляційної системи гемостазу. За походженням виділяють 2 форми даної групи патології: спадкова і набута коагулопатія.

Спадкова коагулопатія – це генетично зумовлене порушення згортання крові, що викликане дефіцитом або молекулярною аномалією речовин, що відповідають за здійснення коагуляційного гемостазу. Спеціалістами зареєстровані генетичні дефекти усіх компонентів згортання крові. Загальна кількість виявлених хворих невелика. Серед усіх форм коагулопатій страждають на гемофілію А 68–78%, хворобу Вілебранда 9–18 %, гемофілію В 6–13 %, гемофілію С, парагемофілію та гіпопроконвертинемію 1–2 %. Решта форм – клінічна казуїстика. Практичне значення мають гемофілія А (частота – 47-100 чол. на 1млн) і гемофілія В (частота – 8-19 чол. На 1 млн). Спадковий характер гемофілії був встановлений у 5 столітті до нашої ери (вавілонський Талмуд). Тип спадкування був описаний в 1803 р. Джоном Отто. Зараз відомо, що гемофілія А зумовлена спадковим дефіцитом прокоагулянтної частини фактору 8. Фактор 8 – високомолекулярний білок, який складається з таких компонентів:

1. Глікопротеїн прокоагулянт (VIII:К)
2. Глікопротеїн, що здійснює адгезію тромбоцитів (VIII:ФВ)
3. Глікопротеїн, що активує адгезію тромбоцитів під впливом рістоміцину (VIII:Ркоф)
4. Антигенний маркер VIII:К (VIII:К АГ)
5. Антигенний маркер VIII: Ркоф (VIII: Ркоф АГ)

Активність VIII:К та VIII:ФВ знижується при зменшенні мультимерної структури всього 8 фактору. Причина гемофілії А криється в аномалії гена, який знаходиться в Х-хромосомі, що контролює синтез прокоагулянтної частини фактору 8 (VIII:К). Хворіють на дану патологію чоловіки з каріотипом (46, X^hY) і жінки з каріотипами (46, X^hX^h) та (45, X^hO)

В клініці виділяють гемофілію А+ (антигенпозитивна форма, у хворого синтезується аномальний VIII:К). Даною формою страждають 8 –10 % усіх

хворих на гемофілію А. Більша кількість (90 –92 % хворих) страждають на гемофілію А- (антигеннегативна форма, за даних умов відсутній синтез VIII:К). Клінічно проявляється крововиливами у великі суглоби, гематомами (підшкірними, внутрішньом'язовими), часто виникають сильні і тривалі посттравматичні кровотечі. Можливі крововиливи в органи черевної порожнини, шлунково-кишкові кровотечі

Дефіцит фактору IX, ген якого також розміщений в X хромосомі (на іншому її кінці – див. малюнок), викликає появу гемофілії В (хвороба Крістмаса). Даною формою гемофілії також найчастіше хворіють чоловіки (каріотип 46, X^hY), жінки є носіями. Проте за умови народження дівчинки з каріотипами (46, X^hX^h) та (45,X^h O) також розвивається геморагічний синдром. В клініці виділяють гемофілію В⁺ (антигенпозитивна форма – синтезується аномальний 9 фактор) та гемофілію В⁻ (антигеннегативна форма – відсутній синтез 9 фактор) Клінічно гемофілія В нічим не відрізняється від гемофілії А. Для диференціації цих патологій використовується лабораторний метод, який дозволяє встановити який фактор коагуляції відсутній.

Класичні прояви гемофілії виникають тоді, коли концентрація факторів VIII чи IX опускається нижче 2 %. Якщо концентрація їх стає рівною 1 % і нижче, заявляються спонтанні кровотечі 1-2 рази на тиждень. Лікується гемофілія шляхом введення концентратів факторів 8 і 9. Науковці активно розробляють методи генної інженерії.

Слід сказати, що гемофілія С, яка є наслідком спадкового дефіциту 11 коагуляційного фактору належить до автосомно-рецесивних захворювань.

Хвороба Вілебранда, яка побутує на Аландських островах у Балтійському морі, описана у 1926 р., а суть її з'ясували у 50-х роках. Тоді знайшли, що при цій хворобі достовірно знижена активність антигемофільного фактору VIII (як і при гемофілії А). Проте, ця хвороба відрізняється від класичної гемофілії трьома ознаками: а) нею хворіють і чоловіки, і жінки; б) час кровотечі різко збільшений, а при гемофілії нормальний; в) при капіляроскопії виявляються аномальні капіляри. Хвороба Вілебранда – спадкова з низькою пенетрантністю. Зона

зумовлена дефектом двох білків – фактору VIII і фактору Вілебранда. Синтез першого залежить від X-хромосоми, синтез другого – від аутосоми (нестатевої хромосоми). Фактор Вілебранда виконує функцію носія для фактору VIII. При дефіциті носія у периферичній крові буде мале фактору VIII. Так виникає комбінований геморагічний синдром. Фактор Вілебранда необхідний для адгезії тромбоцитів до країв рани. Він служить специфічним клеєм для тромбоцитів. Вважають, що в циркулюючій крові фактор Вілебранда перебуває у вигляді замкнутої молекули, яка розгортається при контакті з пошкодженою стінкою судини. При цій конформаційній зміні вивільнюються специфічні структури, які захоплюють тромбоцити. Відсутність фактору Вілебранда запобігає адгезії тромбоцитів і спричинює кровоточивість. Гіпокоагуляція виникає внаслідок порушення адгезії тромбоцитів через дефіцит компонента фактору VIII.

Відома ціла низка набутих порушень коагуляційного гемостазу. Його особливістю є те, що найчастіше виникає дефіцит одночасно кількох факторів (7, 10, 9, 2 – така послідовність переліку дефіцитних факторів зумовлена послідовністю зникнення їх з крові хворого через різну тривалість життя молекул. Першим з крові зникає 7 фактор, потім 10 і т. д.). Причиною такого дефіциту найчастіше може бути нестача вітаміну К при порушенні його синтезу в кишечнику (дизбактеріоз, проноси), порушення всмоктування вітаміну К (дефіцит жовчі), а також важке ураження печінки такі, як хронічний гепатит, цироз печінки, метастази пухлин у печінку (слід згадати, що в гепатоцитах синтезуються усі фактори згортання крові, за винятком 8).

Вище перераховані складові протромбінового комплексу можуть проявити свою активність лише тоді, коли зафіксуються на поверхні фосфоліпіда. Ця фіксація стає можливою, якщо на амінному кінці названих факторів доглютамінової кислоти приєднується друга карбоксильна група. Утворена γ -карбоксилглютамінова кислота фіксує фактори 7, 10, 9, 2 на фосфоліпідах. Роль вітаміну К полягає в каталізації утворення γ -карбоксилглютамінової кислоти. Дефіцит вітаміну К виникає також у грудних дітей, яких вигодовують виключно молоком із сої. Певне значення має кишковий дисбактеріоз, тому що мікробна флора кишечника синтезує вітамін К. Але найчастіше гіповітаміноз К спричинюється його антагоністами (кумаринами), ефект яких потенціюється

багатьма ліками (амідопірин, глюкагон, кордарон, метотрексат, хінідин, ацетилсаліцилова кислота, хлоралгідрат, резерпін, тетрациклін, індометацин, всього – понад 100 назв). За умов К-гіповітамінозу або при наявності його антагоністів (кумаринів) карбоксилування глютамінової кислоти не відбувається і гепатоцит продукує чотири фактори протромбінового комплексу в неповноцінному варіанті. Не карбоксильовані фактори практично не активні.

Нестача в крові факторів згортання крові може бути спровокована імунним інгібуванням прокоагулянтів при резус конфлікті.

В клінічній практиці досить часто коагулопатія і, як наслідок, гіпокоагуляція може бути наслідком передозування гепарину та неконтрольованого застосування п'явок, які виділяють дуже потужний антикоагулянт – гірудин.

Гіперкоагуляція

Гіперкоагуляція (підвищена здатність крові утворювати згустки) приводить до локального або генералізованого тромбозу.

Локальний тромбоз – це прижиттєва коагуляція крові в судинах, що визначається трьома механізмами, які відомі під назвою тріади Вірхова: пошкодження судинної стінки; порушення балансу між згортальною, протизгортальною і фібринолітичною системами крові; сповільнення кровотоку.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром) – цим терміном позначають процес посиленої внутрішньої судинної коагуляції крові. За клінічним перебігом виділяють гострий (миттєві форми мають важкий перебіг) і хронічний (зтяжні форми); за розповсюдженістю – локалізований і генералізований. При ДВЗ-синдромі послідовно виникають два види порушення гемостазу: спочатку – генералізоване зсідання крові з порушенням мікроциркуляції, а згодом – виникає гіпокоагуляція через виснаження системи гемостазу з неконтрольованими кровотечами. Об'єктивним свідченням ДВЗ-синдрому є наявність тромбів у дрібних судинах. За складом і структурою ці тромби відрізняються від таких, що утворюються у великих судинах. Головним субстратом закупорки судин мікроциркуляторного русла є фібринові мікротромби. Вони не однорідні. Виділяють чисто фібринові без клітинних елементів або з поодинокими еритроцитами (округлі або циліндричні утвори волокнистої будови – вільно упаковані тяжі фібрину); гіалінові (гомогенні

округлі утвори, що також складаються переважно з фібрину, зовні схожі на маси гіаліну; їх гомогенність пояснюють ущільненням фібрину при просуванні через дрібні судини; "глобулярні" – округлі або овальні тільця, каркасом для яких служать еритроцити, на яких відкладаються маси фібрину.

До розуміння фібринового тромбоутворення підійшли тоді, коли з'ясувалося, що у крові завжди присутній фібрин (а не тільки фібриноген). Найбільша кількість фібрину знаходиться в судинах дрібного калібру, що обумовлено особливостями місцевого кровообігу. До таких органів належать нирки (корковий шар), легені, гіпофіз, надниркові залози, печінка, головний мозок, селезінка, шкіра, шлунково-кишковий тракт. У цих органах в умовах патології виникає фібринова облітерація судин, ішемія і навіть інфаркт. Еритроцити, які проходять через фібринову сітку мікросудин, деформуються, піддаються фрагментації і можуть гемолізуватися. Деформовані еритроцити звільнюють АДФ, яка в свою чергу сприяє агрегації тромбоцитів.

Причини ДВЗ-синдрому дуже різноманітні, зокрема: інфекції, септичні стани, шок (при септичному ДВЗ синдром виникає в 100 % випадків), хірургічні втручання, опіки, всі термінальні стани, зупинка серця, гострий внутрішньо-судинний гемоліз, акушерська патологія (супроводжується розвитком ДВЗ-синдрому в 20-25 % випадків), гемобластози (при гострому лейкозі виникає в 33-45 % випадків), деструктивні процеси в паренхіматозних органах та алергічні реакції.

Залежно від причини ДВЗ-синдром може протікати у вигляді трьох форм – гострої, підгострої і хронічної.

Гострі форми виникають при емболії амніотичною рідиною, ускладнюють перебіг септичного аборту, інфекційного шоку, виникають при жировій емболії, відшаруванні плаценти, переливанні несумісної крові, хірургічних пошкодженнях тканин, сепсисі, обширних опіках, метаболічному ацидозі, укусах змій. ДВЗ-синдром після укусів змій описаний таджицьким лікарем і філософом Зайнудин-Абу-Ібрагімом Джурджані у 1110 р., який створив своєрідну медичну енциклопедію "Скарби Хорезмшаха". У 6-й книзі, аналізуючи причини смерті від укусів змій, він пише: "Люди вмирають від згортання крові в серці і судинах, після чого з усіх отворів починає текти рідка кров...". Підгострі форми ДВЗ

синдрому можуть виникати при пухирному заносі, промієлоцитарному лейкозі, синдромі мертвого плода, відторгненні трансплантату. Хронічні форми можуть супроводжувати рак простати, рак підшлункової залози, семіному, гігантську гемангіому Казабаха-Меріта, цироз печінки, прееклампсію. Давно помічено, що між деякими пухлинами і згортанням крові в зв'язок. Тепер доведено, що такі пухлини мають тромбoplastичну активність, тобто вони вмикають зовнішній механізм згортання крові. Процес завершується виснаженням прокоагулянтів і розвитком геморагічного стану. У хворих з цирозом печінки або гепатитом може відкладатися фібрин у печінкових капілярах, в тому числі в капілярах колатерального кровообігу. Фактори згортання крові при патології печінки синтезуються у менших кількостях, але вони знаходяться в крові в активованому стані і не можуть бути еліміновані клітинами СМФ через те, що різко сповільнюється кровоток.

У розвитку ДВЗ-синдрому слід розрізняти 4 стадії:

1 стадія – гіперкоагуляція. Характеризується утворенням множинних тромбів через активацію системи коагуляції, плазмених ферментних систем (калікреїн-кінінової, системи комплементу), агрегація тромбоцитів і, як наслідок, блокадою мікроциркуляторного русла.

2 стадія – коагулопатія споживання. Виникає як результат виснаження системи коагулянтів, зниження вмісту фібриногену, надмірного використання тромбоцитів для утворення тромбів (тромбоцитопенія споживання) та зменшення вмісту антитромбіну 3. Характеризується нагромадженням продуктів деградації фібрину (ПДФ), активацією антикоагулянтів, гіпокоагуляцією.

3 стадія – активація фібринолізу з наступним лізисом мікротромбів та відновленням прохідності мікросудин.

4 стадія – завершення. Має кілька варіантів – видужання, ускладнення, смерть (найчастіше виникає при невчасній діагностиці). Прикладом ускладнення можуть бути дистрофічні чи некротичні зміни в органах.

Найбільш виражені клінічні прояви ДВЗ-синдрому – це геморагічна пурпура і кровотечі.

Але не вони належать до найбільш небезпечних симптомів і не вони визначають прогноз. Провідна роль належить мікротромбам. Саме від них залежить розвиток гемокоагуляційного шоку і ураження окремих органів.

Гемокоагуляційний шок виникає в результаті розладів мікроциркуляції (викликають гіпоксію тканин) та нагромадження токсичних продуктів протеолізу. Головними проявами є зниження артеріального тиску, зниження центрального венозного тиску та кровотечі, що провокують розвиток геморагічного шоку. Порушення гемостазу проходять в 2 етапи. На першому етапі виникає гіперкоагуляція, головний проявом якої є тромбоз (за даних умов кров згортається в пробірці, що ускладнює лабораторне дослідження). На наступному – гіпокоагуляція, головним проявом якої є кровотечі (при цьому слід зважати, що при генералізованій формі ДВЗ-синдрому виникає значне виснаження фібринолітичної системи, розвиток тромбоцитопенії споживання внаслідок активного включення тромбоцитів у процес утворення згустків).

При блокаді мікроциркуляторного русла пошкоджуються органи-мішені, зокрема, легені (згустки заносяться з венозної системи, що має наслідком розвиток гострої дихальної недостатності), головний мозок (виникають судороги, парези, паралічі, кома); нирки (розвивається тубулярний некроз, некроз коркового шару нирок, тромбоз ниркової вени, анурія); печінка (виникають некрози); кишечник (характерними є виникнення виразок і некрозів з клінікою коліту, а глибока дистрофія слизової призводить до розвитку інтоксикації, аутолізу кишківника, що може ускладнюватися профузними кровотечами, шоком з високою летальністю).

Пошкодження шкіри мають характер некрозів або гангрени; блокада мікроциркуляції в гіпофізі викликає розвиток синдрому Шигена; пошкодження надниркових залоз викликає розвиток синдрому обмеженої функції наднирників Ватергауза-Фридеріксена.

ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Серце – це орган, який завдяки своїй насосній функції забезпечує кров'ю (відповідно киснем і поживними речовинами) всі органи та тканини. В середньому щодня воно прокачує через себе близько 6 000 літрів крові. Тому при порушеннях насосної функції серця будуть страждати всі системи організму, серед яких найбільш чутливим до гіпоксії є мозок. Яскравим прикладом загрозливих для життя станів внаслідок порушення роботи серця є приступ синдрому Морган'ї – Адамса – Стокса при атріовентрикулярній блокаді III ступеня, коли частота серцевих скорочень стає меншою 40 і перфузія крові через судини мозку є недостатньою для роботи останнього. Людина при цьому раптово втрачає свідомість. Інша аритмія – фібриляція шлуночків, в основному є кінцевим механізмом, що призводить до раптової смерті при серцевих патологіях. Якщо говорити про порушення ритму в структурі смертності, то в загальному 93 % всіх смертей при серцевих патологіях пов'язані саме з аритміями.

Електрична активність серця в нормі

Узгоджена діяльність усіх відділів серця досягається завдяки основним його властивостям: автоматизму, збудливості, провідності й скоротливості. Автоматизм (генерація імпульсів) – функція сино-атріального вузла, який називають водієм ритму. До робочого міокарда імпульси передаються через провідну систему, яка включає провідні пучки передсердь, атріовентрикулярний вузол, пучок Гіса і його ніжки, волокна Пуркін'є. Усі відділи провідної системи мають здатність генерувати імпульси, але чим далі від сино-атріального вузла, тим менше виражена ця властивість (закон градієнта серця). Автоматизм нижчих відділів провідної системи пригнічується імпульсами, що надходять із сино-атріального вузла.

До провідної системи серця входять:

1. Синусовий вузол (СВ) — центр автоматизму I порядку ("головна електрична станція") з потужністю 60-90 імп./хв. СВ — скупчення клітин у

правому передсерді біля впадання верхньої порожнистої вени, які генерують (Р-клітини) і проводять (Т-клітини) імпульси.

2. Атріовентрикулярний вузол (AV) — центр автоматизму II порядку з потужністю 40-60 імп./хв. AV — скупчення клітин у перегородці над тристулковим клапаном.

3. Пучок Гіса (ПГ) — ще нижчий центр автоматизму III порядку з потужністю 20-40 імп./хв. ПГ розгалужується на праву (3.1) і ліву (3.2) ніжки, а остання — на передню (3.2.1) і задню (3.2.2) гілки.

4. Волокна Пуркін'є (ВП) — дрібні розгалуження, що вкривають ендокард обох шлуночків.

У нормі, коли водій ритму — СВ, нижчі центри автоматизму "не працюють", а є лише провідниками імпульсів. При порушеннях СВ або провідності (блокади) функцію водія ритму виконують нижчі центри автоматизму відповідно до рівня блокади). При цьому основним клінічним проявом є стійке зниження частоти скорочення шлуночків.

Аритмія – це типовий патологічний процес, що характеризується порушенням частоти і періодичності генерації імпульсів збудження та (чи) послідовності скорочень серця (передсердь і шлуночків).

Аритміями супроводжуються різноманітні функціональні й органічні ураження міокарда і клапанного апарату: гіпертонічна хвороба, міокардіодистрофії, інфаркт міокарда, міокардити, уроджені й набуті вади серця, нейроциркуляторна дистонія за гіпер- або гіпотонічним типом, зміна співвідношення між вмістом іонів всередині й зовні кардіоміоцитів.

Етіологія аритмій

Причини порушення ритму серця можна поділити на такі основні групи: внаслідок

- А) пошкодження міокарда,
- Б) електролітних,
- В) гормональних порушень,

Г) порушень регуляції серцевої діяльності автономною нервовою системою.

ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

-ішемічні пошкодження (коронарна недостатність є причиною пошкодження міокарда в 95 % пацієнтів при інфаркті)

-пошкодження запального генезу (вірусного, бактеріального, аутоімунного генезу)

-токсичне ураження (алкоголь, фосфорорганічні сполуки, бактеріальні токсини, лікарські засоби (серцеві глікозиди, бетта-адреноблокатори, стероїди))

-механічні пошкодження (при травмах, оперативних втручаннях (в тому числі і катетеризаціях)

-дія фізичних факторів (гіпер-, гіпотермія, ураження електричним струмом)

ЕЛЕКТРОЛІТНІ ПОРУШЕННЯ

-зміна співвідношення між внутрішньо- та позаклітинним вмістом іонів К, Na, Ca, Mg, Cl (при дегідратації, застосуванні сечогінних засобів, електролітів без контролю складу плазми крові, а також при застосування препаратів з блокуючого чи активуючого іонні канали дією)

ГОРМОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ

-гіпер- та гіпофункція щитовидної залози

-гіпер- та гіпофункція наднирників

ПОРУШЕННЯ РЕГУЛЯЦІЇ АНС

-зміна співвідношення активності симпатичної та парасимпатичної ланок АНС (причиною може бути – стрес, фізичне перевантаження, функціональна дихальна аритмія (у дітей, підлітків), порушення внаслідок збільшення внутрічерепного тиску, органічні ураження мозку)

Класифікація аритмій

Єдиної класифікації аритмій не існує. Їх зручно поділяти за порушенням основних властивостей серця. У 1999 році на об'єднаному пленумі кардіологів та кардіохірургів України запропоновані робочі проекти класифікації хвороби

органів кровообігу, в тому числі і порушень ритму. Остаточний варіант класифікації аритмій затверджено на VI Національному конгресі кардіологів України 21 вересня 2000 року.

Класифікація порушень ритму і провідності серця

(Затверджена на VI Національному конгресі кардіологів України 21.09.2000 р.)

Коди МКХ Х перегляду

I. Порушення утворення імпульсу

149.8 - синусова тахікардія (більше 90 комплексів за хвилину)

- синусова брадикардія

- синусова аритмія

145.5 - зупинка (відмова) синусового вузла

149.8 - вислизуючі комплекси та ритми:

- передсердні
- з AV-з'єднання
- повільні

149.8 - AV дисоціації

- шлуночкові
- прискорені

149.8 – міграція надшлуночкового водія ритму

Екстрасистолія (синонім – передчасна деполяризація)

149.1 ● передсердна (огріюльна)

149.2 ● передсердно-шлуночкова (атріовентрикулярна)

149.3 ● шлуночкова

- поодинокі (до 30 за годину)
- часті (30 і більше за годину)
- алоритмія(бі-, три-, квадригемінія)
- поліморфна
- парна (R на T)
- рання

Тахікардії:

147.1 - надшлуночкові:

- реципрокні
- хронічні
 - сино-передсердна
 - вогнищеві
 - пароксизмальні (синоатріальна) (ектопічні)
 - передсердна (атріальна)
 - передсердно-шлуночкова атріовентрикулярна
- вузлова
- звичайного типу
- незвичайного типу
 - з додатковими шляхами
- ортодромна проведення:
- антидромна – шлуночкові:

147.2

- нестійка (від 3 шлуночкових комплексів до 30 секунд)
- мономорфна
 - стійка (> ніж 30 секунд)
- поліморфна

147.0

- постійно-зворотня

148.0 фібриляція і тріпотіння

- пароксизмальна передсердь (ритм відновлюється)
- брадисистолічна самостійно в межах (частота шлуночкових скорочень менше 60 за хвилину)
 - персистуюча (коли для відновл. синусового ритму)
 - тахісистолічна необхідне (частота шлуночкових втручання) скорочень більше 90 за хвилину)

- постійна (коли синусовий ритм відновити неможливо, або не доцільно)

II. Порушення проведення імпульсу

145.5 - синоаурикулярні блокади;

- постійні
- минуші- атріовентрикулярні блокади;

144.0 ● I ст.

144.1 ● II ст. I типу II типу

144.2 ● III ст. – внутрішньошлуночкові блокади:

Однопучкові:

145.0 - блокада правої ніжки пучка Гіса

144.4 - блокада передньо-верхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса

144.5 - блокада задньо-нижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса

Двопучкові:

145.2 - блокада лівої ніжки пучка Гіса

- блокада правої ніжки пучка Гіса та передньо-верхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса

- блокада правої ніжки пучка Гіса та задньо-нижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса

145.3 Трипучкові

III. Комбіновані порушення утворення і проведення імпульсу

149.4 парасистолія

- передсердна
- з АВ-з'єднання
- шлуночкова

IV. Захворювання, синдроми і феномени

149.8 - ідіопатичні форми аритмій

- синдроми та ЕКГ феномени перезбудження шлуночків;

- синдром Вольфа-Паркінсона

- синдром укороченого інтервалу PR (Лауна-Ганонга-Лівайна);

синдром ранньої реполяризації шлуночків;

- синдром подовженого інтервалу QT:

- вроджений

- набутий

149.5 - синдром слабості синусового вузла;

146.9 - синдром Морганьї-Адамса-Стокса;

149.8 - аритмогенна дисплазія правого шлуночка;

- синдром Бругада;

149.0; - синдром Фредеріка;

145.3

146.1 - раптова серцева смерть (аритмічна)

- фібриляція шлуночків

- асистолія

- електромеханічна дисоціація

(смерть, що настала протягом 1 години після появи перших симптомів захворювання або суттєвого погіршення стану хворого на тлі стабільного хронічного перебігу захворювання) вказується при можливості

- з відновленням серцевої діяльності

- раптова серцева смерть (незворотна) зупинка серця(смерть, що настала більш ніж через 1 годину після появи чи посилення симптомів захворювання)

145.0 ● з відновленням серцевої діяльності

146.9 ● зупинка серця (незворотна)

V. Аритмії при нормальній або порушеній функції кардіостимуляторів різного типу

Примітка. У діагнозі необхідно вказати кардіохірургічні втручання та пристрої, застосовані для лікування аритмій та порушень провідності серця (із зазначенням методу і дати втручання) – катетерні (радіочастотні та інші) деструкції, імплантації водіїв ритму та кардіовертерів – дефібриляторів,

проведення кардіоверсії чи дефібриляції (вказується дата останньої) тощо.

1. **Порушення автоматизму.** Імпульси виробляються пейсмеркерними клітинами сино-атріального вузла. Їм властива здатність до повільної діастолічної деполяризації, тобто спонтанної втрати величини мембранного потенціалу. Частота генерації імпульсів залежить від максимального діастолічного потенціалу, швидкості повільної діастолічної деполяризації і рівня порогового потенціалу, від якого починається потенціал дії.

Порушення автоматизму сино-атріального вузла проявляється синусовою тахікардією, синусовою брадикардією і синусовою аритмією. Оскільки локалізація водія ритму не змінилася, такі порушення називають номотопними.

Синусова тахікардія – це правильний ритм із частотою понад 100 скорочень за 1 хв в стані спокою. Найчастіше вона спостерігається при тиреотоксикозі, серцевій недостатності, міокардиті, септичному ендокардиті, інфаркті міокарда, анемії, туберкульозі легень. Значна частина синусових аритмій має нервові походження. Виражена тахікардія при органічних ураженнях міокарда може призвести до серцевої недостатності.

Синусова брадикардія – це сповільнення серцевої діяльності нижче від 60 скорочень за 1 хв. В більшості випадків вона виникає внаслідок підвищення тону блукаючого нерва (гострі порушення мозкового кровообігу, пухлини головного мозку). Серед інших причин синусової брадикардії найбільше значення мають вади серця, інфаркт міокарда, атеросклеротичний кардіосклероз, міокардит, мікседема, шок, гіпертонічний криз, отруєння серцевими глікозидами. Синусова брадикардія часто зустрічається як фізіологічне явище – в спортсменів, людей фізичної, які фізично працюють, праці, при страхові, в умовах холоду.

Синусовою аритмією позначають таке порушення ритму, коли прискорення і сповільнення серцевих скорочень чергуються. Це залежить від нерівномірної генерації імпульсів у сино-атріальному вузлі. Розрізняють два види синусової аритмії: циклічну, або дихальну, пов'язану з фазами дихання (під

час вдиху частота скорочень збільшується, а під час видиху – зменшується), і нециклічну, що виникає, як правило, на основі органічних уражень міокарда.

У нормальних умовах, коли водієм ритму служить сино-атріальний вузол, нижчі відділи провідної системи позбавлені можливості проявити власний автоматизм. Така можливість виникає в умовах патології. Якщо водіями ритму тимчасово або постійно стають нижчі відділи провідної системи, такі порушення автоматизму називають гетеротопними. Сюди відносять атріовентрикулярний та ідіовентрикулярний ритми.

Атріовентрикулярний ритм (ритм атріовентрикулярного з'єднання) характеризується частотою генерації імпульсів 40-60/хв. Джерело імпульсів (водій ритму) – верхня частина пучка Гіса. Вони поширюються у двох протилежних напрямках – вгору до передсердь і вниз до шлуночків. Ритм атріовентрикулярного з'єднання виникає як компенсаторний механізм у тих випадках, коли сповільнена генерація імпульсів у сино-атріальному вузлі (синусова брадикардія і аритмія) або коли вони не доходять до пучка Гіса (синоаурикулярна і атріовентрикулярна блокади).

У випадках ідіовентрикулярного (шлуночкового) ритму джерелом імпульсів стають пучок Гіса, його ніжки і розгалуження, волокна Пуркінє. Шлуночковий ритм свідчить про глибоке ураження серця з пригніченням центрів автоматизму першого (сино-атріальний вузол) і другого (атріо-вентрикулярне з'єднання) порядку. Частота генерації імпульсів не перевищує 40/хв.

2. Порушення збудливості. Ритм атріовентрикулярного з'єднання і шлуночковий ритм виникають пасивно за умови пригнічення автоматизму вищих відділів провідної системи (пасивні ектопічні ритми). Проте, можливий інший, активний механізм появи ектопічних, тобто розташованих за межами синоатріального вузла, джерел генерації імпульсів. Він пов'язаний із первинним підвищенням збудливості потенційних пейсмекерних клітин у різних відділах провідної системи. За цих умов імпульси із синоатріального вузла уже неспроможні пригнітити підвищену здатність вторинних водіїв ритму до автоматизму. З'являються додаткові джерела збудження, які проявляються

екстрасистолією, пароксизмальною тахікардією та деякими іншими аритміями, названими активними ектопічними ритмами.

Екстрасистоля – одне з найчастіших порушень серцевого ритму. Це передчасне скорочення серця під впливом додаткового імпульсу.

В половині випадків причини екстрасистолії позасерцеві (хвороби органів травлення, дихання, хребта, негативні емоції – тривога, страх, гнів). Більше клінічне значення мають органічні ураження серця при ішемічній хворобі, ревматизмі, набутих вадах серця, інфекційних хворобах, тиреотоксикозі. Щоб пояснити механізм появи екстрасистолій, висунуто кілька теорій, серед яких найбільшої популярності набула теорія повторного входу. Припускають, що в патологічно змінених ділянках провідної системи кардіоміоцити деполяризуються і реполяризуються з різною швидкістю. Клітини, які надовго затрималися в стані деполяризації, не пропускають імпульси по провідній системі. Сусідні ж клітини, що вже реполяризувалися, можуть повторно сприйняти цей самий імпульс і провести його до робочого міокарда. Так виникають джерела додаткового збудження і додаткові скорочення серця. Екстрасистоли виникають у будь-якій ділянці провідної системи. Локалізацію їх можна з'ясувати за допомогою електрокардіографії.

Виділяють синусові, передсердні, передсердно-шлуночкові й шлуночкові екстрасистоли. Синусова екстрасистола виникає тоді, коли частина пейсмекерних клітин сино-атріального вузла збуджується передчасно. Передсердна екстрасистола свідчить про появу ектопічного вогнища збудження в передсердях.

При передсердно-шлуночкових екстрасистолах додаткове джерело збудження знаходиться в пучці Гіса, а при шлуночкових – ще нижче.

Шлуночкові екстрасистоли характеризуються наявністю повної компенсаторної паузи. Клітини робочого міокарда, які скоротилися у відповідь на додаткове збудження, переходять у стан рефрактерності й не сприймають нормального чергового імпульсу із сино-атріального вузла. Вони відповідають лише на наступний імпульс. Тому сумарна тривалість компенсаторної паузи та

інтервалу між екстрасистою і попереднім скороченням дорівнює двом діастолічним інтервалам.

Пароксизмальна тахікардія – це група екстрасистол, які повторюються з високою частотою (140-250/хв) і повністю підпорядковують собі синусовий ритм. Пароксизмальна тахікардія з'являється у вигляді нападу із раптовим початком і раптовим кінцем. Тривалість приступу – до кількох хвилин.

3. Порушення провідності. Коли хвиля збудження не може подолати якоїсь ділянки провідної системи і затримується, це явище називають блокадою. Залежно від місця затримки імпульсу, розрізняють такі види блоkad:

- сино-аурикальна – імпульс блокується між сино-атріальним вузлом і передсерддями
- внутрішньопередсердна – перерваний перехід синусового імпульсу через всі або деякі міжвузлові шляхи передсердь
- передсердно-шлуночкова – імпульс затримується на межі контакту передсердь і передсердно-шлуночкового вузла або між передсердно-шлуночковим вузлом та пучком Гіса. Передсердно-шлуночкова (поперечна) блокада серця буває повною і неповною. Виділяють три ступені передсердно-шлуночкової блокади. Блокада I ступеня характеризується стійким подовженням інтервалу P-Q на електрокардіограмі (понад 0,2 с):

блокада II ступеня – періодичним випаданням шлуночкових комплексів. Вона буває двох типів: а) при ураженні проксимальних відділів пучка Гіса інтервал P-Q на електрокардіограмі поступово подовжується, аж поки один із шлуночкових комплексів (як правило, восьмий-десятий) не випадає (тип Мобітц-I):

б) при ураженні провідної системи на рівні розгалужень пучка Гіса періодичне випадання шлуночкових комплексів відбувається на фоні нормальної або постійно збільшеної тривалості інтервалу P-Q (тип Мобітц-II):

Блокада III ступеня – це повна передсердно-шлуночкова блокада. При цьому передсердя скорочуються в синусовому ритмі з частотою приблизно 70/хв, а шлуночки у власному ритмі – з частотою 35/хв (ідіовентрикулярний

ритм). Перехід неповної передсердно-шлуночкової блокади в повну небезпечний для хворого.

- внутрішньошлуночкова – блокується передача імпульсів у ніжках пучка Гіса або в системі Пуркінє.

Внутрішньошлуночкові водії ритму запускаються не відразу після припинення надходження імпульсів з сино-атріального вузла. Між цими двома моментами проходить певний час, названий преавтоматичною паузою. Вона характеризується асистолією шлуночків. Порушення кровопостачання головного мозку призводить до втрати свідомості, судом і навіть смерті (синдром Морганьї-Адамса-Стокса).

4. Комбіновані порушення автоматизму і провідності. Для виникнення цих аритмій необхідні принаймні дві умови: наявність численних ектопічних вогнищ збудження і неоднакова швидкість проведення імпульсу в різних відділах провідної системи. Коли частота скорочень передсердь досягає 180-400/хв, але діяльність їх залишається ритмічною, цю аритмію називають тріпотінням передсердь.

Частота їх скорочень може стати ще вищою – 400-600/хв. Тепер скорочуються лише окремі волокна. Передсердя втрачають функцію насоса і не можуть перекачувати кров. Ця аритмія отримала назву мерехтіння передсердь. І при мерехтінні, і при миготінні передсердь частота скорочень шлуночків нижча, ніж частота скорочень передсердь, тому що частина імпульсів застає міокард шлуночків у фазі рефрактерності. Якщо шлуночки скоротилися раніше, ніж встигли наповнитися кров'ю під час діастоли, то пульсової хвилі не буде і частота пульсу виявиться нижчою, ніж частота скорочень серця (дефіцит пульсу).

Миготливою аритмією ускладнюються такі хвороби, як кардіосклероз, мітральна вада серця, тиреотоксикоз, міокардит, інфаркт міокарда. Вона виникає після операцій на органах грудної порожнини, під час катетеризації серця. Її появу пояснюють тривалою циркуляцією збудження в одному й тому ж відділі провідної системи серця.

Безладне скорочення м'язових волокон шлуночків називають фібриляцією шлуночків. Воно виникає як ускладнення наркозу, при катетеризації серця й оперативних втручаннях на ньому, у хворих на дифтерію, при нирковій і печінковій недостатності, отруєнні серцевими препаратами. Справжня систола в таких випадках відсутня, тому кровообіг припиняється і настає смерть.

Найкращий засіб для виведення з цього стану – електрична дефібриляція.

Метод полягає у пропусканні через серце короткочасного електричного розряду, який синхронізує деполяризацію волокон шлуночків. Після цього імпульс із сино-атріального вузла викликає нормальну систолу шлуночків.

Деякі автори виділяють ще один клас аритмій – **ПОРУШЕННЯ ЗАСВОЄННЯ РИТМУ**. До порушень засвоєння ритму належать трансформація ритму, та альтернація. Даний клас аритмій частково представлений в класифікації МКХ (10) (що наводилась вище) у розділі захворювання, синдрому, феномени у підкласі раптова серцева смерть (аритмічна) та раптова смерть з синонімом електромеханічна дисоціація. Проте слід пам'ятати, що в даному випадку порушення засвоєння ритму є тривалим і стосується кожного серцевого скорочення, в той час, як порушення засвоєння ритму, як клас аритмій, є поняттям обширним і включає в себе і аритмії, при яких дані порушення можуть стосуватись і по окремих скорочень.

Трансформація ритму – це порушення скорочення внаслідок відставання відновлення скоротливого апарату кардіоміоцита від відновлення електричного заряду його мембрани (при цьому електрична активність клітин є (деполяризація), а скорочення відсутнє). На ЕКГ відповідно реєструється частіше незмінена електрична активність міокарда, в той час, як активні серцеві скорочення відсутні (наприклад відсутня пульсова хвиля на сонній артерії або візуальне скорочення серця під час оперативного втручання).

При альтернації тривалість і амплітуда збуджень та скорочень різна (в різні моменти часу скорочується різна кількість волокон і відповідно сила і швидкість, з якою міокард скорочується – різні).

Дані види порушення серцевого ритму зустрічається досить часто в клініці у вигляді порушення відповіді серця на стимуляцію (у хворих з імплантованим кардіостимулятором), особливо з «тривалим стажем» імплантації. В сукупності з відсутньою чи слабкою відповіддю на медикаментозні засоби, трансформація ритму може слугувати основною причиною смерті в таких хворих, а альтернація призводити до виникнення гострої серцевої недостатності чи декомпенсації при хронічній, що в залежності від інтенсивності змін, може також призвести до летальних наслідків.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Основні функції системи кровообігу:

1. Підтримання нормального рівня артеріального тиску.
2. Забезпечення організму адекватною його метаболічним потребам кількістю кисню і енергетичних речовин.

Потреби організму в поживних речовинах постійно змінюються залежно від багатьох причин (характер фізичної праці, особливості роботи різних органів, умови середовища). В здоровому організмі їх потреба задовільняється завдяки включенню цілої низки рефлексорних пристосувальних механізмів, які забезпечують пристосувальність (адаптацію) серця і судин. Пристосувальність – це здатність системи кровообігу збільшувати свою роботу у відповідності до потреб. Різні пошкодження серцево-судинної системи ведуть до виснаження цих компенсаторних пристосувальних механізмів і тоді розвивається стан недостатності кровообігу.

За механізмами розвитку і за клінічними проявами розрізняють 2 форми недостатності кровообігу:

1. Серцева недостатність
2. Судинна недостатність.

Така класифікація дещо умовна. Частіше ці форми перебігають, як серцево-судинна недостатність. В залежності від дії причинного фактору розвивається гостра або хронічна серцево-судинна недостатність.

Серцева недостатність – такий стан організму, коли навантаження, що діє на серце, перевищує його можливості виконувати роботу.

Серцева недостатність реалізується у дві стадії:

1. компенсації, яка виявляється тільки при фізичному навантаженні (функціональні навантаження)
2. декомпенсації, яка в спокої характеризується задишкою, тахікардією і ціанозом. В основі цих симптомів лежить киснева недостатність організму.

Розрізняють 3 патофізіологічних варіанти серцевої недостатності:

1. Недостатність від перевантаження;
2. Недостатність від пошкодження міокарда;
3. Змішана форма.

Недостатність серця від перевантаження розвивається в результаті збільшення опору серцевому викиду; збільшення діастолічного притоку крові до серця.

Причини:

а: гіпертонічна хвороба, гіпертензія, атеросклероз аорти, пневмосклероз, звуження аортального отвору малого кола кровообігу;

б: вади серця – недостатність клапанів, вроджені дефекти перегородок, еритремія.

В обох випадках створюються такі умови, коли на серце діє безперервно збільшене навантаження і воно мусить безперервно виконувати підвищену роботу. В здоровому організмі періоди інтенсивного функціонування змінюється достатньо довгими періодами фізіологічного спокою. Тільки за умов патології серце мусить безперервної в день, і в ночі, виконувати підвищену роботу. Така недостатність розвивається при нормальному або навіть зменшеному навантаженні на серце.

Друга форма серцевої недостатності – від пошкодження передбачає іншу групу причин.

Причини:

а: гіпоксія – загальна і місцева;

б: інфекційно-токсичне ураження;

с: порушення обміну речовин

д: нейрогуморальні та ендокринні розлади.

Змішана форма характеризується поєднанням 1 та 2 групи причин (пошкодження міокарда і його перевантаження).

Патогенез серцевої недостатності

1. Стадія компенсації складається з 2 патофізіологічних фаз – аварійної фази, суть якої зводиться до компенсаторної гіперфункції, та фази стійкої адаптації, що характеризується компенсаторною гіпертрофією і базується на довготривалих механізмах адаптації.

2. Завершальна стадія – декомпенсації (патофізіологічна фаза виснаження).

Механізми серцевої недостатності наступні. Підвищення навантаження на серце може розвиватись в результаті збільшення опору відтоку крові або збільшення діастолічного притоку. При цьому спостерігається включення аварійних (негайних кардіальних та екстракардіальних) механізмів, зокрема, компенсаторної гіперфункції, яка в решті решт, веде до розвитку компенсаторної гіпертрофії серця.

Збільшення навантаження на міокард супроводжується збільшенням навантаження на одиницю його маси, що супроводжується, значним зростанням показника інтенсивності функціонування структур – ІФС. В результаті збільшується використання АТФ, креатинфосфату та кисню міокардом. Спочатку окисний ресинтез АТФ відстає від збільшеного використання АТФ. Потенціал фосфорилування регулює інтенсивність окисного фосфорилування і гліколізу. У відповідь на велике навантаження і зміни обміну в міокарді активується генетичний апарат міокардіальних клітин. Це веде до швидкого збільшення синтезу нуклеїнових кислот і білків.

В результаті маса серця збільшується на 30-70 %, в першу чергу маса мітохондрій, потім міофібрил. Потенціал фосфорилування відіграє роль сигналу, який опосередковано через нагромадження таких метаболітів як креатин або циклічний 3,5-АМФ активує гени.

Механізми термінової адаптації забезпечується рядом фізіологічних механізмів. Серед них слід виділити наступні:

1. Формування адекватного збудження (базується на вибірковій проникності іонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} завдяки градієнту концентрації для виникнення деполяризації);

2. Спряження збудження зі скороченням (передбачає поширення деполяризаційної хвилі на тубулярну систему, вихід Ca в цитоплазму, зв'язування Ca з тропоніном (знімається тропоміозинова репресія скорочення);

3. Скорочення (забезпечується взаємодією актину і міозину);

4. Енергетичне забезпечення енергозалежних процесів (контролюється активністю гліколізу, активністю мітохондрій, запасами креатинфосфату та глікогену (його молекули розміщені на мембрані СПР). Найчутливіший до

вмісту енергоємких сполук є процес реполяризації, адже він залежить від активності Na,K-АТФази, Са-АТФази. Ці ензими забезпечують переміщення іонів проти градієнта концентрації. При надмірній кількості Са в кардіоміоцитах можливе депонування його в мітохондріях, що часто викликає блокування синтезу АТФ.

Швидка адаптація серця до нових умов спрямована головним чином на підтримання в організмі сталого показника хвилинного об'єму крові (ХОК). Його забезпечення базується на функціональних змінах, якими є: збільшення ЧСС. Даному процесу сприяють зростання входження Na і Са в цитоплазму кардіоміоцитів, зменшення інтервалу між виникненням деполяризації. Ці процеси забезпечуються в свою чергу високою потужністю іонних pomp, енергетичними запасами, адекватним ресинтезом АТФ в мітохондріях (в даному випадку має значення Са-акумуляуюча здатність без блокування синтезу АТФ) та Na,Ca-обмінний механізм. Крім того виникає збільшення сили серцевих скорочень (гетерометричний та гомеометричний механізми). Цьому сприяють активація аденілатциклази катехоламінами, утворення цАМФ, збільшене викидання іонів Са в цитоплазму, збільшення кількості вільних від тропоніну міозинових ниток (Са зв'язує тропонін і вивільняє міозин з тропо-міозинової взаємодії), збільшення кількості взаємодіючих ниток актину і міозину та використання енергетичних сполук (глікоген, КФ, АТФ), що призводить до накопичення АДФ, неорганічного фосфату (P_n). Проте даний механізм не є довготривалим через включення так званих лімітуючих механізмів. Накопичення іонів Na зумовлене обмеженою потужністю Na,K-АТФази через використання запасів енергії. Дані зміни виливаються в порушення Na,Ca-обмінного механізму, що викликає подальше нагромадження Са (адже існує ліміт потужності Са-АТФази). Наслідком таких змін є неповне розслаблення кардіоміоцитів, що викликає дефект діастолі. Крім того, спостерігається акумуляція Са в мітохондріях, що веде до роз'єднання окиснення і фосфорування, розвитку енергодефіциту. Слід сказати, що дефіцит АТФ 40-60 % викликає депресію скорочення. За даних умов через активацію анаеробного гліколізу нагромаджується молочна кислота, що посилює розвиток депресії скоротливої здатності кардіоміоцитів через формування стійкої взаємодії іонів

H⁺ з тропоніном саме в тих місцях, де за нормальних умов приєднується кальцій. Проте іони водню не мають ефекту кальцію, тобто взаємодія іонів водню з тропоніном не викликає зняття тропо-міозинової взаємодії, а одже перешкоджає подальшій взаємодії актину і міозину. Таким чином, розвивається стан, при якому навантаження серця переважає його здатність виконати роботу, що є суттю серцевої недостатності. Компенсаторна гіперфункція вичерпала негайні генетично запрограмовані механізми і організм включає довготривалі механізми адаптації, суттю яких є гіпертрофія міокарда.

Гіпертрофія, що виникає в міокарді і становить приріст 100-120 %, усуває гіперфункцію і повертає показник інтенсивності функціонування структур до норми. За даних умов нормалізується споживання АТФ, креатинфосфату, кисню. Ріст маси серця припиняється. Таким чином, між генетичним апаратом і функцією існує прямий і зворотній зв'язок. Прямий – гени безпосередньо через РНК забезпечують синтез білка ("роблять" структури, а структури "роблять" функцію). Зворотній зв'язок сприяє регуляції активності генетичного апарату на рівні цілого організму. Підсумок цієї саморегуляції полягає в тому, що організм не вмирає від раптових (гострих) змін у роботі серця, а пристосовується і живе впродовж тривалого часу. Це механізм гіпертрофії серця у відповідь на пошкодження якоїсь ланки апарату кровообігу, що виникає у хворої людини. Вона характерна тим, що причина, яка її викликала, діє безперервно. Є й інша форма гіпертрофії серця, яка виникає у відповідь на періодичні посилені навантаження, котрі змінюються достатньо тривалими періодами спокою. Вона буває у спортсменів, людей фізичної праці. В обох випадках один і той же фактор – посилене навантаження – діє через один і той же механізм – взаємодію функції і генетичного апарату, але веде до різних результатів залежно від дози цієї дії. Слід сказати про важливу роль активації синтезу ДНК і РНК в сполучнотканинних елементах серця (фібробласти і ендотеліоцити) і поділу клітин сполучної тканини, що є донорами РНК та білків на основі міжклітинних контактів.

Слід підкреслити глибоку різницю в метаболізмі, структурі, функції і регуляції тренованого серця атлета і гіпертрофованого серця хворої людини.

Хвора людина	Атлет
постійне навантаження	оптимальний режим (періодичне навантаження)
велика гіпертрофія серця, не пропорційна до маси тіла	помірна гіпертрофія пропорційна до маси тіла
зменшення кількості коронарних капілярів на одиницю маси	збільшення кількості капілярів на одиницю маси
зменшення енергетичного забезпечення	збільшення енергетичного забезпечення
В результаті	
зменшення ефективності роботи мітохондрій	збільшення кількості мітохондрій
зменшення потужності <u>катіонних pomp</u> (Ca, Na-K)	збільшення потужності катіонних pomp (Ca, Na-K)
зменшення потужності системи окисно-горесинтезу АТФ	збільшення потужності системи <u>окисногоресинтезу АТФ</u>
зменшення концентрації НА	збільшення концентрації <u>НА</u>
Ці зміни впродовж тривалого часу не ведуть до недостатності серця, тому що перекриваються збільшенням його маси. Однак, вони лімітують максимальну роботу, яку може здійснювати серце. Таким чином, виникає відносно стійка адаптація, що забезпечує збереження життя при обмеженому діапазоні поведінкових реакцій.	В результаті – збільшення сили і швидкості скорочення серцевого м'язу і ефективності його роботи. Це стає основою збільшення максимальної інтенсивності і тривалості роботи, яку може здійснювати серце, є необхідною ланкою адаптації організму до фізичної активності організму.

Гіпертрофія із фактору компенсації створює передумови для розвитку хронічної серцевої недостатності. КГС несе в собі протиріччя, причину виснаження: стан відносної стійкості може зберігатись при умові обмеження додаткового навантаження на серце (фізична робота, рух).

Стадія виснаження зумовлена зниженням інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот і білків в гіпертрофованому міокарді. Це "розплата" за надзвичайну активність генетичного апарату в попередній стадії: його здатність генерувати нові порції нуклеїнових кислот і білка вичерпується. Це фаза зниження активності генетичного апарату, іде зношування гіпертрофованого міокарда. Порушується оновлення скоротливих структур – міофібрил і енергоутворюючих – мітохондрій. Частина міофібрил гине, заміщується сполучною тканиною. Знижується максимальна сила скорочень на одиницю маси міокарда, зменшується ІФС. В клітинах гіпертрофованого серця нагромаджується Са (в результаті зниження потужності катіонних мембранних насосів). Це фактор, який роз'єднує окислення з фосфорилуванням в мітохондріях і тим самим знижує ефективність роботи органу. Відбувається зношування нем'язових сполучнотканинних елементів та донорської функції по відношенню до кардіоміоцитів, зменшення потенціального резерву коронарного кровотоку (швидкість розростання капілярної сітки відстає від росту кардіоміоцитів), зменшення концентрації НА і реактивності міокарда до адренергічних ефектів (зменшення максимальної сили і швидкості серцевого скорочення). Прогресуюче виснаження компенсаторних резервів веде до розвитку хронічної недостатності серця.

Ознаками декомпенсації серця є:

1. Порушення гемодинаміки, що характеризується зниженням ударного об'єму, збільшенням залишкового об'єму, що провокує міогенну дилатацію), зменшенням хвилинного об'єму, зниженням систолічного артеріального тиску, підвищенням діастолічного артеріального тиску. підвищенням венозного тиску зі збільшенням ЧСС (рефлекс Бейн-Бріджа при збільшенні тиску в порожнистих венах), сповільненням руху крові в судинах (основний показник декомпенсації),

еритроцитозом (є механізмом компенсації глибокої гіпоксії тканин), гіперволемією і поліцитемією, що посилюють ознаки декомпенсації.

2. Порушення дихання характеризується задишкою, що виникає як результат рефлекторного подразнення дихального центру CO₂, що витісняється молочною кислотою. Виникають приступи серцевої астми вночі через переповнення кров'ю передсердь і порожнистих вен та подразнення барорецепторів дихального центру.

3. Порушення водно-сольового балансу характеризується появою набряків, що викликані гемодинамічними розладами (сповільненням кровотоку в капілярах, підвищенням тиску у венах), активацією розвантажувальних рефлексів. Останні є наслідком затримки крові в депо (печінка, вени), зменшення кровонаповнення артеріального русла. Подразненням волюморекторів судин, що виникає при цьому, сприяє гіперсекреції альдостерону, затримці Na в нирках. Виділення вазопресину викликає затримку води. Загалом всі ці зміни гормональної регуляції ведуть до гіперволемії, асцити, що в свою чергу знову включає розвантажувальні механізми і замикає хибне коло регуляції.

При цьому порушуються функції інших органів. Зокрема, виникають печінкова недостатність (цироз), ниркова недостатність, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, нейро-ендокринні розлади.

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ. ІНФАРКТ МІОКАРДА

Основний патофізіологічний механізм ішемічної хвороби серця (ІХС) – невідповідність між потребою серця в кисні і його постачанням з кров'ю. При ішемічному пошкодженні серця порушується скоротлива його функція через пошкодження системи ресинтезу АТФ. ІХС може виникати:

1. В результаті коронарного спазму;
2. В результаті посиленої роботи серця при неможливості забезпечення адекватного кровопостачання через стенозовані коронарні артерії;
3. При різкому підвищенні активності метаболізму в міокарді в зв'язку з дією надлишку катехоламінів.

У всіх цих випадках коронарні артерії не в змозі забезпечити адекватну кількість кисню і енергетичних речовин, тобто виникає коронарна недостатність. Величезне значення має функціональний стан стінок коронарних артерій. Головною етіологічною основою ІХС є коронарний атеросклероз. В патогенезі головну роль відіграє абсолютна або відносна коронарна недостатність (фактори ризику). Абсолютна – спазм, тромбоз; відносна – різке підвищення метаболізму в міокарді, коли розширення коронарних артерій стає неадекватним. Найбільш важким проявом ІХС є інфаркт міокарда.

Інфаркт міокарда – це ішемічний некроз серцевого м'яза, викликаний гострою недостатністю коронарного кровотоку. Ця недостатність може бути наслідком:

- раптового припинення притоку артеріальної крові по коронарній судині (судинний фактор – спазм, тромбоз);
- невідповідності між потребою в кисні і можливістю коронарних артерій забезпечити цю потребу (метаболічний фактор).

Експериментальні дослідження підтверджують клінічні спостереження щодо ролі судинного і метаболічного факторів в патогенезі інфаркту міокарда.

Найбільш простим методом, що дозволяє в експерименті викликати некроз міокарда є перев'язка коронарних артерій. Досліди Шхвацабая (1963) показали

розвиток інфарктоподібних змін в серці тварин при впливі на проміжний мозок (введення повітря в шлуночки мозку кроликів), тобто показали роль нервової системи в розвитку неврогенних спазмів коронарних судин в патогенезі некрозів міокарда. Показано, що реактивність коронарних судин до нервових впливів підвищується при експериментальному атеросклерозі, тому що легше виникає спазм. У кроликів з експериментальним холестериновим атеросклерозом некрози міокарда виникали після надмірного фізичного навантаження (біг). Встановлена токсична роль адреналіну, який викликає функціональну недостатність коронарного кровотоку. Фізичне напруження обумовлювало невідповідність між потребою міокарда в кисні і можливістю коронарного русла (зміненого атеросклерозом) забезпечити доставку необхідної кількості кисню з кров'ю. В результаті такого дисбалансу виникають некрози міокарда. Концепція Рааба дозволила встановити зв'язок виникнення інфаркту міокарда зі змінами активності симпато-адреналової системи. Рааб вважав, що надлишкове нагромадження катехоламінів (КА) в серці також може викликати некрози міокарда. Дана концепція отримала велику кількість експериментальних підтверджень. Встановлено, що КА (адреналін, норадреналін) і ацетилхолін (АХ) регулюють енергетичний обмін серця. Споживання міокардом кисню збільшується катехоламінами і зменшується ацетилхоліном. Зокрема, надмірна дія КА викликає зростання споживання кисню міокардом на 101 %, а коронарний кровотік зростає за цих умов лише на 37 %. В результаті виснажуються резерви кисню в коронарних капілярах і виникає гіпоксія частини міокарда. Вона особливо виражена у випадку відсутності компенсаторного розширення коронарних судин (наприклад, при атеросклерозі) і коли неадекватно виражені антагоністичні кисень зберігаючі холінергічні впливи.

Тоді включається анаеробний механізм утворення енергії в міокарді, але його можливості обмежені. Вміст АТФ і КФ падає і в міокарді розвиваються некрози. Викликання некрозів міокарда у тварин при введенні великих доз адреналіну спостерігав Анічков ще в 1912 р. Сельє і Рааб стверджували, що навіть фізіологічні дози КА в умовах емоційних перевантажень,

стресових ситуацій можуть викликати пошкоджуючу дію в зв'язку з тим, що ця дія підсилюється дією кортикостероїдів. Рааб і Леві показали, що в людей фізично неактивних, розумової праці переважає дія симпато-адреналової системи.

За статистикою ВООЗ захворюваність на інфаркт (ІМ) зростає, вік хворих зменшується і летальність також зростає (30-40 %). Серед причин ІМ домінує атеросклероз вінцевих судин, про що свідчать такі факти: розтином встановлено, що 90-95 % померлих від ІМ мали атеросклероз вінцевих артерій.

Серед причин ІМ є тромбоз (один із варіантів 4-ої стадії атеросклерозу та компонент гіпертонічної хвороби. При якій виникає підвищення згортання крові, тромбоемболія (септичний ендокардит, лізис тромба) та спазм коронарних судин.

Фактори ризику

Важливо враховувати фактори ризику інфаркту міокарда серед яких важливе місце посідає стрес (травма, операція, холод, негативні емоції, метеорологічні фактори). Негативний вплив стресу зумовлений зростанням роботи серця, активацією метаболізму, збільшенням використання кисню. На тлі атеросклерозу при звуженні просвіту і зниженій здатності судин до адекватного розширення виникає гостра ішемія міокарда і некроз серцевого м'яза внаслідок некрозогенного енергодефіциту. Крім того факторами ризику є вік (найчастіше ІМ виникає в 40 – 59 р), гіпокінезія (через посилення тонуусу симпато-адреналової системи), ожиріння, гіперхолестеринемія. Сьогодні встановлено, що належність до чоловічої статі є також фактором ризику. За даними ВООЗ чоловіки хворіють в 2-3 рази частіше, ніж жінки. смертність у них – в 3-4 рази більша. Чоловіки хворіють більше в молодому віці, ніж жінки. Зокрема. Чоловіки у віці 45-59 р. помирають в 37 % випадків, а жінки лише в 17 %. Така відмінність зумовлена тим, що у чоловіків при народженні товща інтима, проліферація інтими у них максимальна в 20-30 р. (у жінок – в 40 р.), це має значення для розвитку атеросклерозу, у чоловіків більше м'язове навантаження, більша маса шлуночків і потреба в кисні, більший гематокрит і в'язкість крові, менша стійкість до гіпоксії і магістральний тип судин в серці (в жінок – розсипний). Проте у віці 60 -74 р. летальність серед чоловіків зростає лише до 55 %, а у жінок – до 78,4%. Даний

факт є важливим доказом кардіопротекторної ролі естрогенів, які здатні нормалізувати ліпідний спектр крові (сприяють збільшенню в крові вмісту ЛПВГ), затримувати перекисну модифікацію ЛП. Естрогени відповідальні за синтез оксиду азоту – важливого фактора дилатації коронарних судин. Серед факторів ризику має значення спадковість (пацієнт успадковує: будову коронарних судин, особливості обміну ЛП, конституцію, схильність до шкідливих звичок). Артеріальна гіпертензія, що серед серцево-судинних захворювань є в числі найперших сприяє швидшому розвитку атеросклерозу, гіпертрофії міокарда. Гіпертонічна криза – особливо небезпечний передвісник ІМ, адже різке збільшення периферичного опору, яке виникає при цьому, різко збільшує серцевий викид. Це в свою чергу збільшує роботу серця і використання O_2 , що на тлі атеросклерозу провокує гостру ішемію. Серед небезпечних процесів, що ускладнюються ІМ є цукровий діабет і інфекція (доведена роль Хламідії пневмонії).

Патогенез ІМ

Механізм некротичного пошкодження міокарда включає 2 групи механізмів: пускові (базується на атеросклеротичному ураженні артерій) та механізми некрозу кардіоміоцитів (базується на ішемії кардіоміоцитів). Перша група механізмів, зокрема, збільшення атеросклеротичної бляшки, пояснює розвиток ішемії за наступною схемою: стеноз – ішемія – некрозогенний дефіцит АТФ. Встановлено, що при звуженні артерії на 95 % (т.зв. “критичний стеноз”) рівень АТФ зменшується на 40-60 %, що, в свою чергу, викликає спонтанний некроз кардіоміоцитів. Розвиток атеросклерозу збільшує реактивність ураженої судини до вазоспастичних впливів, адже пошкодження ендотелію викликає зменшення активності NO-синтетази та синтезу NO, що є потужним вазодилататором. Разом з тим, атеросклероз часто ускладнюється тромбозом. Цьому сприяє зменшення активності антикоагулянтів крові. Дане явище викликане тим, що гепарин використовується на активацію ліпопротеїнової ліпази при гіперліпопротеїнемії. Пошкодження ендотелію зменшує антитромботичний

потенціал судинної стінки, оголення колагену викликає активацію ф. Вілебранда.

Серед механізмів некрозу головне значення мають наступні 4 механізми: дефіцит АТФ, ацидоз, нагромадження Са, “ліпідна тріада”

Дефіцит АТФ виникає внаслідок зменшення активності цитохромоксидази, порушення транспорту електронів, порушення циклу Кребса, накопичення ацетилкоензиму-А, жирних кислот. Нестача макроергів (АТФ та КФ) призводить до зниження ефективності Na,K-АТФази (ускладнюється фатальними аритміями), неефективності Са-АТФази (виникають контрактурне пошкодження кардіоміоцитів та пошкодження мітохондрій).

Ацидоз, що розвивається внаслідок гострої ішемії міокарда, зумовлений нагромадженням кислих метаболітів – проміжних сполук циклу Кребса, ацетил-Со-А, жирних кислот, піровиноградної та молочної кислот. Внаслідок ацидозу виникає депресія скоротливої функції (основна ознака ішемізованої ділянки). Її механізм полягає у нагромадженні іонів водню, які взаємодіють з тропоніном, витісняючи Са з цієї взаємодії. За даних умов стає неможливим вивільнення міозину та його подальша взаємодія з актином і скорочення. За даних умов через неефективність Са-АТФази іони кальцію активно нагромаджуються в мітохондріях. Даний процес сприяє кальцієвому перевантаженню та пошкодженню мітохондрій. Крім того, зменшення вмісту Са в цитоплазмі через значну акумуляцію в МХ та утворення нерозчинних солей з фосфатами часто ускладнюється реперфузійним синдромом, у випадку раптового відновлення кровотоку. Даний синдром характеризується повторним некрозом міокарда в ділянці попередньої гострої ішемії.

Нагромадження Са. Причиною даного явища в умовах ішемії є недостатнє його повернення в саркоплазматичний ретикулум через дефіцит АТФ, порушення Na,Ca-обмінного механізму. Серед наслідків даного розладу слід відмітити накопичення Са в мітохондріях та їхнє пошкодження, що посилює дефіцит АТФ, контрактири кардіоміоцитів, пошкодження мембран (кальцієвий механізм – елемент “ліпідної тріади”).

“Ліпідна тріада”. Даний механізм добре вивчений російським ученим Ф.З. Меєрсоном. Передбачає активацію фосфоліпаз (провокується катехоламінами і Са), активацію ПОЛ (нагромадження активних радикалів та відносна недостатність антиоксидантів), а також детермінантну дію жирних кислот, що викликає пошкодження ліпідного шару мембран кардіоміоцитів і порушення функції іонних каналів.

Важливо знати про особливий стан серця, що виникає в умовах гострої ішемії, так зв. стан гібернації (“гібернований міокард”) – стан серця, що характеризується різким зниженням насосної функції в умовах абсолютного спокою людини без цитолізу кардіоміоцитів внаслідок зменшення об’ємної швидкості кровотоку коронарними артеріями. Вважається захисною реакцією. Його характеристика наступна: зниження можливості серця реагувати збільшенням викиду крові лівим шлуночком при збільшенні потреби в кисні (фізичне навантаження, гарячка, гіпертиреоз), зменшення використання АТФ, затримка цитолізу. Такий стан сприяє відновленню рівня H^+ , креатинфосфату, pCO_2 (протягом 1-3 год). Спонтанний зворотній розвиток процесу (при відновленні кровотоку!!!) відбувається в 2 етапи:

1 етап – гіпокінетичне і асинхронне скорочення кардіоміоцитів

2 етап – відновлення синхронного скорочення кардіоміоцитів, збільшення фракції викиду лівого шлуночка при збільшенні фізичного навантаження.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СУДИННОГО ТОНУСУ. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Серед серцево-судинних хвороб за поширеністю артеріальна гіпертензія посідає перше місце. Вона належить до “хвороб цивілізації”. Поширеність її серед дорослого населення – в межах 20-25 %. Артеріальна гіпертензія – провідний фактор ризику ІХС, мозкового інсульту і ниркової недостатності. Згідно з даними статистичного відділу МОЗ України, в 1997 р. підвищений рівень АТ зареєстровано у 13,4 % жителів України, що в абсолютних величинах складає майже 5,5 млн. чоловік. Отже, майже у половини хворих артеріальна гіпертензія залишається не діагностованою. Для артеріальної гіпертензії властиве “правило половини”. Близько 50 % осіб не знають про підвищення у них артеріального тиску. Із тих, що знають, половина не лікується. Отже, тільки близько 25 % хворих приймають ліки для зниження артеріального тиску. Ефективну гіпотензивну терапію отримують тільки 12-13 %. Аналогічна картина спостерігається в Україні. Згідно з даними скринінгу 1995 р., тільки 16 % хворих на артеріальну гіпертензію отримували ефективну гіпотензивну терапію з нормалізацією артеріального тиску.

Регуляція артеріального тиску

До найважливіших показників гомеостазу належить кров'яний тиск. Рівень кров'яного тиску в здорових людей – дуже стабільна величина, хоч у житті кожної людини складаються умови, які сприяють його зрушенню. Це емоційне збудження, надлишкове вживання солі, вікова гормональна перебудова тощо. Стабільність кров'яного тиску підтримується складними регуляторними системами, які поділяються на дві групи: гемодинамічні системи і системи контролю.

Гемодинамічні системи представлені двома показниками: СВ – серцевий викид (хвилинний об'єм крові, тобто кількість крові, яку серце викидає в циркуляцію за 1 хв); ПО – периферичний опір, тобто опір артеріальних судин, переважно – артеріол, руху крові. Рівень артеріального тиску визначається на

підставі рівняння Пуазейля: $AT = CB \times PO$, тобто він прямо пропорційний серцевому викиду і периферичному опору. У здорових людей обидві ці величини – серцевий викид і периферичний опір – перебувають у зворотній залежності. Якщо за певних умов серцевий викид збільшується, то периферичний опір відповідно зменшується. Внаслідок протилежних зрушень обох величин середній гемодинамічний тиск залишається в межах фізіологічних коливань. У випадку зменшення серцевого викиду периферичний опір зростає, і середній гемодинамічний тиск знову зберігається нормальним.

До систем контролю належать два різновиди регуляторних механізмів – система короткочасної дії і система довготривалої дії. Система короткочасної дії представлена двома контурами (механізмами).

1. Барорецептори і хеморецептори дуги аорти і синокаротидних зон. Ці рецепторні апарати реагують на гостре підвищення чи зниження кров'яного тиску. Межі їх фізіологічних операцій – 100-125 мм рт.ст. При зміні тиску в зазначених баро- і хеморецепторах виникає залпова активність, що досягає максимуму через 10-30 с від початку подразнення рецепторів. Імпульси від рецепторів досягають судинорухового центру в довгастому мозку і ретикулярної формації. Від дуги аорти вони йдуть по депресорному нерву Людвіга-Ціона. Цей нерв являє собою аферентні волокна блукаючого нерва. Від синокаротидних зон збудження потрапляє в головний мозок через *ramus sinus caroticus* (нерв Герінга) – аферентну гілку *n. glossopharyngeus*. З головного мозку еферентні сигнали по холінергічних і адренергічних волокнах надходять на периферію і регулюють просвіт артеріол, частоту і силу серцевих скорочень, ємність вен. Так здійснюється корекція артеріального тиску.

2. Другий контур системи короткочасної дії складається з трьох компонентів: ренін – ангіотензин II – артеріоли. Він протидіє гострій гіпотензії. Його активність виявляється в діапазоні 100-65 мм рт.ст. У випадку гострої гіпотензії збільшення секреції реніну клітинами юктагломерулярного апарату починається вже через кілька хвилин від початку зниження

артеріального тиску. Максимальної інтенсивності цей механізм досягає через 20 хв від початку гіпотензії.

Система довготривалої дії представлена двома кінцевими ефекторними речовинами – ангіотензином II і альдостероном. Про їх роль буде сказано далі.

Класифікація артеріальних гіпертензій

У здорових людей артеріальний тиск знаходиться в межах 100/60 – 139/89 мм рт.ст. Цей діапазон вважається нормою. Незважаючи на складну регуляцію, у багатьох випадках артеріальний тиск підвищується чи знижується. Підвищення артеріального тиску називають гіпертензією, зниження – гіпотензією. Артеріальна гіпертензія – це стійке і тривале підвищення артеріального тиску на фоні підвищення периферичного опору. Виділяють дві стадії артеріальної гіпертензії: межова гіпертензія і закріплена (стабільна) гіпертензія. Межовою гіпертензією називають такий стан, коли тиск періодично досягає величин 140/90-159/94 мм рт.ст. або постійно перебуває в цьому діапазоні. Якщо ж артеріальний тиск досягає рівня 160/95 мм рт.ст. чи перевищує вказані цифри, це розцінюється як стабільна, закріплена гіпертензія.

Артеріальні гіпертензії поділяють на дві групи – первинні і вторинні. Первинну артеріальну гіпертензію називають ще есенціальною гіпертензією, або гіпертонічною хворобою. Це окрема нозологічна одиниця. На неї припадає 80 % усіх артеріальних гіпертензій. Другу групу складають вторинні гіпертензії. На них припадає 20 % гіпертензій. Це не окремі нозологічні одиниці, а лише симптоми деяких захворювань (звідси ще одна назва – симптоматичні гіпертензії).

Етіологія і патогенез гіпертонічної хвороби

Етіологія гіпертонічної хвороби точно не з'ясована. Не встановлений, перш за все, той фактор, який треба вважати пусковим, внаслідок дії якого артеріальний тиск починає перевищувати критичну межу – 139/89 мм рт.ст. Можливо, цих причин багато, і тільки при неблагополучній для організму взаємодії вони здатні вивести з ладу механізми корекції артеріального тиску і підняти його понад межу норми.

До проблеми гіпертонічної хвороби найпростіше підійти на основі аналізу уже відомої нам формули: $АТ = СВ \times ПО$. Усі впливи, які здатні підвищити серцевий викид або периферичний опір, можна розглядати як етіологічні фактори гіпертонічної хвороби. До найважливіших етіологічних факторів належать такі: збільшення об'єму плазми, збільшення серцевого викиду, підвищення активності симпатичної нервової системи, порушення функцій нирок, підвищення периферичного опору, спадкова схильність.

Збільшення об'єму плазми зв'язано з нагромадженням кухонної солі в організмі. Це можливо або в наслідок споживання великої кількості солі, або внаслідок недостатнього виділення її нирками (наприклад, при нирковій недостатності). Вважається, що тривале споживання 5 г солі щодобово може викликати гіпертензію у людей, які до неї схильні спадково. З'ясовано кілька механізмів, які відповідальні за розвиток гіпертензії в умовах нагромадження натрію хлориду: 1. Внаслідок нагромадження натрію збільшується об'єм позаклітинної рідини (у тому числі – циркулюючої крові), потім збільшується серцевий викид і в кінцевому результаті підвищується артеріальний тиск. 2. Компенсаторною реакцією при збільшенні об'єму плазми є обмеження кровотоку через органи, а це досягається підвищенням опору периферичних судин і підвищенням тиску. 3. Нагромадження натрію і води в стінках судин призводить до потовщення стінок і зменшення просвіту судин. 4. Нагромадження натрію в стінках судин призводить до підвищення чутливості міоцитів до пресорних агентів, зокрема до ангіотензину II.

Збільшення серцевого викиду. Збільшення об'єму плазми збільшує серцевий викид вторинно. Однак є фактори, які здатні прямо (первинно) збільшити серцевий викид. Серед них – емоційне напруження, стрес, гіпертиреоз. Усі ці стани супроводжуються активацією симпатичної нервової системи. Стимуляція серцевої діяльності здійснюється через β -адренорецептори міокарда, на які діє адреналін. Він збільшує ударний об'єм. У поєднанні з прискоренням серцевих скорочень це призводить до значного збільшення серцевого викиду.

Підвищення симпатичного тонусу. Одним з факторів, відповідальних за розвиток есенціальної гіпертензії, може бути підвищення активності симпатичної нервової системи. Ця гіперактивність позначається на діяльності деяких органів, які можна розглядати як мішені симпатичних впливів. До цієї групи належать серце, артерії, вени і нирки.

Серце змінює свою діяльність за вже викладеним вище механізмом: збільшується частота серцевих скорочень, збільшується ударний об'єм крові і в результаті збільшується серцевий викид.

У патогенезі артеріальної гіпертензії особливе місце належить дрібним артеріям – артеріолам. Їх називають судинами опору, а І.М. Сеченов назвав їх кранами судинної системи. Найхарактернішою властивістю цих судин є дуже високий опір кровотоку, завдяки чому підтримується належний рівень артеріального тиску. Високий опір кровотоку в артеріолах забезпечується деякими структурними і функціональними особливостями цих судин, а саме: а) невеликий просвіт – 15-70 мкм; б) товстий шар гладенької кільцевої мускулатури; в) стінка артеріол перебуває в стані постійного тонусу. Регуляція периферичного опору й артеріального тиску – головна функція резистивних судин.

Вплив симпатичних нервів на артеріоли здійснюється двома шляхами – прямим і опосередкованим. На закінченнях симпатичних нервів виділяється норадреналін. Він діє на α -адренорецептори міоцитів судин і звужує їх. У такий спосіб він підвищує периферичний опір, а значить і артеріальний тиск. На міокард норадреналін не робить помітного впливу.

Інший механізм полягає в активації мозкового шару наднирників, де синтезуються катехоламіни – адреналін і норадреналін. Рівень кров'яного тиску буде залежати в кінцевому результаті від одночасної і разноспрямованої дії обох гормонів на серцево-судинну систему: норадреналін через α -адренорецептори резистивних судин підвищує їх тонус, периферичний опір і артеріальний тиск; адреналін збуджує β -адренорецептори міокарда, збільшує серцевий викид і теж

підвищує кров'яний тиск; одночасно адреналін діє на β -адренорецептори судин, розширює їх і знижує кров'яний тиск.

Таким чином, розвиток артеріальної гіпертензії можливий тільки при наступному співвідношенні ефектів норадреналіну й адреналіну: підвищення тиску, зумовлене стимуляцією α -адренорецепторів судин норадреналіном + підвищення тиску, зумовлене стимуляцією β -адренорецепторів міокарда адреналіном, в сумі повинні перевищувати зниження тиску, зв'язане з дією адреналіну на β -адренорецептори судин. Але така ситуація складається лише у 20 % хворих з гіпертонічною хворобою. В інших хворих нема ознак активації симпатико-адреналової системи. Норадреналін підвищує тонус не тільки артерій, але й вен. У їх стінках теж є гладенька мускулатура. Звуження вен спричинює перерозподіл крові з венозних судин в артеріальні. Внаслідок цього збільшується об'єм циркулюючої крові, збільшується серцевий викид і підвищується периферичний опір.

Порушення ниркових функцій. Тривалий спазм артеріол вмикає наступний фактор прогресування і стабілізації гіпертонічної хвороби – нирковий фактор. Звуження артеріол призводить до падіння тиску в ниркових капілярах. У відповідь на це збільшується синтез і виділення в кров протеолітичного ферменту реніну. Він синтезується юктагломерулярним апаратом, що складається з трьох структур: а) ендотелій приносних артеріол ниркових клубочків; б) епітеліоїдні клітини біля клубочків, що охоплюють приносну артеріолу у вигляді манжети; в) щільна пляма (*macula densa*) – епітеліальні клітини сегмента дистального звивистого каналця, що прилягає до приносної артеріоли.

Синтез реніну регулюється наступними шляхами:

1. Нирковий барорецепторний механізм – під цим розуміють ступінь напруження приносної артеріоли, або, що те ж саме, рівень кров'яного тиску в артеріолі. Якщо тиск у приносній артеріолі зростає, секреція реніну пригнічується, і навпаки – якщо тиск знижується, секреція реніну зростає.

2. Ще одним регулятором реніноутворення виступає щільна пляма. Секреція реніну перебуває у зворотній залежності від швидкості транспорту натрію хлориду з первинної сечі в кров на рівні щільної плями. Чим активніший транспорт натрію хлориду в ділянці щільної плями, тобто чим більше він затримується в організмі, тим більше пригнічується синтез реніну і навпаки.

3. Секреція реніну модулюється також симпатичною нервовою системою. Її вплив опосередкований β -адренергічними рецепторами приносних артеріол нирок. В усіх випадках симпатичної гіперактивності адреналін викидається в кров у надлишкових кількостях. Він розширює артеріоли нирок. Падіння тиску в артеріолах нирок стимулює юкстагломерулярний апарат. Тривалий спазм артеріол підключає наступний фактор прогресування і стабілізації гіпертонічної хвороби – нирковий:

Активний ренін являє собою протеолітичний фермент із молекулярною масою 42 кілодальтони. Він впливає на α -2-глобулін (ангіотензиноген), що синтезується в печінці. Ренін розриває лейцин-лейциновий зв'язок у молекулі ангіотензиногену і перетворює його в ангіотензин I (декапептид).

Ангіотензин I зовсім не активний. На нього впливає ангіотензин перетворюючий (конвертуючий) фермент, що локалізований, головним чином, у легенях. Цей фермент відщеплює у ангіотензину I гістидиллейцин і перетворює його в ангіотензин II (октапептид). Ангіотензин II – дуже потужний пресорний агент. У крові він не стабільний. Під впливом ангіотензіназ він втрачає аспарагінову кислоту і перетворюється в ангіотензин III (гектапептид). Це відбувається переважно в нирках. Функцію ангіотензіназ виконує багато протеолітичних ферментів – трипсин, хемотрипсин, пепсин, амінопептидаза. Активність ангіотензіна III складає 30-50 % активності ангіотензину II.

Дія ангіотензину II дуже різноманітна. Вона включає численні механізми, які підвищують кров'яний тиск і стабілізують артеріальну гіпертензію. Найважливіші з них такі: а) пряма дія на специфічні рецептори гладеньких м'язів судин; б) опосередкована дія через центральну нервову систему – деякі ділянки

стовбура мозку чутливі до ангіотензину II, вони стимулюють судиноруховий центр; в) дія через периферичну симпатичну нервову систему – ангіотензин II стимулює викид норадреналіну з пресинаптичних закінчень; г) дія через мозковий шар наднирників – ангіотензин II стимулює звільнення катехоламінів; д) дія через нирки – шляхом активної реабсорбції натрію і затримки води незалежно від альдостеронового механізму.

Залежно від активності реніну гіпертонічну хворобу поділяють на три форми: норморенінемічна – 55-60 % усіх випадків, гіпоренінемічна – 25-30 %, гіперренінемічна – 10-20 %. Таким чином, і за цим показником гіпертонічна хвороба далеко не однорідна.

Далі було з'ясовано, що нирки виділяють не тільки ренін, що зрештою призводить до підвищення кров'яного тиску і стабілізації артеріальної гіпертензії. Вони мають також депресорну функцію. Нирки виділяють наступні депресорні речовини: фосфоліпідний інгібітор реніну, антигіпертензивний нейтральний ліпід мозкового шару нирок, простагландини, ангіотензіназу, алкільовані ефіри фосфатидилхоліну. Найбільший інтерес з цих речовин викликають простагландини. Вони синтезуються в мозковому і корковому шарах нирок. Стимуляторами синтезу простагландинів у нирках вважаються ангіотензин II, вазопресин, катехоламіни, тобто ті речовини, які викликають звуження ниркових артеріол і ішемію нирок. Депресорні властивості простагландинів реалізуються завдяки наступним механізмам: 1. Простагландини, особливо ПГЕ₂, мають натрійуретичну дію. Вони розширюють ниркові артерії, а також прямо пригнічують зворотній трансепітеліальний транспорт натрію хлориду в нефроні. 2. Простагландини запобігають дії антидіуретичного гормону на реабсорбцію води.

Зменшення продукції простагландинів нирками, зниження їх натрійуретичної і судинорозширювальної дії може відігравати важливу роль у патогенезі і закріпленні гіпертензії в осіб з гіпертонічною хворобою.

Доведено, що гіпертонічна хвороба поєднується зі зменшенням судинорозширювального простагландину ПГЕ₂. Інфузія його пацієнтам з гіпертонічною хворобою викликала зниження артеріального тиску.

Нирки запускають ще один механізм стабілізації гіпертензії – гормональний. Ангіотензини II і III, будучи могутніми вазоконструкторами, одночасно стимулюють синтез альдостерону в клубочковій зоні кори наднирників. Стероїдогенний ефект їх приблизно однаковий. Альдостерон підсилює реабсорбцію натрію в каналцях, особливо в дистальному відділі. Внаслідок цього натрій накопичується в рідинах організму й у гладеньких м'язах судин.

Підвищення судинного опору. Це визначальний механізм. Незалежно від першопричини, у хворих з гіпертонічною хворобою завжди підвищується периферичний опір. Вважають, що суть гіпертонічної хвороби саме в цьому – у підвищенні тону судин периферичних судин. Гіперкінетична фаза, що зв'язана зі збільшенням серцевого викиду, буває тільки на ранніх стадіях хвороби і не у всіх хворих. Існує функціональна проба з фізичним навантаженням. У молодих людей, не схильних до гіпертонічної хвороби, під час фізичного навантаження серцевий викид збільшується, а периферичний опір падає. В осіб, схильних до гіпертонічної хвороби, периферичний опір залишається на патологічно високому рівні, незважаючи на підвищення серцевого викиду. З віком у таких людей периферичний опір усе частіше зупиняється на високому рівні. Коли гіпертонічна хвороба стане закріпленою не менш як 70 % випадків її мають загальну основу – аномально високий і постійний периферичний опір.

Спадкова схильність має конкретне підтвердження: а) в окремих сім'ях захворювання зустрічається в декілька разів частіше, ніж у популяції; б) встановлений високий відсоток конкордантності однояйцевих близнюків за гіпертонічною хворобою; в) встановлено, що коли один з батьків мав гіпертонічну хворобу, то для його дітей ризик захворювання в шість разів вищий, ніж для дітей з сім'ї, не обтяженої цією недугою. Вважають, що в основі спадкової схильності до есенціальної гіпертензії лежать порушення

трансмембранного переносу іонів. Зокрема, у таких хворих у цитозолі міоцитів судинної стінки накопичується кальцій через дефіцит Ca^{2+} -АТФази. Кальцій не може бути вилучений з міоцитів у позаклітинне середовище. Нагромадження його підвищує скоротливу здатність міоцитів судинної стінки й зумовлює стабільне підвищення периферичного опору. Ще один можливий механізм – генетично зумовлене пригнічення ферментативних систем ендотеліоцитів, які продукують ендogenousні вазодилататори (оксид азоту, простагліцилін).

Генетична основа гіпертонічної хвороби до цього часу твердо не встановлена. Зробити це важко. Гіпертонічна хвороба, як і будь-яка хронічна хвороба (цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз, виразкова хвороба), полігенна, до її виникнення має відношення багато локусів генома. Пошуки генетичних маркерів утруднені також тим, що хвороба не має фенотипічної специфічності, молекулярні зміни в різних осіб не однотипні. Найбільш ймовірно, що есенціальна гіпертензія зв'язана з мутацією гена, який кодує синтез ангіотензиногену. Гіперангіотензиногенемія, у свою чергу, сприяє підвищенню артеріального тиску.

Перебіг гіпертонічної хвороби може бути доброякісним і злроякісним. У першому випадку виділяють три клініко-морфологічні стадії: доклінічну, або транзиторну, стадію поширених змін артерій, або органічну, і стадію вторинних змін, або органну.

Транзиторна стадія клінічно проявляється періодичним короткочасним підвищенням артеріального тиску, а морфологічно – гіпертрофією м'язового шару і гіперплазією еластичних структур артеріол, спазмом артеріол і помірною компенсаторною гіпертрофією лівого шлуночка серця.

Стадія поширених змін артерій характеризується постійно підвищеним артеріальним тиском. Стінки дрібних артерій і артеріол знаходяться в стані стійкого скорочення і гіпоксії. Підвищується їх проникність. Плазма просякає структури судинних стінок (плазморагія), і останні піддаються руйнуванню. Елементи деструкції, а також білки і ліпіди плазми, усуваються шляхом резорбції, але вона, як правило, неповна, що призводить до розвитку гіалінозу і

артеріосклерозу. Судинна стінка потовщується, а просвіт артеріол стає вузьким. У великих артеріях, на відміну від описаних вище змін артеріол, під час цієї стадії розвиваються еластофіброз і атеросклероз. Еластофіброз – компенсаторна відповідь на стійку гіпертензію у вигляді гіперплазії і розщеплення внутрішньої еластичної мембрани судинної стінки. Розвиток атеросклерозу пов'язаний із деструкцією судинної стінки, накопиченням холестерину і підвищеним артеріальним тиском. Типовим клініко-морфологічним проявом цієї стадії є гіпертрофія лівого шлуночка серця, а також дистрофія і некробіоз кардіоміоцитів.

В останні роки привертає до себе увагу проблема гіпертонічного (гіпертензивного) серця, яке ускладнює перебіг артеріальної гіпертензії, може бути причиною серцево-судинних катастроф і смерті. Термін “гіпертонічне серце” в 1980 р. запропонував Strauer В.Е., його синоніми – гіпертензивне серце, гіпертензивна кардіоміопатія, гіпертензивна хвороба серця. Воно включає в себе структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу, пов'язані з порушеннями багатофакторної системи регуляції артеріального тиску, гормонального статусу, змінами проникності клітинних мембран та електролітного обміну.

На початковій стадії гіпертонічної хвороби гіпертрофія лівого шлуночка виступає як компенсаторний механізм, який допомагає серцю переносити зростаюче навантаження артеріальним тиском. З часом гіпертрофія стає патологічним процесом, а на пізніх стадіях гіпертонічна хвороба – самостійним фактором ризику серцево-судинних ускладнень. В міру наростання маси міокарда лівого шлуночка збільшується ризик розвитку набряку легень та хронічної серцевої недостатності, в 5-6 разів зростає загроза раптової серцевої смерті, частіше зустрічаються порушення ритму та провідності, коронарного кровообігу. Патогенез гіпертонічного серця складний. Існує взаємозв'язок між ступенем гіпертрофії лівого шлуночка та рівнем систолічного і діастолічного артеріального тиску, однак ця залежність далеко не прямо пропорційна. Певне значення в патогенезі належить частоті серцевих скорочень, периферичному

опору судин, серцевому викиду і індексу. Активація симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем сприяє наростанню маси міокарда. Особлива роль при цьому належить ангіотензину II, який синтезується в судинах і за рахунок збільшення синтезу білка викликає гіпертрофію кардіоміоцитів. До інших факторів відносять стать, вік, расу, в'язкість крові, виснаження депресорних систем тощо. Стадія вторинних змін характеризується деструктивними, атрофічними і склеротичними змінами внутрішніх органів.

Для злоякісного перебігу гіпертонічної хвороби властива наявність частих кризів. Гіпертонічний криз – це різке підвищення артеріального тиску, яке виникає внаслідок спазму артеріол. Морфологічними ознаками його є гофрованість і деструкція базальної мембрани, розташування ендотелію у вигляді частоколу, плазморагія, фібриноїдний некроз стінок артеріол, тромбоз. У внутрішніх органах розвиваються інфаркти і крововиливи. Залежно від переважання структурної перебудови судин у певному басейні й пов'язаних із цим клініко-морфологічних змін, виділяють ниркову, церебральну і серцеву клініко-морфологічні форми гіпертонічної хвороби.

Ниркова форма характеризується гострими і хронічними проявами. До гострих проявів, які відбивають, переважно, злоякісний характер хвороби, відносять інфаркти, артеріонекроз і капілярнекроз клубочків нирок. Останні можуть спричинити гостру ниркову недостатність. Інколи артеріоло- і капілярнекроз завершується швидкоплинним нефросклерозом (злоякісний нефросклероз Фара). Хронічні прояви ниркової форми виражаються в розвитку первинно зморщеної нирки. При цьому більшість нефронів через недостатнє кровопостачання атрофується і склерозується, що макроскопічно відповідає дрібним ділянкам. Інші нефрони компенсаторно гіпертрофуються і виступають над поверхнею нирок у вигляді сіро-червоних гранул. Нирки стають щільними, поверхня їх дрібнозерниста, корковий шар тонкий, капсула знімається важко. Мозкова форма гіпертонічної хвороби складає основу цереброваскулярних захворювань, а серцева разом із серцевою формою атеросклерозу – ішемічної хвороби серця.

Гіпертонічна хвороба – хронічна, мультифакторіальна, полігенна патологія. В етіології і патогенезі її виділяють кілька факторів, здатних підвищити кров'яний тиск і утримувати його на високому рівні. Тривале підвищення кров'яного тиску відбивається, головним чином, на функціонуванні серця, мозку і нирок. Ураження цих органів призводить до інвалідизації і високої смертності хворих. Поліпшення профілактики і патогенетичної терапії гіпертонічної хвороби залишається важливою проблемою сучасної медицини.

Вторинні артеріальні гіпертензії

Вторинні гіпертензії складають 20 % всіх артеріальних гіпертензій. Найчастіше вони являють собою симптоми таких хвороб: 1. Хвороби нирок: гломерулонефрит (14 % з 20 %), пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит від зловживання аналгетиками, спадковий нефрит (синдром Альпорта), полікістоз нирок. 2. Стеноз ниркової артерії (1 %). Гіпертензія виникає не при кожному стенозі. Найчастішою причиною є стеноз, викликаний атеросклеротичними бляшками (у 70-80 %), які пошкоджують проксимальну третину ниркової артерії з одного боку. Інша причина стенозу з гіпертензією – фібромускулярна гіперплазія середньої третини ниркової артерії. Вона у більшості випадків двобічна і частіше буває у жінок. Механізм гіпертензії при стенозі ниркової артерії – гіперпродукція реніну. 3. Первинний альдостеронізм (синдром Кона) – в 1 % випадків. Причини – одностороння аденома клубочкової зони наднирників чи двобічна дифузна гіперплазія наднирників. 4. Феохромоцитома (1 %) – пухлина з хромафінних клітин мозкового шару наднирників чи симпатичних нервів, як правило – доброякісна. При феохромоцитомі збільшується і серцевий викид, і периферичний опір. 5. Тиреотоксикоз. 6. Акромегалія. 7. Коарктація аорти – це анатомічний дефект, при якому аорта в грудному або черевному відділі звужена до такого ступеня, що це представляє серйозну перешкоду для кровотоку. В усіх судинах, що відходять від аорти проксимальніше звуження, зростає опір і підвищується артеріальний тиск. 8. Вживання контрацептивів, що містять естрогени. Категорію потенційних гіпертоніків складають ті жінки, що, по-перше, мають спадкову схильність до підвищення артеріального тиску, а по-

друге – користуються гормональними контрацептивами не менш як 5 років. Їх близько 5 %. Патогенез цієї форми вторинної гіпертензії не цілком зрозумілий. Як ймовірні механізми висувають два: а) в умовах гормональних зрушень полегшується реалізація спадкової схильності до гіпертензії; б) естрогени можуть провокувати і загострювати приховані захворювання нирок, адже 25 % їх розщеплюється нирковою паренхімою.

Атеросклероз

Атеросклероз визначають як варіабельну сукупність змін в інтимі (внутрішньому шарі) артерій, що складається з локального накопичення ліпідів, інших компонентів крові і розвитку фіброзної тканини, що супроводжується змінами в медії (середньому шарі) судинної стінки. Ці особливості є результатом впливу компонентів крові і гемодинамічних впливів на структурні і метаболічні властивості артеріальної стінки. Атеросклероз – головна причина смерті і інвалідності в розвинених країнах.

Атеросклероз характеризується ущільненням артеріальної стінки за рахунок розростання сполучної тканини, утворенням атеросклеротичних бляшок, звуженням просвіту судини і погіршенням кровопостачання органів; нерідко ускладнюється тромбозом судини. Слово "атеросклероз" (грец. "атере" – кашка, "склерозіс" – ущільнення, затвердіння) відображає морфологію атеросклеротичної бляшки: ущільнення інтими артерій і відкладення в ній ліпідів. Хоча хвороба відома давно, багато що в її патогенезі залишається невиясненим. Численні фактори ризику атеросклерозу діють системно, але пошкоджуються лише певні артеріальні басейни. Клінічна картина атеросклерозу чітко пов'язана з локалізацією ураження і залежить від їх характеру. Коронарний атеросклероз – причина стенокардії і інфаркту міокарду, атеросклероз церебральних артерій викликає ішемію мозку і інсульт. Ураження артерій кінцівок – причина переміжної кульгавості і гангрені, яка може привести до ампутації. Атеросклероз брижових артерій веде до ішемії кишківника і інфаркту. Нирки можуть пошкоджуватися при атеросклеротичному стенозі ниркових артерій, а також при атероеMBOLії ниркових артерій. Атеросклероз

ниркових артерій може сприяти розвитку артеріальної гіпертензії, в той самий час сама вона – чинник ризику атеросклерозу. Атеросклероз протікає хвилеподібно. Атеросклерозні бляшки розвиваються протягом декількох років або десятиліть. Атеросклероз уражає артерії по-різному. Звичайно атеросклеротичні бляшки обмежують кровотік, викликаючи стеноз або оклюзію, але можливий і розвиток аневризми з розширенням просвіту судини. Це характерно, наприклад, для аорти, де частіше спостерігаються розрив аневризми або розшарування, ніж стеноз і оклюзія. Різноманітність причин, перебігу і клінічних проявів атеросклерозу важко пояснити, але сучасні дослідження виявили ряд фундаментальних механізмів, що дозволяють зрозуміти цю багатогранну хворобу. Епідеміологічне виявлення факторів ризику забезпечило не тільки дуже цінний спосіб ідентифікації осіб з підвищеним ризиком розвитку ІХС, але і допомогло зрозуміти патогенез атеросклерозу. Коронарний атеросклероз є найсерйознішою формою цього захворювання і визначає основний внесок в передчасну смерть і втрату працездатності в багатьох країнах світу (смертність від ІХС в даний час є найвищою в світі). Принципова відмінність між ІХС і коронарним атеросклерозом полягає у тому, що ІХС відображає результати комбінованих дій атеросклерозу і вторинних тромбозів. Таким чином, невелика тріщина атеросклеротичної бляшки однієї з головних коронарних артерій, що "мовчить", може привести до гострого тромбозу і раптової смерті людини, що не мала ніяких симптомів ІХС. Третій з головних чинників ризику – куріння – свій вплив, ймовірно, має на тромбогенний компонент ІХС, підвищуючи рівень фібриногену в крові. Характерним проявом атеросклерозу є фіброзна бляшка.

Патогенез. Порушення ліпідного обміну (дисліпідемії), в першу чергу підвищений вміст в крові холестерин (ХС), тригліцеридів і атерогенних ліпопротеїдів є найважливішим чинником ризику атеросклерозу і патогенетично пов'язаних з ним захворювань серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, мозкового інсульту, облітеруючого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок і ін.). Показано, що концентрація в плазмі крові загального ХС або його фракцій тісно корелює із захворюваністю і смертністю від ІХС і інших наслідків

атеросклерозу. Найнижчий рівень смертності від ІХС спостерігається при концентрації ХС нижче 5,2 ммоль/л. При його концентрації в межах 5,3–6,5 ммоль/л реєструється помірне підвищення показників смертності від ІХС. Вищі концентрації загального ХС (понад 7,8 ммоль/л) асоціюються з різким збільшенням числа летальних результатів. На підставі цих даних, зміст загального ХС нижче 5,2 ммоль/л вважається оптимальним або, точніше, “бажаним” рівнем. Рівень загального ХС 5,3–6,5 ммоль/л вважається пограничним, від 6,6 до 7,7 ммоль/л — підвищеним, а вище 7,8 ммоль/л — високим. Тому вичерпна характеристика порушень ліпідного обміну є обов’язковою умовою ефективної профілактики серцево-судинних захворювань, що визначають по суті прогноз життя, працездатність і фізичну активність в побуті більшості людей похилого віку у всіх економічно розвинених країнах. Слід підкреслити, що апопротеїни, що входять до складу оболонки ліпопротеїдів, виконують важливу роль не тільки в транспорті ліпідів до місць їх утилізації, але і багато в чому визначають весь складний метаболізм ліпідів. Так, апопротеїни В і Е, що входять до складу оболонки атерогенних ліпопротеїдів низької (ЛПНГ) і дуже низької густини (ЛПДНГ), розпізнаються специфічними рецепторами гепатоцитів, які здійснюють захоплення і поглинання цих ліпідних частинок. Апопротеїни А-I і С-II, що локалізуються на поверхні ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїдів дуже низької густини і хіломікронів, активують деякі ключові ферменти ліпідного обміну, наприклад ліпопротеїнліпазу.

Атеросклероз: фактори ризику

Основні фактори ризику атеросклерозу: куріння, цукровий діабет (атеросклероз часто є ускладненням цукрового діабету, атеросклероз підвищує ризик інфаркту міокарду і інсульту, поширеність інфаркту міокарду серед хворих на цукровий діабет в 2 рази вища, ніж серед населення, атеросклероз артерій ніг сприяє розвитку діабетичної стопи), гіперліпопротеїдемія, артеріальна гіпертензія (підвищений рівень ліпідів в плазмі і високий артеріальний тиск – два основних чинники, що викликають виникнення атеросклерозу, ожиріння, гіпокінезія, стать, вік, інфекція).

Атеросклероз: патогенез розвитку

Утворення атеросклерозної бляшки проходить наступні стадії:

1 стадія. Утворення «пінистих клітин» (інша назва – ксантомних клітин). Відбувається накопичення ліпопротеїдів (ЛП) і ХС. ЛП можуть накопичуватися в інтимі, особливо при гіперхолестеринемії. Вони часто зв'язуються з міжклітинною речовиною, особливо з протеогліканами. При недостатній активності антиоксидантів плазми ЛП легко окислюються і викликають місцеве запалення, що запускає подальші процеси. При гіперхолестеринемії швидко починається адгезія лейкоцитів (зокрема, моноцитів-макрофагів), ймовірно, через підвищений синтез молекул адгезії в змінених ділянках. Після адгезії деякі лейкоцити мігрують в інтиму. Міграцію лейкоцитів направляють хемоаттрактанти, якими можуть бути як самі модифіковані ліпопротеїди, так і хемокіни (наприклад, білок хемотаксису моноцитів, що виробляється в стінці судини під впливом модифікованих ЛП). У ділянках накопичення ліпідів моноцити перетворюються на макрофаги, діляться і активно синтезують рецептори до модифікованих ліпопротеїдів (скевенджер-рецептори). Поглинаючи ЛП, макрофаги перетворюються на навантажені ліпідами «пінисті клітини» (ксантомні). Змін кровотоку немає.

2 стадія. Ліпідні плями і смужки. Нагромадження ліпідів в пінистих клітинах викликає їхню загибель внаслідок жирової дистрофії. Жировий вміст виливається за межі клітин (в інтиму). Змін кровотоку немає. Перші прояви атеросклерозу можуть виникати у віці 10-14 років, коли в крупних артеріях з'являються жовті відкладення ХС, так звані «жирові смужки і плями», здатні займати, наприклад, 10 % поверхні аорти. Їх дослідження за допомогою світлового мікроскопа дозволили побачити, що під зовні непошкодженим епітелієм «лежать» видозмінені гладком'язові клітини, цитоплазма яких заповнена жиром. У здорових підлітків до моменту статевого дозрівання велика частина цих клітин розсмоктується. У тих, хто має спадкову схильність до атеросклерозу, на місці «жирових смужок» з часом з'являються атеросклеротичні бляшки.

3 стадія. Фіброзна бляшка. Складається з покришки, що включає гладком'язові клітини і фіброзну тканину під шаром ендотелію і ядра, що містять жовтуваті жири. Ці ліпіди, головним чином ХС, складають приблизно 45 %. Цей

ХС практично повністю надходить з крові, а не утворюється за рахунок локального синтезу. Механізм утворення. Інтима товщає, в ній накопичуються гладком'язові клітини і міжклітинна речовина, що синтезується ними. З цього утворюється фіброзна покривка, під якою лежать ксантомні клітини. При їх загибелі виникає багата ліпідами атероматозна маса. Тривалість обміну ХС в атероматозних бляшках людини складає приблизно 1,5-3 роки. Ще повільніше цей процес відбувається в більшості інших тканин, включаючи ксантоми шкіри або сухожил'я у пацієнтів з гіперхолестеринемією. У сформованих бляшках частка не етерифікованого ХС удвічі вища, ніж в ксантомах, де велика частина ХС етерифікована. Висока концентрація не етерифікованого ХС приводить до його кристалізації, а швидкість кругообігу кристалічного холестерину, розташованого глибоко від поверхні бляшки, набагато нижча, ніж етерифікованого ХС в ближчих до просвіту судин шарах. Більшість ефірів ХС знаходиться в макрофагах або пінистих клітинах, і зменшення числа цих клітин на ранніх стадіях регресії супроводжується парадоксальним підвищенням змісту кристалів холестерину. З цієї причини, а також через підвищення вмісту колагену регресія розвинених бляшок, мабуть, буває повільною і неповною. Більшість атеросклеротичних бляшок клінічно не виявляється. Навіть поширений атеросклероз може не давати істотної симптоматики, і багато хворих вмирають від інших причин. На ранніх стадіях бляшка звичайно росте поза просвітом судини, і його діаметр компенсаторно збільшується. Тому впродовж значної частини свого розвитку бляшка не перешкоджає кровотоку. Просвіт починає звужуватися, коли вона займає більше 40% кола внутрішньої еластичної мембрани. Стеноз звичайно веде до стабільного зниження кровотоку, що виявляється такими симптомами, як стенокардія напруження або переміжна кульгавість. Проте навіть викликана бляшкою повна оклюзія коронарної (або який-небудь інший) артерії не обов'язково приводить до інфаркту. Ішемія міокарду, що повторюється, сприяє розвитку колатерального кровообігу і пом'якшує наслідки раптової оклюзії. В той же час напад нестабільної стенокардії, інфаркт міокарду і інші гострі порушення кровообігу часто обумовлені бляшками, що не створюють вираженого стенозу. На звичайних ангіограмах їх видно лише як незначну нерівність контура артерії. У

третині випадків першим проявом ІХС буває інфаркт міокарду без попередньої стенокардії. Вірогідне пояснення цьому – раптове збільшення ступеня стенозу.

4 стадія. Ускладнення (виразкування бляшки, тромбоз, звапнення бляшки). За даними патологоанатомічних досліджень, порушення кровотоку звичайно відбувається при пошкодженні ендотелію, виразці або розриві бляшки, що ведуть до утворення тромбу. Тромб може викликати нестабільну стенокардію або – при стійкій оклюзії – інфаркт міокарду. У разі атеросклерозу сонної артерії утворення тромбоцитарних тромбів в ділянці виразки бляшки може вести до скороминущої ішемії мозку. При розриві фіброзної покривки (шару сполучної тканини, що відмежовує атероматозні маси від просвіту судини) фактор згортання крові VII зв'язується з тканинним фактором, що синтезується ксантомними клітинами, і запускається процес тромбоутворення. Якщо тромб не викликає оклюзію або швидко розчиняється, розрив бляшки може пройти бессимптомно або привести до стенокардії спокою. Стійка оклюзія тромбом часто викликає інфаркт міокарду, особливо якщо погано розвинений колатеральний кровообіг. Повторні розриви і рубцювання приводять до потовщення фіброзної покривки. Загоєння в стінці артерії, як і при пошкодженні шкіри, супроводжується утворенням нової міжклітинної речовини і фіброзом. Атеросклеротичні бляшки часто звапнюються. У бляшках містяться кальційзв'язуючі білки (остеокальцин і остеопонтін) і деякі інші білки, характерні для кісткової тканини (зокрема, білки-регулятори морфогенезу кістки).

Таким чином, розвиток атеросклеротичного пошкодження – це сукупність процесів надходження в інтиму і виходу з неї ЛП і лейкоцитів, проліферації і загибелі клітин, утворення і перебудови міжклітинної речовини, а також розростання судин і звапнення. Ці процеси управляються безліччю сигналів, часто різноспрямованих. Накопичується все більше даних про складний патогенетичний зв'язок між зміною функції клітин судинної стінки і мігруючих в неї лейкоцитів і чинниками ризику атеросклерозу.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Патологічна фізіологія: підручник для фармацевтичних факультетів і медичних ВНЗ III-IV рівнів акредитації / М. С. Рєгада [та ін.] ; ред. М. С. Рєгада, А. І. Березнякова ; 2-е вид., допов. та переробл. Львів : Магнолія 2006, 2020. 490 с.
2. Патофізіологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. / Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко [та ін.] ; за ред.: М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя. 6-е вид., перероб. і допов. Київ : Медицина, 2017. 737 с.
3. Атаман О. В. Патофізіологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. У 2-х т. Т. 1 : Загальна патологія. 2-ге вид. Вінниця : Нова книга. 2016. 580 с.
4. Атаман О. В. Патофізіологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. У 2-х т. Т. 2 : Патофізіологія органів і систем. 2-ге вид. Вінниця : Нова книга. 2016. 448 с.
5. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навчальний посібник. 5-те вид. Вінниця : Нова книга. 2017. 512 с.
6. Основи патології за Робінзоном: пер. 10-го англ. вид. : у 2 т. Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер.; наук. ред. пер. проф.: І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. К.: ВСВ «Медицина». 2019. Т.1. 420 с.
7. Атаман О. В. Патофізіологія: в 2 т. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. навч. заклад. Вид. 3-тє. Вінниця: Нова Книга. 2018. Т. 1. 584 с.

ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА

1. Зозуля І. С., Чемер Н. М. Діагностика венозної дисциркуляторної енцефалопатії у вагітних із обтяженим перебігом першого триместру гестації та її корекція : монографія. Вінниця: ТОВ Меркьюрі-Поділля. 2015. 110 с.

2. Іфтодій А. Г., Федорук О. С., Степан В. Т. Комплексне лікування гострих гнійно-запальних захворювань нирок з використанням внутрішньотканного електрофорезу : монографія. Чернівці : Букрек. 2016. 202 с. : табл. Бібліогр.: с. 168-200. 500 прим. ISBN 978-966-399-764-3.
3. Клінічна імунологія та алергологія: навч. посіб. / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна, А. М. Гаврилюк та ін. К.: ВСВ «Медицина». 2017. 224 с.
4. Регеда М. С., Бойчук Т. М., Бондаренко Ю. І., Регеда М. М. Запалення – типовий патологічний процес : монографія. Вид. друге, доп. та перер. Львів. 2013. 149 с.
5. Патологічна фізіологія: Книга в 3-х частинах. Частина І. Нозологія / [М. С. Регеда, Л. Любінець, М. Бідюк та ін.]; за ред. М. : С. Регеда. Львів: Сполом. 2009. 290 с.
6. Вибрані питання патологічної фізіології: Книга в 3-х частинах. Частина ІІ. Типові патологічні процеси / [М. С. Регеда, Л. Любінець, М. Бідюк та ін.]; за ред. М. С. Регеда. Львів: Сполом, 2008. 276 с.
7. Тронько М. Д. (ред.), Большова О. В. (ред.), Булдігіна Ю. В., та ін. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку: навчальний посібник. Київ : Бібліотека «Здоров'я України». 2016. 704 с.
8. Vodnar Petro M. Endocrinology. Fourth edition: монографія. К. : «Нова книга». 2017. 328 с.
9. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and acid – base disorders in chronic kidney disease and end-stage kidney failure. Blood Purif. 2017. 43. 179-88.
10. Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, Ishii N, Iwata Y, Nakano C, Takata R, Nishimura T, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Hasegawa K, Takashima T, Iijima H, Nishiguchi S. Extracellular water to total body water ratio in viral liver diseases: a study using bioimpedance analysis. Nutrients. 2018. 10(8). 1072.
11. Porth C., Gaspard K. J. Essentials of Pathophysiology : Concepts of Altered Health States. 4th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer. 2015. 1222 p.
12. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. / eds. V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster. Philadelphia : Elsevier/Saunders. 2015. 1408 p.

Навчальне видання

ШЕЙКО В. І., ГЛАЗКОВ Е. О.

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

Курс лекцій

для студентів спеціальності 226

Фармація, промислова фармація

Технічний редактор – І. П. Борис
Верстка, макетування – О. В. Борщ

Книга друкується в авторському редагуванні.

Підписано до друку 04.07.23 р.
Гарнітура Times
Замовлення № 808

Формат 60x84/16
Обл.-вид. арк. 11,65
Ум. друк. арк. 14,18

Папір офсетний
Електронне вид-ня



Ніжинський державний університет
імені Миколи Гоголя.

м. Ніжин, вул. Воздвиженська, 3^А
(04631) 7–19–72

E-mail: vidavn_ndu@ukr.net
www.ndu.edu.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи