

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

Лабораторна діагностика. Преаналітичний етап

Навчальний посібник

**для студентів IV курсу зі спеціальності: «Фармація»
з підготовки до до практичних занять**

Запоріжжя
2023

УДК 615.15:616-053/-057-074](075.8+076)

Л12

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
(протокол № від 20 р.)
та рекомендовано для використання в освітньому процесі*

Колектив авторів:

*С. В. Павлов – д-р біол. наук, професор;
Н. В. Бухтіярова – канд. мед. наук, доцент;
Л. В. Баранова – канд. фарм. наук, ст. викладач;
С. А. Біленький – канд. мед. наук, доцент;
С. В. Горбачова – д-р біол. наук, доцент;
К. А. Бурлака – асистент;
Д. В. Робота – асистент.*

Рецензенти:

*І.С. Качан – канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії,
кардіології та неврології ЗДМФУ;
Б. С. Бурлака – д-р мед. наук, кафедри технології ліків ЗДМФУ.*

За загальною редакцією д-ра біол. наук, доцента Павлова С. В.

Л12 **Лабораторна діагностика. Преаналітичний етап:**
Практикум для самостійної аудиторної та позааудиторної роботи
студентів фармацевтичних факультетів спеціальності «Фармація»
/ С. В. Павлов, Л.В. Баранова, С.А. Біленький, [та ін.]. –
Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 123 с.

Практикум складений згідно з навчальним планом Міністерства охорони здоров'я України для студентів фармацевтичних факультетів медичних закладів вищої освіти спеціальності «Фармація».

Даний практикум посібник містить вказівки і інструкції до аудиторних занять з дисципліни «Лабораторна діагностика» і складений відповідно до робочої програми. Матеріал є дуже важливим в системі фармацевтичної освіти, оскільки розвиток сучасної фармації вимагає від фахівця всебічних знань в області виробництва і використання ліків, обізнаного в різних ділянках медицини, здатності на належному професійному рівні спілкуватися з лікарем з широкого кола питань. Без знань основ клініко-лабораторної діагностики неможливо здійснення фармацевтичної опіки на належному рівні.

Кожна методична розробка містить матеріал домашньої підготовки студента, тестові завдання. Практикум призначений для вітчизняних студентів фармацевтичного факультету, спеціальності «Фармація».

©Колектив авторів, 2023

©Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет, 2023

Зміст

№ з/п	Назва теми	сторінка
1	Передмова	5
2	Теми практичних занять	7
3	Організація роботи клініко-діагностичної лабораторії. Профілактика СНІДу і сироваткового гепатиту, а також профілактика туберкульозу та розповсюдження Covid 19. Основні правила проведення лабораторних аналізів та підготовки до них. Інструктаж з техніки безпеки.	8
4	Етапи лабораторного дослідження. Фактори впливаючи на проведення лабораторного дослідження. Вплив лікарських препаратів на преаналітичний етап лабораторного дослідження	20
5	Склад та функції крові, кровотворення. Схема кровотворення. Поняття про загальний клінічний аналіз крові в нормі та патології. Визначення групи крові системи АВО за допомогою стандартних еритроцитів, цоліклонів. Визначення резус-фактора.	35
6	Анемії. Визначення морфологічних змін еритроцитів. Картина червоної крові при гострій та хронічній постгеморагічній анемії, апластичній анемії, залізодефіцитній анемії, порфірії, таласемії, В12-фолієводефіцитній анемії.	51
7	Лейкоцити, функції лейкоцитів. Гранулоцитопоез. Морфологія клітин гранулоцитарного ряду. Лейкоцитарна формула в нормі та патології. Абсолютна і відносна кількість лейкоцитів. Кількісні зміни лейкоцитів: лейкоцитоз і лейкопенія.	65
8	Дисліпопротеїнемії. Будова та принцип класифікації білків плазми крові. Загальний білок та його фракційний склад. Роль окремих форм ліпопротеїнів у механізмах розвитку атеросклерозу. Транспортні білки крові та інгібітори протеолізу. Білки гострої фази.	72
9	Роль ферментів плазми крові (АлАТ, АсАТ, КФК, ЛДГ, фосфатаз) та методи визначення їх активності. Медична ензимологія. Роль ферментів в діагностиці.	83
10	Фільтраційно-реабсорбційно-секреторна теорія сечоутворення. Регуляція кислотно-лужної рівноваги. Поняття про порогові і не порогові речовини. Вимоги до сечі для дослідження. Послідовність виконання загального клінічного аналізу сечі. Дослідження фізичних та хімічних властивостей сечі. Мікроскопічне дослідження сечового	85

	осаду.	
11	Дослідження мокротиння. Зміни клінічного аналізу мокротиння при захворюваннях та при дії ліків.	97
12	Лабораторні дослідження при захворюваннях ендокринної системи. Гормони гіпоталамуса, гіпофіза. Гормони щитовидної, паращитовидної залоз. Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну. Порушення кальцієвого гомеостазу. Патологія щитовидної залози.	107
13	Цукровий діабет. Порушення метаболізму вуглеводів, ліпідів, амінокислот і водно-сольового обміну при цукровому діабеті. Клініко-біохімічна характеристика цукрового діабету, діагностика.	112
14	Лабораторна діагностика хвороб цивілізації. (Семінар)	120
15	Патологія вітамінного обміну. Лабораторна діагностика зрушень вітамінного обміну. Підсумковий контроль.	121
16	Література	122

Передмова

Актуальність теми: Важливість вивчення лабораторної діагностики фармацевтами на сьогодні обумовлена багатьма факторами. Вимоги до сучасного фармацевта протягом останніх десятиріч істотно змінилися. Якщо раніше функціями фармацевта було лише приготування лікарських засобів або їх закупівля (або реалізація), то зараз на перший план виходить фармацевтична опіка хворого фармацевтом (допомога пацієнту у підборі препаратів, враховуючі його скарги) і так зване фармакологічне супроводження (сумісне та координоване ведення хворого лікарем та клінічним фармакологом). Відомо, що в наш час більшість хворих у дебюті захворювання (або при легкому/середньому плинні захворювання) у першу чергу за допомогою у виборі лікарських засобів звертається саме до провізора/фармацевта аптеки, а не до лікаря. Цьому сприяють і засилля реклами в ЗМІ та інтернет-ресурсах, і брак часу на відвідування лікарів, і велика кількість безрецептурних препаратів.

Таким чином, саме фармацевт/провізор для багатьох хворих стає ключовою фігурою при виборі лікарського препарату та постановці попереднього діагнозу. Тому на сьогоднішній день основною складовою у професійної діяльності провізорів є орієнтація на хворого (в плані надання якісної фармацевтичної опіки, як важливого механізму в конкурентній боротьбі за споживача ліків). І тут може виникнути проблема, якщо фармацевт/провізор не одержав достатніх знань з фармацевтичної опіки або не має достатній досвід роботи з хворим, а саме - не може зробити правильний збір анамнезу, скарг, виявити загрозливі симптоми (так звані «червоні прапорці»). А ці знання й досвід можна одержати тільки лише за умови вивчення провізорами клінічних дисциплін безпосередньо на клінічних базах, у лікувальних установах, відпрацьовуючи ці практичні навички при курації хворих та працюючи з листками призначень реальних хворих. Із циклу медикобіологічних дисциплін, що вивчаються, знання таких предметів як лабораторна діагностика, фармакотерапія, фармацевтична опіка, клінічна фармакологія створюють підґрунтя та надають можливість інтегрувати, аналізувати та широко клінічно мислити провізору.

Характерною рисою сучасного етапу розвитку клінічної медицини є постійне зростання ролі лабораторної діагностики. Лабораторна діагностика – один із пріоритетних напрямів медичної діяльності, який постійно розвивається як в Україні, так і за кордоном. Без лабораторних аналізів неможлива не тільки постановка клінічного діагнозу, але й контроль за ефективністю та безпекою лікарської терапії. В умовах ринкових відносин і конкуренції зростає потреба в висококваліфікованих фахівцях, які вміють орієнтуватися у складних діагностичних ситуаціях і відповідають високим вимогам, які висуваються сучасністю.

Лабораторна діагностика є медичною діагностичною спеціальністю з сукупності досліджень *in vitro* біоматеріалу людського організму, заснованих на використанні гематологічних, загально-клінічних, паразитарних, біохімічних, імунологічних, серологічних, молекулярно-біологічних, бактеріологічних, генетичних, цитологічних, токсикологічних, вірусологічних методів, зіставлення результатів цих методів з клінічними даними і формулювання лабораторного висновку.

Даний посібник відповідає робочій навчальній програмі.

Теми практичних занять

№ з/п	Назва теми
1	Організація роботи клініко-діагностичної лабораторії. Профілактика СНІДу і сироваткового гепатиту, а також профілактика туберкульозу та розповсюдження Covid 19. Основні правила проведення лабораторних аналізів та підготовки до них. Інструктаж з техніки безпеки.
2	Етапи лабораторного дослідження. Фактори впливаючі на проведення лабораторного дослідження. Вплив лікарських препаратів на преаналітичний етап лабораторного дослідження.
3	Склад та функції крові, кровотворення. Схема кровотворення. Поняття про загальний клінічний аналіз крові в нормі та патології. Визначення групи крові системи АВО за допомогою стандартних еритроцитів, цоліклонів. Визначення резус-фактора.
4	Анемії. Визначення морфологічних змін еритроцитів. Картина червоної крові при гострій та хронічній постгеморагічній анемії, апластичній анемії, залізодефіцитній анемії, порфірії, таласемії, В12-фолієводефіцитній анемії.
5	Лейкоцити, функції лейкоцитів. Гранулоцитопоез. Морфологія клітин гранулоцитарного ряду. Лейкоцитарна формула в нормі та патології. Абсолютна і відносна кількість лейкоцитів. Кількісні зміни лейкоцитів: лейкоцитоз і лейкопенія.
6	Дисліпопротеїнемії. Будова та принцип класифікації білків плазми крові. Загальний білок та його фракційний склад. Роль окремих форм ліпопротеїнів у механізмах розвитку атеросклерозу. Транспортні білки крові та інгібітори протеолізу. Білки гострої фази.
7	Роль ферментів плазми крові (АлАТ, АсАТ, КФК, ЛДГ, фосфатаз) та методи визначення їх активності. Медична ензимологія. Роль ферментів в діагностиці.
8	Фільтраційно-реабсорбційно-секреторна теорія сечоутворення. Регуляція кислотно-лужної рівноваги. Поняття про порогові і не порогові речовини. Вимоги до сечі для дослідження. Послідовність виконання загального клінічного аналізу сечі. Дослідження фізичних та хімічних властивостей сечі. Мікроскопічне дослідження сечового осаду.
9	Дослідження мокротиння. Зміни клінічного аналізу мокротиння при захворюваннях та при дії ліків.
10	Лабораторні дослідження при захворюваннях ендокринної системи. Гормони гіпоталамуса, гіпофіза. Гормони щитовидної, паращитовидної залоз. Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну.

	Порушення кальцієвого гомеостазу. Патологія щитовидної залози.
11	Цукровий діабет. Порушення метаболізму вуглеводів, ліпідів, амінокислот і водно-сольового обміну при цукровому діабеті. Клініко-біохімічна характеристика цукрового діабету, діагностика.
12	Лабораторна діагностика хвороб цивілізації. (Семінар)
13	Патологія вітамінного обміну. Лабораторна діагностика зрушень вітамінного обміну. Підсумковий контроль.

Тема 1. Організація роботи клініко-діагностичної лабораторії. Профілактика СНІДу і сироваткового гепатиту, а також профілактика туберкульозу та розповсюдження Covid 19. Основні правила проведення лабораторних аналізів та підготовки до них. Інструктаж з техніки безпеки.

Лабораторна діагностика – спеціальність, що забезпечує клінічні лабораторні дослідження складу зразків біоматеріалів з метою виявлення зміни їх ендогенних і екзогенних компонентів, які структурно або функціонально відображають стан та діяльність органів, тканин та систем організму.

В Європейських країнах і країнах СНД використовуються терміни «Лабораторна медицина» і

«Клінічна лабораторна діагностика», у США - «Клінічна патологія».

Клінічна лабораторна діагностика має основні розділи: лабораторну гематологію, коагулологію, загальноклінічні дослідження, клінічну біохімію, лабораторну генетику, цитологію, клінічну мікробіологію, бактеріологію, паразитологію, лабораторну імунологію, серологію, вірусологію, токсикологію, мікологію, молекулярні дослідження.

Мета и завдання лабораторної діагностики для теоретичної та практичної медицини

Лабораторна діагностика має на меті забезпечення науково-обґрунтованої, максимально швидкої і мінімально витратною лабораторної підтримки верифікації патологічних станів в клінічній практиці.

Головні завдання, які стоять перед сучасними лабораторіями системи охорони здоров'я – це досягнення, підтримання і покращення точності, своєчасності і надійності результатів. Лабораторні тести дозволяють оцінити важкість патологічного процесу, перебіг захворювання та ефективність лікування. Хоча фахівці клінічної лабораторії безпосередньо не ставлять діагноз пацієнтові, спеціаліст клінічної лабораторії може надавати консультації та навзаєм проконсультуватися з лікарем. Виходячи з анамнезу та симптомів пацієнта, належне тестування та інтерпретація результатів тесту є важливою діагностичною діяльністю при належному використанні

лабораторних послуг. Тому, ефективна лабораторна діагностика допомагає клініцисту встановити діагнозу, визначити етіологію та патогенез захворювання.

Завдання лабораторної діагностики:

1. Формування єдиного технологічного процесу лабораторних досліджень.
2. Безпосереднє виконання лабораторних досліджень.
3. Розробка критеріїв якості окремих етапів єдиного технологічного процесу виконання аналізів.
4. Участь в розробці і впровадженні нових ефективних методів дослідження.
5. Своєчасна заміна лабораторних тестів на нові більш специфічні, чутливі, стійкі до інтерференції і економічно доцільні.
6. Складання діагностичних програм, визначення спектру і частоти виконання лабораторних досліджень при різних патологічних станах.
7. Вибір кількісних лабораторних критеріїв оцінки ефективності лікувальних заходів.
8. Підготовка практикуючих лікарів з широким колом знань сучасних інформаційних можливостей лабораторної медицини.
9. Підготовка кадрів для клініко-діагностичних лабораторій та забезпечення їх професійної компетентності.

Історія розвитку лабораторної медицини

Загалом виділяють 3 основні етапи становлення лабораторної діагностики:

- Лабораторна практика (1838-1922 роки)
- Лабораторна справа (1923-1989 роки)
- Клінічна лабораторна діагностика (з 1990 року по теперішній час).

Лабораторна діагностика має багатолітню історію, починаючи з періоду Давнього Єгипту, Греції, Індії та Китаю, де лікарями було накопичено відомості про загальноклінічні властивості крові і сечі, їх діагностичне значення. Перша письмова згадка стосується дослідження сечі на смак при цукровому діабеті. За зовнішнім виглядом сечі хворої людини робили висновок про хід захворювання. Індійські лікарі розрізняли до 10 видів сечі хворої людини. Винахід мікроскопу у XVII в. дозволив дослідити біологічні рідини організму та встановити клітинний склад крові, розкрити життєдіяльність деяких мікроорганізмів. Бойль в 1684 р опублікував статтю про дослідження крові людини. Ленгріш описав зміни крові хворих з лихоманкою.

Стимулом до формування лабораторної діагностики як спеціальності стали зростаючі потреби у об'єктивних методах дослідження біологічних рідин людини. Ф. Гоппе-Зейлером і Ж. Дюбоском закладені основи приладобудування для медичних лабораторій, для надійного застосування яких потрібні були кваліфіковані фахівці. У 1838 р. опублікована таблиця

мікроскопії осаду сечі, у 1843 р - з'явилась монографія І.І. Scheret «Хімічні і мікроскопічні дослідження при патології людини». Загалом, у 1830-1840 рр. лабораторна діагностика відокремлюється у самостійну галузь знань. З 1885 року професор М.І. Афанасьєв читав курс клінічної мікроскопії і бактеріології, а з 1895 року А.В. Поль - курс лекцій з лабораторними дослідженнями. У 1890-ті роки введено у медичну освіту удосконалення лікарів курс лабораторних досліджень людини.

В Україні одним з провідних осередків розвитку лабораторної діагностики стала одна з найстаріших кафедр Харківського державного медичного університету - кафедра біологічної хімії (створена у 1863 р.). В 1888 році з'явилася клініко-діагностична лабораторія (КДЛ) як медичний заклад, де виконували хімічні, мікроскопічні і бактеріологічні дослідження крові, секретів і екскретів хворих. В Харкові в 1923 році на базі Хіміко-мікроскопічного інституту був створений Харківський науково-дослідний інститут лабораторної діагностики на чолі з С.І. Ерліхом, який був першим і єдиним в Східній Європі.

В роки громадянської, Великої Вітчизняної воєн та часи повоєнної розрухи під час епідемічної ситуації почали розвиватись мікробіологічні дослідження. Виникла цікавість до переливання крові – по суті, початку бурхливого розвитку лабораторної гематології. Велику роль в усвідомленні і формуванні раціональних принципів становлення і розвитку клінічної лабораторної служби зіграли П.П. Аверьянов, О.О. Богомолець, О.І. Бронштейн., Е.А. Кост. Зверталась особлива увага на раціоналізацію діяльності лабораторій: впровадження уніфікованих схем лабораторного обстеження поранених і хворих, застосування найбільш економних методів аналізу, районування з прикріпленням невеликих лабораторій до великих установ. В 1990-х роках сформовано галузь професійної лабораторної медичної діяльності «Клінічна лабораторна діагностика», якою були затверджені положення про лабораторії і їх типову структуру, дані доручення щодо розробки інструктивних документів по номенклатурі посад і типових штатах лабораторій, з організації місцевих методичних центрів по керівництву лабораторною справою.

В Україні у 2007 році створена Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини (ВАКХЛМ), яка об'єднала фахівців в галузі лабораторної медицини з 24 регіональних центрів (у тому числі центр у складі НАМН України), які очолюють головні спеціалісти з лабораторної діагностики областей України та провідні фахівці у цій галузі. У 2016 р. ВАКХЛМ (президент асоціації - д.м.н., проф. Луньова Г.Г.) та Українське товариство клінічної лабораторної діагностики (УТКЛД; голова - д.м.н, проф. Деєв В.А.) оголосили про своє об'єднання. Нині створений і успішно працює Технічний комітет стандартизації (ТК-166) "Клінічні лабораторні дослідження та системи для діагностики *in vitro*", який за останній час розробив 33 національних стандарти, включаючи такі основоположні документи як ДСТУ EN ISO 15189:2015 та ДСТУ EN ISO 15195:2015.

ВАКХЛІМ є афілійованим членом Міжнародної федерації Клінічної хімії та лабораторної медицини (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)) та Європейської федерації клінічної хімії та лабораторної діагностики (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)).

Сьогодні реалізація широких організаційних, технічних, методичних та економічних можливостей лабораторної медицини в структурі медичних закладів охорони здоров'я дозволяє здійснювати належний та якісний рівень надання якісних медичних послуг вітчизняному населенню.

Організаційна структура лабораторної служби. Основна документація.

Лабораторна служба - це сукупність організаційних, методичних та технологічних процесів забезпечення виконання та оцінки лабораторних досліджень у відповідних лабораторіях.

Діяльність лабораторій та якість проведення лабораторних досліджень керується та регламентується Міністерством охорони здоров'я України.

Науково-навчальний центр лабораторної справи МОЗ - здійснює організаційне та методичне керівництво лабораторної служби відповідно до наказу № 96 «Питання організації лабораторної служби» від 10.02.2010.

Діяльність Науково-навчального центру лабораторної справи забезпечує:

- внесення пропозицій з питань розвитку лабораторної служби;
- виконання завдань та програм в галузі клінічної лабораторної діагностики;
- розробку і впровадження галузевих стандартів та інших нормативних документів, що регламентують діяльність клініко-діагностичних лабораторій у відповідності до вимог гармонізованих міжнародних та європейських стандартів, в тому числі:
 - методи клінічної лабораторної діагностики;
 - функціонування системи забезпечення якості результатів клінічних лабораторних досліджень;
 - вимоги до реагентів та тест-систем, обладнання, персоналу;
 - процедури акредитації клінічних лабораторій незалежно від форм власності;
 - надання пропозицій щодо створення системи акредитації клініко-діагностичних лабораторій;
 - участь у здійсненні контролю за дотриманням клініко-діагностичними лабораторіями вимог стандартів та інших нормативних документів;
 - проведення зовнішнього контролю якості результатів лабораторних досліджень (міжлабораторних порівнянь);
 - організаційно-методичну підтримку діяльності клініко-діагностичних лабораторій.

Регулювання діяльності лабораторій та якості проведення лабораторних досліджень здійснюється державою на законодавчому рівні через проведення процедури ліцензування, акредитації та атестації з отриманням відповідних сертифікатів.

Сертифікація - це процедура, в результаті якої незалежний орган дає письмове підтвердження того, що продукт, процес або послуга відповідають певним вимогам. У процесі сертифікації лабораторію відвідують представники органу сертифікації. Їх завдання- отримати підтвердження того, що лабораторія дотримується стандартів, правил, процедур, вимог і регламентів. В основному група інспекторів перевіряє фізичну наявність письмових матеріалів, процедур і документів.

Ліцензування - засіб державного регулювання провадження видів господарської діяльності, спрямований на забезпечення безпеки та захисту економічних і соціальних інтересів держави, суспільства, прав та законних інтересів, життя і здоров'я людини, екологічної безпеки та охорони навколишнього природного середовища відповідно до постанови КМУ №285 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики» від 02.03.2016 р.

Ліцензування - це дозвіл на здійснення діяльності, яке зазвичай видає орган місцевої влади. Ліцензування зазвичай ґрунтується на демонстрації знань, професійних навичок та досвіду. Якщо є практика ліцензування лабораторій, то отримання ліцензії на проведення робіт, як правило, вимагається законом.

Акредитація закладу проводиться після отримання ним ліцензії на провадження господарської діяльності з медичної практики.

Ліцензія - право суб'єкта господарювання на провадження виду господарської діяльності або частини виду господарської діяльності, що підлягає ліцензуванню.

Атестація лабораторій - визнання відповідності критеріям акредитації.

Всі клініко-діагностичні лабораторії здійснюють свою діяльність відповідно до затвердженого плану роботи для вирішення організаційних, виробничих питань, підвищення кваліфікації співробітників і ефективності роботи.

Лабораторія повинна мати Положення та Паспорт, в якому вказується перелік виконуваних досліджень, відомості про наявні засоби вимірювання та допоміжне обладнання, мірний посуд, приміщення, кадровий склад, стандартні контрольні матеріали.

Перелік дозвільної документації (згідно з нормативними документами):

1. Положення про лабораторію, затверджене керівником установи.
2. Паспорт лабораторії, затверджений керівником установи.
3. Дозвіл на роботу із збудниками III–IV груп патогенності або Акт санітарно-епідеміологічного обстеження об'єкта, виданий

Державною установою МОЗ України.

4. Ліцензія, атестат про акредитацію.
5. Організаційно-розпорядча документація – накази, інструкції, стандартні операційні процедури та інші документи, що регламентують діяльність лабораторії.
6. Нормативна документація, що регламентує вимоги до об'єктів досліджень та методів досліджень.
7. Документація системи забезпечення якості досліджень:
 - а) настанова з якості;
 - б) інструкція з внутрішнього та зовнішнього контролю якості досліджень;
 - в) інструкції з протиепідемічного режиму, охорони праці та техніки безпеки.
8. Документи на обладнання та засоби вимірювальної техніки:
 - а) реєстраційні документи на обладнання (журнал, картки та ін.);
 - б) паспорт на кожну одиницю обладнання та засоби вимірювальної техніки;
 - в) графіки та посвідчення перевірок засобів вимірювальної техніки.
9. Документація щодо персоналу лабораторії:
 - а) посадові інструкції;
 - б) документи з питань підвищення кваліфікації та атестації персоналу (свідоцтва, атестати та ін.).
10. Журнали реєстрації інструктажів з питань біологічної безпеки (протиепідемічного режиму), безпеки праці та пожежної безпеки.
11. Журнал реєстрації аварій.

Структура клінічної лабораторної служби МОЗ України включає мережу як *широкопрофільних* та *спеціалізованих* (вузькопрофільних) клініко-діагностичних лабораторій на рівні області, міста, району та ін.

Залежно від структури, профілю і потужності лікарень в їх складі функціонують лабораторії:

- *загального типу,
- *централізованого типу,
- *спеціалізованого типу.

Загального типу лабораторії призначені для виконання ординарних лабораторних досліджень (гематологічних, біохімічних, загальноклінічних) для постановки діагнозу захворювання, оцінки тяжкості його перебігу, прогнозу та ефективності терапії.

Централізованого типу лабораторії призначені для проведення найбільш складних і трудомістких масових однотипних лабораторних досліджень; освоєння і впровадження нових методик; проведення заходів підвищення якості лабораторних досліджень. Вони забезпечують найбільш

економне та ефективне використання лабораторної техніки, дорогих реактивів і кадрових фахівців.

Спеціалізованого типу лабораторії входять до складу спеціалізованих установ: ендокринологічних, алергологічних та інших.

Структура клініко-діагностичної лабораторії відображає види лабораторної діяльності: є багатопрофільні лабораторії, де сформовані групи гематологічних, загальноклінічних, біохімічних,

мікробіологічних та інших досліджень, або ділянки термінових досліджень (експрес-лабораторії) для діагностики невідкладних станів. Великі клініко-діагностичні лабораторії можуть бути базовими для кафедр клінічної лабораторної діагностики медичних факультетів медичних університетів для проведення занять зі студентами за окремими розділами лабораторної діагностики, з підготовки дипломних робіт, навчання в клінічній ординатурі та магістратурі.

Перелік лабораторних досліджень повинен відповідати специфіці роботи та потребам відділень закладів охорони здоров'я, має ними регулярно переглядатися і оновлюватися відповідно до нагальних цілей і завдань.

Правила організації, обладнання та структури матеріально-технічного забезпечення лабораторій різних типів.

Штат і структура клініко-діагностичної лабораторії

Штат медичного персоналу клініко-діагностичної лабораторії встановлюються відповідно до обсягу робіт на основі норм за нормативними документами МОЗ України. Функціональні обов'язки кожного співробітника лабораторії регламентуються посадовими інструкціями і робочою інструкцією (для молодшої медичної сестри). Посадові інструкції розробляються на основі нормативних документів, в тому числі Статуту установи, Положення про лабораторію, нормативних документів МОЗ України.

Орієнтовний перелік штатів:

- Завідувач
- Лікар-лаборант
- Біолог
- Медичний спеціаліст з медичною освітою фельдшера-лаборанта
- Лаборант медичний
- Молодша медична сестра
- Медреєстратор *
- Інженер з обслуговування і ремонту апаратури *
- Програміст *

Примітка: * - посади вводяться у великих лабораторіях.

Лікар-лаборант та біолог виконують найбільш складні дослідження, організовують роботу по контролю якості лабораторних досліджень, впровадженню нових передових методів, навчання персоналу. Середній медичний персонал (фельдшери-лаборанти та лаборанти) виконують рутинні дослідження.

Забезпечення медичною технікою, лабораторними меблями, реагентами. Організація робочих місць і оснащення клініко-діагностичної лабораторії.

Розташування. Приміщення лабораторії бажано розміщувати в будівлях, які мають міцний фундамент, що оберігає будівлю від вібрації, так як це може сильно позначитися на роботі точних приладів і аналітичних ваг. Під лабораторію повинно бути відведено просторе світле приміщення, обов'язково забезпечене водопроводом, каналізацією та електрикою. Опалення краще центральне.

Структура приміщень. У приміщеннях лабораторії слід передбачити наявність приміщень: кабінет прийому і реєстрації біоматеріалів, приміщення для пробопідготовки, приготування та зберігання реактивів, мийну, функціональні приміщення для виконання окремих аналітичних процедур, де встановлено необхідне обладнання. У невеликих лабораторіях можливе суміщення ряду кабінетів, наприклад приміщення для прийому і реєстрації біоматеріалів і приміщення для проведення пробопідготовки.

Кількість функціональних приміщень для виконання різних аналітичних процедур залежить від потужності лабораторії. У великих лабораторіях передбачається виконання досліджень у окремих приміщеннях: дослідження гемостазу, аналіз білкових і ліпідних фракцій методом електрофорезу (обов'язкова місцева витяжна вентиляція), імуноферментні, радіоімунні, реакція імунофлюоресценції. Спеціальні додаткові приміщення потрібні для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), в зв'язку з високою чутливістю методу.

Площа лабораторних приміщень повинна забезпечувати середню санітарну норму на кожного працюючого - 12-14 м².

Стелі і стіни в клініко-діагностичної лабораторії повинні бути облицьовані кахлем або пофарбовані масляною фарбою, щоб їх можна було мити. Підлогу можна покривати лінолеумом або плиткою. Всі приміщення лабораторії повинні бути пристосовані до частого миття і можливості проведення дезінфекції.

Освітлення. Освітленість робочих місць повинна бути не нижче 60 люкс. Якщо приміщення лабораторії розташовано в цокольних поверхах, то робочі місця необхідно забезпечити лампами денного світла. Якщо приміщення невелике, а робочих столів багато, то найкраще пристосувати приховані лампи денного світла, розташовані попереду працюючого. Для роботи у вечірній і нічний час необхідно створити достатнє освітлення, краще лампами денного світла.

Температурний режим. Застосування сучасних високопродуктивних аналізаторів вимагає дотримання певного температурного режиму. Тому в виробничих приміщеннях необхідно встановлювати кондиціонери.

Обладнання. У лабораторії необхідний апарат для дистиляції води, який краще розташувати в мийній або в окремому приміщенні. Потрібні

запаси посуду для збору зразків біоматеріалів, шафи, холодильники для зберігання зразків (при необхідності повторного дослідження).

Електропостачання повинно забезпечувати живлення всієї вимірювальної та допоміжної апаратури лабораторії. Необхідно передбачити достатню кількість електричних розеток, електросилових автоматів і обов'язковою системою заземлення електрообладнання.

Вентиляція. Лабораторія повинна бути обладнана припливно-витяжною вентиляцією з потужністю не менше 3-кратного обміну повітря в приміщенні за зміну. Для підтримки оптимальної температури повітря в робочому приміщенні в жарку пору року встановлюють кондиціонери.

Робоче місце. На робочому місці для виконання досліджень мають бути розташовані лабораторні столи та стільці. Використовуються столи площею від 1,5 до 3 м² корисної поверхні на кожного робітника. Доцільно розміщувати все необхідне для роботи таким чином, щоб потрібний предмет було зручно дістати рукою, не встаючи з місця, передбачити роздільне розміщення біоматеріалів (кров, сеча, кал), треба мати спеціальні склянки для зливу відпрацьованого матеріалу і ємності для використаного посуду. На столі, уздовж його довжини, встановлюють горизонтальні полицки для робочих реактивів і штативів з піпетками. Лабораторні столи рекомендується покривати кахельної білою плиткою або світлим кислототривким пластиком. Робочі столи розміщують так, щоб світло падало збоку, бажано з лівого боку. Стільці кращі – вертушки, що миються.

Особливості техніки безпеки в лабораторії

Відповідно до рекомендацій ВООЗ визначаються мінімально допустимі вимоги до роботи у лабораторії:

Робочі зони лабораторії:

1. У лабораторних приміщеннях слід підтримувати порядок і чистоту, не повинно бути матеріалів, які не мають відношення до роботи.
2. Робочі поверхні слід дезінфікувати після забруднення потенційно небезпечним матеріалом і в кінці робочого дня. Усі поверхні обробляють дезрозино.
3. Усі контаміновані матеріали, проби і культури повинні бути деконтаміновані перед видаленням з лабораторії або перед повторним використанням.
4. Вікна, які відкриваються, повинні бути забезпечені проти-москітними сітками.
5. Генеральне прибирання здійснюють 1 раз на тиждень. Ганчірки та швабри для щоденних й генеральних прибирань маркують та зберігають окремо для кабінетів і робочих кімнат.

Доступ до роботи з інфекційними агентами:

1. На дверях кімнат, де проводяться роботи з інфекційними агентами повинен бути зображений міжнародний знак біологічної небезпеки.
2. До робочої зони лабораторії повинні допускатися лише особи, які мають відповідний дозвіл.

3. Двері лабораторії слід тримати закритими.
4. У робочих зонах лабораторії неприпустиме перебування дітей.
5. Двері лабораторії слід тримати закритими.

Захист персоналу

1. У лабораторії завжди слід носити спеціальний одяг або халати.
2. При всіх процедурах, які можуть супроводжуватися прямими або випадковими контактами з кров'ю, та іншими інфекційними агентами, слід надягати спеціальні рукавички. Після їх використання рукавички слід знімати асептично і мити руки.
3. Працівники лабораторії повинні мити руки кожного разу після маніпуляцій з інфекційними матеріалами, а також в кінці робочого дня.
4. При необхідності для захисту очей та обличчя слід надягати захисні окуляри, лицьові щитки від бризок інфікованого матеріалу.
5. Носити захисний одяг поза лабораторних приміщень, а саме в їдальні, буфеті, службових приміщеннях, бібліотеках, кімнатах персоналу і туалетах забороняється.
6. Захисний лабораторний одяг не повинен зберігатися в тих же шафах або ящиках, що і особистий
7. У лабораторіях не можна носити взуття з відкритими носками.
8. У робочій зоні заборонено зберігати і вживати їжу, напої, палити, застосовувати косметичні засоби і використовувати контактні лінзи.

Проведення процедур:

1. Матеріали не можна брати в рот, наклейки не можна облизувати.
2. Всі технічні процедури проводять з мінімальним ризиком можливості утворення аерозолів.
3. Використання шприців і голок має бути обмеженим. Їх використання для забору вмісту з ємності або в інших цілях заборонено.
4. Про всі випадки розлиття інфекційного матеріалу, ситуації, що можуть призвести до надзвичайних наслідків, підозрах про наявність контакту з інфекційними матеріалами слід негайно доповідати керівникові лабораторії. Необхідно підготувати письмовий звіт про подію.
5. Інфіковані рідини повинні бути знезаражені (хімічним або фізичним шляхом) до їх скидання в систему каналізації. Залежно від оцінки ризику, проведеної для використовуваних патогенних агентів, може знадобитися відповідна система очистки стічних вод.
6. Письмові документи, які будуть використовуватися поза лабораторією, повинні бути захищені від інфекції на території самої лабораторії.

Індивідуальні засоби захисту персоналу.

В установах встановлюються вимоги до стану здоров'я та особистої гігієни співробітників лабораторії.

Персонал лабораторії має проходити повний медичний огляд згідно з наказом МОЗ України

№ 280 «Щодо організації проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів працівників окремих професій, виробництв і організацій, діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення і може призвести до поширення інфекційних хвороб» від 23.07.2002, який включає бактеріологічне дослідження мазків зі слизової оболонки носоглотки на наявність патогенів, щеплень, флюорографію, тощо.

Індивідуальні засоби захисту та одяг - слугують бар'єром і зводять до мінімуму ризик впливу аерозолів, бризок і випадкової інокуляції. Вибір захисних засобів і одягу залежить від характеру виконуваної роботи. Захисний одяг слід надягати при роботі в лабораторії. Перш ніж залишити лабораторію, слід зняти захисний одяг і вимити руки.

При роботі необхідні усі нижченаведені індивідуальні засоби захисту персоналу.

- **Лабораторні куртки, халати.** Засобами індивідуального захисту при роботі в лабораторіях є халати (з щільної тканини), косинки або шапочки. Лабораторні куртки та халати повинні бути з довгим рукавом, повністю застібнуті на гудзики. Окремо, за потреби, одягають поліетиленовий фартух.

- **Рукавички.** Одноразові, мікробіологічно стійкі латексні, нітрилові рукавички використовуються для лабораторної роботи. Всі пошкодження на шкірі повинні бути закриті лейкопластиром або напальчником. Рукавички слід натягувати на манжети рукавів, а не залишати їх під ними. Рукавички слід знімати і ретельно мити руки після роботи. Використані одноразові рукавички слід видаляти разом з інфікованими відходами. Рукавички не слід носити за межами лабораторії.

- **Респіратори, маски, захисні окуляри.** Захист респіратором використовують при проведенні процедур, пов'язаних з високим ризиком (наприклад, при наявності інфекційного матеріалу). Вибір респіратора залежить від виду небезпеки. Для забезпечення оптимального захисту - респіратор має бути індивідуально підігнаний до обличчя працівника. Деякі респіратори одноразового використання (ISO 13.340.30) спеціально призначені для захисту від впливу біологічних агентів. Респіратори та хірургічні маски не слід носити за межами лабораторії.

Нормативні документи, що регламентують правила техніки безпеки.

Перелік дозвільної документації, яка повинна бути у клініко-діагностичній лабораторії для

регламентації техніки безпеки (згідно з нормативними документами):

1. Документація щодо персоналу лабораторії:

- а) посадові інструкції;

- б) документи з питань підвищення кваліфікації та атестації персоналу (свідоцтва, атестати та ін.);

- в) дані щодо імунізації працівників.

2. Журнали реєстрації інструктажів з питань біологічної безпеки

(протиепідемічного режиму), безпеки праці та пожежної безпеки.

3. Журнал реєстрації аварій.

Контрольні питання

1. Клінічна лабораторна діагностика в медичних установах. Визначення, поняття. Завдання. Основні напрямки розвитку.
2. Організація лабораторної служби.
3. Організація праці персоналу лабораторії.
4. Персонал лабораторії.
5. Обов'язки лаборанта, права. Оцінка роботи лаборанта.
6. Приміщення лабораторії.
7. Санітарно-протиепідемічний режим в клініко-діагностичній лабораторії.
8. Охорона праці і техніка безпеки.
9. Види документації в лабораторії.
10. Етапи проведення лабораторного дослідження в клініко-діагностичній лабораторії.
11. Правила медичної етики і деонтології.
12. Профілактика СНІДу і сироваткового гепатиту.
13. Профілактика туберкульозу та розповсюдження Covid 19.

Завдання для аудиторної роботи

1. Напишіть, яке значення має лабораторна діагностика в практичній діяльності провізора при здійсненні фармацевтичної опіки.
2. Напишіть правила техніки безпеки при роботі в клініко-діагностичних лабораторіях.
3. Напишіть правила техніки безпеки при роботі в клініко-діагностичних лабораторіях.
4. Правила зберігання і транспортування біоматеріалу.
5. Причини варіабельності результатів лабораторних досліджень, пов'язані з преаналітичним етапом.
6. Напишіть визначення термінів:
Лабораторна діагностика

Ліцензування

Ліцензія

7. Визначити перелік внутрішньої документації клініко- діагностичної лабораторії
8. Профілактика СНІДу і сироваткового гепатиту.
9. Профілактика туберкульозу та розповсюдження Covid 19.
10. Напишіть дії лікаря лаборанта при отриманні травми на робочому місці

Тема 2. Етапи лабораторного дослідження. Фактори впливаючи на проведення лабораторного дослідження. Вплив лікарських препаратів на преаналітичний етап лабораторного дослідження.

За визначенням Всесвітньої Організації Охорони здоров'я якість медичної допомоги населенню - міра відповідності наданої медичної допомоги (діагностичної, лікувальної) рівню медичної науки і нових технологій. Головний принцип доказової медицини - кожна технологічна операція та клінічне рішення має базуватися на чітко доведених наукових фактах (медицина, заснована на фактах «evidence-based medicine»). Доказова лабораторна медицина означає використання сучасних досягнень для обстеження кожного пацієнта, а при виробництві лабораторних аналізів - неухильне дотримання вимог міжнародних, вітчизняних і національних стандартів на всіх етапах лабораторного дослідження.

Єдиний процес проведення лабораторних досліджень прийнято ділити на три етапи:

- *преаналітичний
- *аналітичний
- *постаналітичний.

Дані етапи тісно пов'язані між собою, і будь-які відхилення в їх проведенні можуть викликати затримку результатів аналізів і зниження їх якості.

Преаналітичний етап

Необхідно мати повну інформацію для медичного персоналу щодо особливостей всіх клініко- лабораторних досліджень

Інформувати клініцистів про найбільш ефективні та застарілі тести (найзручніший варіант - розташувати інформацію на сайті)

Необхідно мати списки всіх досліджень, у тому числі ті, які надаються в терміновому порядку.

Регулярно оновлювати інструкції для лаборантів, лікарів і пацієнтів з підготовки до обстеження і збору біологічного матеріалу, з урахуванням

впливу біологічних факторів, лікування, часу доби. Ця інформація повинна знаходитися на робочих місцях фахівців і бути доступною для пацієнтів. Необхідно скласти оптимальну форму бланка заявки на лабораторне дослідження, що містить всю необхідну інформацію, зрозумілу, як для лікарів, так і для пацієнтів (в ідеалі бланк заявки повинен зчитуватися сканером для автоматичної реєстрації направлень).

Стандартизувати умови забору проб і пробопідготовки. Процедура взяття крові та іншого біологічного матеріалу повинна бути описана всебічно.

Автоматизувати систему реєстрації зразків для дослідження.

Контролювати температурний режим доставки та зберігання реактивів, контрольних матеріалів і самих зразків.

Забезпечити повну безпеку пацієнтів і медичного персоналу при взятті біологічного матеріалу. Гарантувати пацієнтам конфіденційність результатів досліджень.

Всі випадки порушень при взятті, транспортуванні та обробці зразків повинні бути задокументовані.

Аналітичний етап

Введення нового аналітичного методу в лабораторії можливе тільки після проведення установчої серії контрольних досліджень. В ній визначається збіжність, відтворюваність і правильність нової методики, відповідність отриманих значень затвердженим нормам точності.

Устаткування і реактиви повинні мати реєстраційне посвідчення МОЗ, при необхідності сертифікати відповідності. Прилади та обладнання, які є засобом вимірювання повинні бути внесені до Державного реєстру засобів вимірювальної техніки.

Повинні існувати описи робочих процесів доставки реагентів та витратних матеріалів в лабораторії і безпосередньо на робочі місця. Для кожного аналізу повинні бути калібрувальні матеріали, простежуваність яких встановлена. На робочих місцях для всіх досліджень повинні бути інструкції та описи робочих процедур.

Контроль і оцінка якості досліджень повинні бути включені в систему **внутрішньолaborаторного контролю якості (КЯ)**.

Результати внутрішньолaborаторного КЯ повинні перевірятися і зберігатися на робочому місці.

Лабораторія повинна брати участь в програмах зовнішньої оцінки якості, переважно покривають весь спектр виконуваних тестів.

Документування внутрішньолaborаторного і зовнішнього контролів якості дають можливість планувати контроль на майбутнє. Документування процесу дозволить зробити дослідження більш економічними, так як при низькій частоті появи помилок не виникне необхідність застосування додаткових методів контролю методики.

На всіх робочих місцях повинна бути таблиця критичних величин результатів лабораторних досліджень, які потребують негайних дій з боку лікаря.

Матеріали проб, голки та витратні матеріали, забруднені кров'ю повинні розглядатися як інфіковані і проходити спеціальну обробку у відповідності з нормами санепідрежиму.

Звітні форми проведення внутрішньолaboratorного КЯ оформляють у вигляді контрольних карт, таблиць, журналів або на електронних носіях і архівують відповідно до Галузових стандартів на термін не менше 3 років. Результати зовнішнього оцінювання якості доцільно зберігати 5 років.

Постаналітичний етап

Повинен існувати порядок видачі результатів.

При підозрі на помилковий результат необхідно провести повторні дослідження.

Видача результатів аналізів повинна проводитися тільки після їх повного підтвердження, включаючи авторизацію відповідальною особою.

Видані результати можуть бути змінені тільки відповідальною особою. Результати вимірювань повинні бути представлені в одиницях Системи СІ.

Референсні значення меж норми повинні бути представлені для всіх видів аналізів, де це необхідно.

У зв'язку з розробкою регіональних норм або отриманням нових партій реактивів важливо постійно уточнювати внесення на бланк метод-залежних значень меж норми для визначених показників.

На бланках досліджень, які видаються лабораторією, доцільно розміщувати поряд з результатами лабораторних аналізів лабораторний висновок, що включає коментарі і інтерпретацію отриманих даних.

Бланки з результатами лабораторних досліджень повинні відповідати пропонованим до них вимогам.

Видача результатів по телефону повинна бути обмежена і в найближчі терміни підтверджена в паперовій або електронній копії.

Лікарі повинні бути ознайомлені з термінами виконання аналізів. Встановлені терміни повинні чітко відслідковуватися і дотримуватися лабораторією.

Виконання аналізів за графіком (накопичувальні проби для ІФА) можливо тільки в тому випадку, якщо тест не є життєво важливим.

Лікарі клінічної лабораторної діагностики повинні брати участь в клінічних розборах.

Всі результати досліджень потрібно архівувати для зберігання на термін, який в 2 рази перевищує встановлений експертами-медиками інформативний період (від одного до 10 років).

Основна форма контролю преаналітичного і постаналітичного етапів - періодичні зовнішні і внутрішні інспекційні перевірки (аудит).

Преаналітичний етап

Значна частина в структурі витрат часу припадає на преаналітичний етап лабораторних досліджень - 57%, з них преаналітичний етап поза лабораторією складає 20%, преаналітичний етап в лабораторії - 37%.

До основних технологічних операцій цього етапу відносяться:

- *складання заявки на лабораторні дослідження,
- *підготовка пацієнта, взяття проби (аналіту),
- *транспортування проб,
- *реєстрація,
- *зберігання,
- *розподіл і підготовка проб до аналізу.

Слід зазначити, що одна з найпоширеніших причин наступних помилок і основна причина різкого збільшення фінансових витрат на лікування хворих - невміння призначити адекватну програму лабораторного обстеження. Навіть свідомо цінний тест нікому не приносить користі, якщо результати аналізу ніяк не використовуються.

Деякі причини невиправданого призначення лабораторних аналізів клініцистами:

- *погане знання діагностичної цінності тестів
- *нерозуміння причин мінливості референсних величин
- *невміння використовувати результати і критично оцінювати всю суму доказів, наприклад, зіставляючи результати декількох тестів
- *погане знання закономірностей перебігу хвороби, патофізіології і патохімії (зокрема, метаболізму досліджуваних аналітів)
- *невміння вчасно зупинитися: часто додаткові дані вже не впливають на тактику лікування і діагностики (як наслідок цього-інформаційне перевантаження)
- *боязнь щодо адміністративного розгляду або судового позову і, як наслідок, прагнення забезпечити собі "алібі".

Клініцист має інформувати пацієнта щодо:

- ☐ значення тесту
- ☐ фактори впливу на тест
- ☐ про необхідність підготовки або спеціальної дієти
- ☐ про умови збору сечі, сперми або інших проб
- ☐ про місце знаходження і час роботи лабораторії
- ☐ надана гарантія конфіденційності
- ☐ надана гарантія біологічної безпеки

Для успішної співпраці між лабораторією та клінікою необхідно забезпечити наступне:

- створити інформаційну систему у вигляді керівництва для лікарів і медсестер (щодо ефективності тестів, частоти їх повторення і необхідному типі зразка)
- регулярно проводити зустрічі фахівців клінічної лабораторної діагностики та лікарів-клініцистів для обговорення поточних проблем, ефективного використання можливостей лабораторії і нових досягнень
- участь лікарів-лаборантів в клінічних розборах, консультувати клініцистів щодо застосування лабораторних тестів.
- створити перелік тестів, які виконуються терміново і в рутинному режимі з описом типу і обсягу зразка, необхідних запобіжних заходів, часу виконання аналізу і референтних значень.
- розробити форму заявки для термінових і рутинних досліджень з можливістю зазначити відомості щодо ідентифікації пацієнта, прізвища лікаря, необхідних тестів і клінічну інформацію, повинна бути оптимально спланована (наприклад, орієнтована на захворювання і конкретного пацієнта) та містити відображені спеціальні умови для пацієнта (наприклад, взяття крові натще).

Контроль якості преаналітичного етапу Найбільш важливими аспектами проведення преаналітичного етапу є:

1. Надійні способи ідентифікації зразків біологічного матеріалу.
2. Швидка доставка біологічного матеріалу в лабораторію.
3. Підготовка зразків біологічного матеріалу (центрифугування, екстракція ДНК і т.д.) і обробка проб із зазначенням температурного режиму, необхідності захисту від світла, максимальної тривалості і умов зберігання проби до попередньої обробки або власне дослідження (другого етапу дослідження - аналітики).
4. Тривале або короткострокове зберігання біологічного матеріалу з можливістю ідентифікації і швидкого пошуку.
5. Всі випадки порушень, які виникли під час взяття, транспортування та обробки зразків, повинні бути задокументовані.

Фактори, що впливають на результати лабораторних досліджень, які необхідно знати, враховувати і стандартизувати:

Біологічні фактори:

- 1.1. Постійні і не мінливі (раса, стать, вік)
- 1.2. Мінливі і схильні до впливів
 - Дієта, фізична активність, стиль життя, прийом ліків, маса тіла, куріння, вживання спиртних напоїв
 - Наявність в крові ліпідемії
 - Зниження стійкості еритроцитів (гемоліз)
 - Присутність ендогенних антитіл (холодових аглютининів, кріоглобулінів, гетерофільних антитіл, аутоантитіл)
 - Час взяття матеріалу (циркадні ритми, фази менструального циклу,

останній прийом їжі)

- Емоційний стан пацієнта
- Прийом пацієнтом фармакотерапії, в тому числі введення інфузійних розчинів (розведення крові)
- Положення тіла при взятті матеріалу для дослідження
- Різниця в змісті аналітів в капілярній, венозній і артеріальній крові.

Лабораторні фактори:

- 1.3. Спосіб і якість взяття матеріалу (відповідність рекомендаціям, представленим в довідниках і посібниках).
- 1.4. Відмінності в концентрації аналітів, що визначаються в плазмі і сироватці.
- 1.5. Вибір пробірок, антикоагулянтів, стабілізаторів, сепаруючих гелів.
- 1.6. Техніка ідентифікації проб окремих пацієнтів (маркування пробірок із використанням штрих-кодів).
- 1.7. Забезпечення необхідної кількості матеріалу (приблизно в 2-4 рази більше матеріалу, ніж необхідно для виконання даного аналізу).
- 1.8. Вплив часу, температури і механічних впливів під час транспортування проби від місця забору до лабораторії.
- 1.9. Ступінь стандартизації способів доставки у віддалені лабораторії і умов зберігання проб.

До фізіологічних чинників, що визначають рівень показників у здорових осіб, відносяться раса, стать, вік, тип складання, цикл фізіологічної активності, час останнього прийому їжі і склад раціону.

Вік:

Період новонародженості: значно вище число еритроцитів і рівень гемоглобіну; підвищений вміст кисню в артеріальній крові: підвищена концентрація білірубину, концентрація сечової кислоти відповідає рівню дорослої людини

Діти до року: підвищена активність лужної фосфатази в сироватці крові (відображає активність остеобластів у кістковій тканині).

До факторів навколишнього середовища відносять вплив соціально-побутового середовища, клімату, висоти над рівнем моря, геомагнітних впливів, складу ґрунту і води в зоні проживання. На показники багатьох компонентів істотно впливають і добові ритми.

Причиною помилкового результату лабораторного дослідження може бути не врахування останнього **прийому їжі**. Це стосується в першу чергу дослідження ліпідів, глюкози і ряду інших аналітів, перед дослідженням яких обов'язково потрібно голодування.

До аналітів, для яких необхідне попереднє голодування впродовж 12-14 год перед взяттям крові, відносяться: дофамін, кортизол, інсулін, глюкоза, показники ліпідограми, кількість лейкоцитів в крові.

До токсичних і терапевтичних факторів, що впливають на результати лабораторних тестів можна віднести: етанол, кофеїн, нікотин, контрацептиви, психотропні препарати, наркотичні засоби, численні лікарські препарати, так як практично всі ліки змінюють зміст тих чи інших компонентів.

Куріння може змінювати до 10% рівень деяких показників.

Діагностичні процедури: масаж передміхурової залози або введення катетера змінюють активність кислої фосфатази; фізіотерапевтичні процедури, рентгенівські дослідження змінюють гематологічні та біохімічні показники.

Перерахований вплив на результати аналізів відносять до **позалабораторних** погрішностей, які лаборант не завжди може легко розпізнати. Найбільш ефективний спосіб усунення позалабораторних похибок - це контакт і спільна робота з лікарями-клініцистами.

Контроль процесів є одним з основних елементів системи управління якістю та являє собою контроль дій, вироблених під час поводження з пробами і в процесі досліджень з метою забезпечення правильних і надійних результатів. КЯ перевіряє дії, що відносяться до періоду власне дослідження або аналітичного періоду.

Фактори преаналітичного етапу, що впливають на результати лабораторних досліджень:

1. *Помилки ідентифікації пацієнта і зразка біоматеріалу.*

2. *Біологічні фактори:*

а) ті, що потрібно враховувати (стать, вік, етнос, фізіологічний стан, біологічні ритми, навколишнє середовище).

б) переборні (прийом їжі, голодування, положення тіла, фізична активність, куріння, вживання алкоголю)

3. *Ятрогенні чинники*

а) діагностичні процедури (пальпація, пункція, біопсія, функціональні тести, ендоскопія та ін. процедури)

б) оперативні втручання

в) лікувальні процедури (внутрішньовенні вливання, переливання, діаліз, рентгенівське, іонізуюче чи ін. види опромінення).

г) прийом лікарських препаратів

4. *Умови взяття, тимчасового зберігання та транспортування біоматеріалу* а) час взяття, термін збору б) процедура взяття крові, сечі або ін.

в) чистота посуду

г) процедури первинної обробки (змішування, центрифугування, охолодження і т.д.)

д) вплив антикоагулянтів, температури і ін. чинників навколишнього середовища.

5. Властивості аналіту.

а) біологічний напівперіод життя аналіту

б) стабільність аналіту в крові

в) чутливість до світла, метаболізм *in vitro* і т.д.

Особливості підготовки пацієнта та отримання біологічного матеріалу.

Найбільш поширеним матеріалом для лабораторних досліджень є кров, сеча і деякі інші біологічні рідини.

Взяття матеріалу для лабораторних досліджень має проводитися до прийняття обстежуваним їжі (натще). Винятком з цього правила є дослідження, які проводяться при невідкладних станах. Час взяття з 7 до 9 год ранку при планових дослідженнях і в будь-який час для термінових випадків діагностики (невідкладні стани).

Виключити фізичну активність і навантаження за 3 дні до дослідження.

Прийом алкоголю припиняється не менше, ніж за 24 годин до взяття біоматеріалу.

Лікарські засоби істотно впливають на результати лабораторних досліджень. Тому при підготовці обстежуваних до проведення лабораторних досліджень прийняті наступні підходи:

☐ лікарські засоби, які заважають визначенню компонентів, виключаються до взяття біоматеріалу, якщо вони даються не за життєвими показаннями;

☐ ранковий прийом лікарських засобів проводиться тільки після взяття біоматеріалу;

☐ взяття крові з діагностичною метою проводиться перед проведенням інфузії лікарських засобів і розчинів.

Для виключення впливу зміни положення тіла обстежуваний повинен перебувати в спокої, сидіти або лежати не менше 5 хв в зв'язку зі зміною концентрації ряду компонентів при переході пацієнта з горизонтального у вертикальне положення.

При динамічному спостереженні за пацієнтом взяття матеріалу потрібно проводити в ідентичному положенні тіла.

Психічні навантаження, стреси значно змінюють біохімічні показники і через викид гормонів змінюють концентрацію інших компонентів. За 5 хв до взяття обстежуваний знаходиться в спокої (сидить або лежить).

Умови взяття матеріалу для клінічних лабораторних досліджень

Взяття біологічного матеріалу для лабораторних досліджень має здійснюватися з дотриманням правил асептики і антисептики і санітарно-

епідеміологічного режиму у відповідності з діючими нормативними документами.

Умови взяття крові можуть бути узагальнені наступним чином:

- ☐ час накладення джгута не перевищує 1 хв.
- ☐ пацієнт не повинен стискати і розтискати пальці руки, оскільки це викликає місцевий стаз і гіпоксію і, як наслідок, зрушення в розподілі біохімічних показників.
- ☐ НЕ поплескувати долонею за місцем взяття з метою збільшення припливу крові до нього;
- ☐ дотримуватися певних місця для взяття крові, дотримуватися методики взяття.
- ☐ кількість крові, що збирається залежить від кількості призначених аналізів і необхідних для них обсягів біоматеріалу. При цьому слід враховувати, що при отриманні сироватки її обсяг становить близько 1/3 взятого об'єму крові. Рекомендується отримання кількості крові, в 2 рази, що перевищує необхідне для аналізу (мінімально). Для біохімії потрібно 6 мл, для коагулограми - 4,5 мл.
- ☐ якщо необхідно взяти кров для декількох видів лабораторних досліджень, то порядок взяття крові для них повинен бути наступним: кров без антикоагулянтів, потім забір крові з антикоагулянтів. Основне правило: кров, яка береться без антикоагулянтів, повинна бути взята до крові з антикоагулянтами щоб уникнути забруднень ними.
- ☐ залежно від того, який матеріал необхідно отримати (сироватку або плазму), кров збирають в чисті сухі центрифужні пробірки без добавок (для отримання сироватки), або з додаванням антикоагулянтів (для отримання плазми).

Методика взяття крові у дітей раннього віку

- ☐ Вранці за 2-3 хв до венепункції дитині дають 10-15 г їжі (булочка або хліб, грудне молоко або молочна суміш), а також 25-60 мл рідини (теплий чай) в залежності від віку (25-50 мл до 1 року, 50-60 мл від 1 року до 2 років) і бажання дитини. Зазначена кількість їжі і рідини не робить істотного впливу на об'єм циркулюючої крові і її хімічний склад.
- ☐ У дітей раннього віку частіше пунктують підшкірні вени тилу кистей рук. Кисті рук дитини повинні бути теплими. Використовується традиційна методика венепункції. Пропонований спосіб забезпечує отримання 5 мл крові і більше. У недоношених дітей - вени голови.

Рекомендації по взяттю венозної крові у новонароджених:

При виборі методики і зразка досліджуваної крові необхідно враховувати той факт, що значна частина показників у капілярній та периферичній крові відрізняються. Наприклад, капілярна кров має меншу концентрацію кальцію, калію і загального білка, але більш високу концентрацію глюкози і гемоглобіну. Відповідно до існуючих міжнародних рекомендацій, перевага

надається венозній крові. В тих випадках, коли потрібно взяти незначний об'єм крові, і коли наявність мікрозгустків в зразку не перешкоджає лабораторним дослідженням у дітей до 6 місяців або дітей, які мають масу не більше 9 кг рекомендоване взяття капілярної крові.

Існує необхідність використання референтних значень для венозної і капілярної крові, а при переході на взяття капілярної і / або венозної крові варто вказувати спосіб отримання крові для того, щоб лікар враховував і правильно оцінював інтервал коливання показників в залежності від застосовуваної методики.

Рекомендації:

1. Положення тіла – лежачи на спині, рекомендовано уникати накладення джгута.
2. Місце венепункції – серединна ліктьова вена, латеральна підшкірна вена руки, дорсальні вени рук і ніг, велика підшкірна вена ноги, а також вени волосистої частини голови (переважно використовувати бокові вени голови). Варто уникати вен лоба через ризик утворення шрамів.
3. Для покращення візуалізації вен можна накладати резинову стрічку навколо голови над вухами. Цього можна досягти також за допомогою нахилу голови немовляти. Через низький тиск в венах волосистої частини голови зручно тримати вільний кінець катетеру голки-метелика нижче рівня і дає можливість крові перетікати безпосередньо у вакуумну пробірку для взяття крові.
4. Не варто проводити взяття крові в місцях, які можуть підвищити ризик розвитку серйозних ускладнень, наприклад в таких місцях, як стегнова вена, верхній венозний сагітальний венозний синус, заднє джерельце і внутрішня яремна вена.
5. Процедура взяття крові можна полегшити при використанні педіатричних вакуумних пробірок, які дозволяють взяти малий об'єм венозної крові (до 2 мл), а також за допомогою голок-метеликів з малою довжиною катетера (близько 15-18 мм) і мінімальним діаметром голки (0,5–0,6 мм; 25–23 G), які мають у конструкції корпусу прозору візуальну камеру, яка дозволяє ідентифікувати коректне потрапляння голки у вену.

Рекомендації по взяттю капілярної крові у новонароджених:

1. При необхідності взяття малих об'ємів крові традиційно проводиться взяття капілярної крові. Для взяття капілярної крові у новонароджених і дітей до 1 року найбільш безпечним є використання п'яти (рис.1). В п'ятковій області міститься достатня кількість судин і відносно небагато нервових закінчень. З п'яток можуть забиратися незначні, але достатні об'єми крові для проведення досліджень. До протипоказань для проведення пункції з метою взяття крові відносяться: поганий кровообіг, місцеві набряки, місцеве інфікування, пошкодження шкіри на місці проведення пункції, порушення згортання крові.

2. Для уникнення ускладнень і з метою попередження пошкоджень п'яткової кістки для взяття капілярної крові у новонароджених та дітей до 1 року рекомендується використовувати спеціальні ланцети з фіксованою глибиною проколу / надрізу, які дозволяють контролювати глибину проникнення голки / леза. Відповідно до рекомендацій ВООЗ і Клінічного та Лабораторного інституту стандартів глибина пункції п'яти у дитини не повинна перевищувати 2 мм. Для недоношених дітей та новонароджених з недостатньою масою тіла (<1,5 кг) рекомендується використовувати спеціальні ланцети, які дозволяють робити швидкозаживляючий прокол глибиною до 0,85 мм. Для проведення пункції необхідно використовувати медіальну та латеральну сторони п'яти.

Матеріал для забору крові.

Нині для забору крові використовують скляні пробірки, вакутайнери або моновети.

Вакутейнер або вакутайнер (Vacutainer) - одноразове пристосування, призначене для забору проб венозної крові. Назва Vacutainer є зареєстрованою торговою марки компанії Becton Dickinson International (США)].

Представляє комплект із стерильної одноразової голки і пробірки (безпосередньо вакутайнера). Пробірки виготовляються з пластика (поліетилентерефталат), силіконізовані і містять всередині дозований вакуум і різні реагенти для забирання крові.

Забезпечує швидкий забір крові, використання декількох пробірок вакутейнер без необхідності повторного введення в кровоносну судину голки. Дана система також забезпечує оптимальні умови для транспортування забраного матеріалу крові, високий рівень безпеки для медичного персоналу, простоту подальшої маркування пробірок за допомогою індивідуальних штрих-кодів, виключає ймовірність контакту забраного зразка крові з навколишнім середовищем.

Класифікація

Вакутейнер розрізняються по ряду ознак:

- ☐ Призначенням (біохімічне дослідження крові, гематологічне дослідження, коагулограма і т. Д.)
- ☐ Обсягом пробірки (найбільш поширені обсяги - 2,7; 4; 4,5 і 8 мл)
- ☐ Кольором ковпачка, за кольором визначається наповнювач-реагент, який міститься у вакутайнері і наявність гелю.

Принцип дії

Спочатку проколюється вена медичної голкою, яка переходить в напівпрозорий пластиковий ковпачок. Голка двостороння, другий кінець якої покритий безпечним ковпачком. Коли пробірка Vacutainer виштовхується вниз в ковпачок, інша сторона голки пробиває гумовий ковпачок і різниця тиску між обсягом крові і вакуумної колбою силою переганяє кров по голці.

Так само можна прибрати пробірку, а на її місце поставити іншу, таким же способом. Дуже важливо прибрати пробірку перед витяганням голки, так як там все ще може бути деяке всмоктувальне тиск, який викликає біль при добуванні.

Пробірки покриті кольоровою пластиковою кришкою. Вони часто включають в себе додаткові речовини, які при взятті змішуються з кров'ю, і колір пластикової кришки вказує на те, яку речовину додано в пробірку.

Для пробірок зі стандартним значенням вакууму ковпачки робляться непрозорими. Пробірки з напівпрозорим верхом містять менший за розміром вакуум при тих же розмірах пробірки, внаслідок буде отримано менший об'єм крові. Зменшення всмоктування робить їх більш придатними для невеликих вен, так як стандартна величина вакууму може викликати руйнування вен у літніх людей або у людей з крихкими судинами. У цьому випадку натомість потрібно використовувати шприц.

Еластичний джгут Pronto з автоматичним механізмом ослаблення забезпечує дозований контроль при перетисканні вен. Конструкція голки Vacutainer™ дозволяє забирати кров послідовно в кілька пробірок, призначених для різних видів досліджень.

Кольорове кодування пробок і зручні етикетки полегшують ідентифікацію пробірок відповідно до виду дослідження та сприяють зменшенню помилок.

Вміст пробірок

Пробірки можуть містити додаткові речовини, які зберігають кров для обробки в медичній лабораторії. Використання неправильної пробірки може привести до непридатності зразка для досліджень. Ці речовини, як правило, тонкою плівкою нанесені за допомогою ультразвукового сопла, процес можна спостерігати на відео: Blood Collection Tube Coating Video (посилання: <https://microspray.com/blood-collection-tube-coating/>).

Речовини можуть включати в себе антикоагулянти (ЕДТА, цитрат натрію, гепарин) або гель з проміжною щільністю між клітинами крові та плазми крові. Крім того, деякі пробірки містять речовини, які зберігають певні хімічні сполуки або речовини в крові, наприклад глюкоза. Коли пробірка центрифугується, клітини крові осідають на дно, покритим шаром гелю, а сироватка залишається нагорі. Гель в пробірці перешкоджає змішуванню клітин крові з сироваткою при перекиданні під час транспортування. Коли пробірка, що містить антикоагулянт центрифугується, виходить напівпрозора рідина - плазма, яка містить фактори згортання крові.

Значення різних кольорів є стандартними для виробників.

Порядок створення відноситься до послідовності, в якій ці пробірки повинні бути заповнені. Голки, які проколюють пробірки можуть перенести частину матеріалу з однієї пробірки в наступну. Послідовність стандартизована таким чином, що будь-яке перехресне забруднення не впливатиме на результати лабораторних досліджень.

Пробірки, що містять коагулянти

☐ **Золоті або червоно-сірі пробірки** відомі, як «тигр-пробірки» містять згустки активатора і гель - використовуються для поділу сироватки крові.

☐ **Червоний ковпачок** на пробірці означає, що дана пробірка також має активатор і використовується для збору сироватки для тестування на наявність інфекційних захворювань, або рутинного скринінгу донорської крові.

☐ **Помаранчевий або сіро-жовтий** гумовий верх у пробірки містить тромбін, який використовується в якості швидкого активатора матеріалу, використовувани для тестування сироватки - застосовується при експрес-діагностики.

Пробірки, що містять антикоагулянти

☐ **Лавандовий або рожевий** гумовий верх пробірки містить добавку під назвою етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА), або сіль калію. Ця пробірка використовується для поглиблених аналізів крові, необхідних для банків крові.

☐ **Блакитний** верх пробірки містить цитрат, який є зворотним антикоагулянтом. Ця добавка буде розріджувати кров і використовується для функціонального аналізу тромбоцитів на згортання.

☐ **Зелені** пробірки містять натрій або літій гепарин, і використовується для визначення плазми.

☐ **Світло-зелений або сіро-зелений** верх пробірки схожий на зелену пробірку для визначення плазми. Різниця в тому, ця пробірка містить літій гепарин і гель для поділу плазми.

☐ **Сірий верх** пробірки містить оксалат калію і фторид натрію і використовується для визначення глюкози.

☐ **Темно-синій** верх містить гепарин натрію, а також може містити ЕДТА. Він використовується для визначення слідів металу в крові.

інші пробірки

☐ **Червоний (скло)** верх у пробірки, яка не містить ніяких добавок, використовується для тестування на антитіла, або для тестування на наркотики.

☐ **Світло-жовтий** верх містить полінетол сульфат натрію (ПСН) або кислий цитрат декстрази. Ця пробірка використовується для досліджень для банку крові, людського лейкоцитарного антигену (HLA) фенотипування, ДНК і батьківства.

☐ **Пробірка з білим верхом** містить ЕДТА з гелем і використовується в молекулярному діагностичному тестуванні, яке включає дослідження полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або розгалужену ампліфікації ДНК.

Таблиця 2. Кольорове кодування кришок вакутайнерів та область їх застосування

Отримання плазми й сироватки крові.

Сироватку отримують з цільної крові, що спонтанно згорнулася шляхом центрифугування. Вона не містить факторів згортання крові.

Плазма утворюється з крові шляхом відділення клітин крові. На противагу сироватці вона містить фактори згортання крові, є безклітинною надосадовою рідиною, одержуваної при центрифугуванні крові, згортання якої інгібується додаванням антикоагулянтів.

Отримання сечі

□ Особливість преаналітичного етапу для кількісного визначення компонентів сечі - сеча збирається за певний, чітко визначений проміжок часу. Всі аналізи сечі не можна здавати під час менструації у жінок.

1. Загальний аналіз сечі. Ранкова порція сечі. Доставляється в кількості 50-100 мл, зібрана в суху, чисту, з широким горлом скляний або пластиковий посуд з чітко написаним направленням.

2. Проба по Нечипоренко. Перед збором сечі обов'язковий туалет зовнішніх статевих органів. Збирають середню порцію сечі. Сеча збирається в чисту, суху, з широким горлом посуд.

Недотримання цих правил може призвести до зміни результатів аналізу.

Умови зберігання і транспортування матеріалу для клінічних лабораторних досліджень

З метою профілактики професійного інфікування будь-яку біологічну рідину необхідно розглядати як потенційно інфікований матеріал, дотримуючись усіх відповідних правил поводження з нею при транспортуванні, зберіганні і обробці.

Біоматеріал від інфекційних пацієнтів повинен мати особливе маркування, звертатися з ними треба з особливою обережністю. Весь біоматеріал від пацієнтів з ВІЛ-інфекцією повинні позначатися на напрямку «код 120» з обов'язковим зазначенням номера історії хвороби. Отримана біологічна рідина повинна бути доставлена в лабораторію якнайшвидше. На всіх етапах транспортування і обробки кров повинна:

□ знаходитися в пробірках, закритих кришками, для запобігання випаровування і забруднення мікробами і різними речовинами ззовні.

□ пробірки повинні розташовуватися вертикально, догори кришками.

□ перебувати у місці позбавленому прямих сонячних променів або нагрівальних елементів Центрифугування проводиться не пізніше, ніж через 1 год після взяття біоматеріалу.

Лабораторна частина преаналітичного етапу починається з моменту доставки проби і заявки в лабораторію.

Виділяють наступні етапи:

- організація прийому проб і заявок (реєстрація проб пацієнта);
- ідентифікація проб, центрифугування;
- при необхідності умови і терміни зберігання проб до аналізу;
- виявлення впливів (гемоліз, ліпемія) і домішок (метаболіти ліків, забруднення);
- розподіл проб по робочих місцях, виконання дослідження

У лабораторії рекомендується організувати місце прийому біологічного матеріалу. При надходженні матеріалу в лабораторію реєстратор перевіряє відповідність проб напрямками, стан проб, час взяття та доставки матеріалу.

Фахівцем клінічної лабораторної діагностики повинні бути визначені і затверджені критерії відмови в прийомі матеріалу на дослідження (наприклад, розбіжність між даними заявки і етикетки на пробірці, неможливість прочитати заявку, матеріал взятий не з тим антикоагулянтом або консервантом, перевищення термінів доставки, наявність згустків в цільної крові з антикоагулянтом та інше).

Після центрифугування найбільш часті критерії відмови - гемоліз, каламутність проби.

Контрольні питання

1. Преаналітичний етап лабораторних досліджень.
2. Основні помилки на преаналітичному етапі.
3. Ключові аспекти контролю якості преаналітичного етапу.
4. Фактори преаналітичного етапу, що впливають на результати лабораторних досліджень у педіатрії.
5. Сучасні принципи отримання та підготовки біологічного матеріалу для лабораторних досліджень у дітей.
6. Види біологічного матеріалу. Особливості підготовки пацієнта та отримання біологічного матеріалу в залежності від віку.
7. Рекомендації щодо забору крові, сечі у дітей.
8. Умови зберігання і транспортування біологічного матеріалу для лабораторних досліджень.
9. Особливості організації робочих місць та техніка безпеки в лабораторії.
10. Сучасні засоби захисту персоналу.
11. Лабораторна документація стосовно правил техніки безпеки.

Завдання для аудиторної роботи

1. Які види біологічного матеріалу використовуються для лабораторного дослідження.
2. Напишіть методи отримання матеріалу для дослідження.
3. Опишіть шляхи можливого впливу лікарських препаратів на лабораторні показники.
4. Основні помилки на преаналітичному етапі.
5. Ключові аспекти контролю якості преаналітичного етапу.
6. Фактори преаналітичного етапу, що впливають на результати лабораторних досліджень у педіатрії.
7. Умови зберігання і транспортування матеріалу для клінічних лабораторних досліджень
8. Значення різних кольорів є стандартними для виробників.

Тема 3. Склад та функції крові, кровотворення. Схема кровотворення. Поняття про загальний клінічний аналіз крові в нормі та патології. Визначення групи крові системи АВО за допомогою стандартних еритроцитів, цоліклонів. Визначення резус-фактора.

Аналіз крові є одним з найпоширеніших лабораторних досліджень. Найширше застосовується так званий загальний клінічний аналіз, що включає дослідження концентрації гемоглобіну в 1 мкл крові (у І л за системою СІ), підрахунок числа еритроцитів в І мкл крові, обчислення колірного показника, підрахунок числа лейкоцитів в 1 мкл крові, дослідження лейкоцитарної формули (процентного співвідношення різних лейкоцитів) і визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в міліметрах за 1 годину. Такі дослідження проводять всім стаціонарним хворим і за свідченнями - амбулаторним. Вельми поширений укорочений аналіз крові - так звана трійка (дослідження кількості гемоглобіну, підрахунок числа лейкоцитів і визначення ШОЕ), який проводять при профілактичних оглядах, напрямі на санаторно-курортне лікування, диспансеризації певних контингентів робочих і службовців в різних галузях народного господарства.

При необхідності, особливо в екстрених випадках (при підозрі на запальний процес, гостру крововтрату і ін.), досліджують тільки один показник (підрахунок числа лейкоцитів в крові, визначення вмісту гемоглобіну).

Загальні характеристики системи крові

Система крові – це сукупність виконавчих структур (плазма, формені елементи), органів кровотворення (гемопоезу) і кроворуйнування (старих і дефектних елементів крові) та апарату регуляції, діяльність якого спрямована на підтримання адекватних змін об'єму і складових компонентів крові для забезпечення пристосувальних реакцій організму (рис. 9.1).

Функції крові

Кров, що знаходиться у кровоносних судинах, виконує такі функції:

- **1 Транспортну** - забезпечує тканини та клітини киснем, вуглеводами, білками і жирами, водою та мінеральними солями, вітамінами, гормонами, іншими регуляторними чинниками та видаляє, через певні органи виділення, CO₂, сечовину, сечову кислоту, ксенобіотики тощо.
- **2 Захисну** - як важлива система імунітету знешкоджує мікроорганізми та їх отрути, чужорідні білки; завдяки системи коагуляції утворює тромби при ушкодженні стінок судин, припиняє кровотечу.
- **3 Гомеостатичну** - підтримує сталість внутрішнього середовища. Мінеральні речовини крові забезпечують певну величину осмотичного тиску, водно-сольового балансу, сталість роботи буферних систем: білки - онкотичний тиск, ріст і розвиток організму.

Таким чином, кров є інтегральною частиною регуляторних систем, спрямованих на підтримання параметрів гомеостазу.

Склад та кількість крові

Кров – це рідка сполучна тканина, до складу якої входять плазма та формені елементи. Об'єм крові становить у середньому 5-6 л, тобто 6-8 % маси тіла. Формені елементи займають у середньому 46 % об'єму крові у чоловіків і 41 % – у жінок, решта – плазма. Відношення об'єму клітин крові до плазми називають гематокритним показником, або *гематокритом*. Його визначають шляхом центрифугування крові й зазначають у відсотках або частках одиниці (рис. 9.2).

До формених елементів крові належать *еритроцити*, кількість яких у чоловіків влі крові близько $5 \cdot 10^{12}$, у жінок – $4,5 \cdot 10^{12}/л$; *лейкоцити* – від 4 до $9 \cdot 10^9/л$, серед яких – 67 % *гранулоцитів*, 27 % *лімфоцитів* і 6 % *моноцитів*; *тромбоцити* – $150-400 \cdot 10^9/л$ (рис. 9.3).

Плазма крові

Об'єм плазми дорослої людини становить близько 3500 мл, або 4-5 % від маси тіла (чи 7,5 % усієї води організму). Плазма крові містить 90-92 % рідини, яка постійно оновлюється, і 8-10 % сухої речовини, головним чином білків (65-85 г/л) і продуктів їх синтезу (амінокислот, поліпептидів) та солей (290 мосмоль/л), до складу яких входять іони Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, карбона-

Гематокрит

ти, фосфати та багато інших. При цьому головна роль належить Na^+ , концентрація якого найбільша в плазмі крові й позаклітинній рідині. У клітинах найбільша концентрація іонів K^+ . У плазмі також присутні глюкоза, вітаміни, сечовина, креатин, розчинені гази.

Фізико-хімічні властивості крові

Колір визначається вмістом гемоглобіну в крові. Яскраво-червоне забарвлення артеріальної крові пов'язано з насиченням гемоглобіну киснем – оксигемоглобіном, темно-червоне (вишневе) забарвлення венозної – пов'язано як з окисленим гемоглобіном (HbO_2), так і з відновленим (Hb).

В'язкість крові становить 4,5-5,5, плазми – 1,7- 2,2, тоді як води – 1. В'язкість обумовлена переважно еритроцитами та білками. **Відносна щільність** (питома вага) крові становить 1,050-1,060, еритроцитів – 1,090, плазми – 1,025-1,034. **Температура крові** – 37-40°C

Осмотичний тиск крові

Осмотичним тиском ($P_{\text{осм}}$) називають тиск, що сприяє переходу розчинника (води крові) через напівпроникну мембрану із малоконцентрованого розчину в більш концентрований. Його визначають кріоскопічним методом, тобто виміром температури замерзання. Як відомо, температура замерзання одномолярного водного розчину неелектроліту дорівнює -1,85 °C, а його осмотичний тиск становить 22,4 атм. Точка замерзання крові становить -0,56 °C, що дає можливість вирахувати величину її осмотичного тиску.

Осмотичний тиск залежить від концентрації в плазмі крові молекул розчинених у ній речовин (електролітів та неелектролітів) і відображає суму тисків наявних у ній градієнтів. При цьому 60 % $P_{\text{осм}}$ утворюється NaCl . Осмотичний тиск – жорстка гомеостатична константа, що становить 7,6 атм., або 5700 мм рт. ст. Осмотичний тиск може виражатися в осмолях. Осмоль – осмотичний тиск одномолярного розчину. У цій одиниці $P_{\text{осм}}$ плазми складає 0,28 осмоль, або 280 мосмоль. Він забезпечує перехід рідин крізь напівпроникну мембрану. Якщо рідини внутрішнього середовища, або штучно приготовлені розчини (фізіологічний розчин – 0,9% NaCl) мають такий же $P_{\text{осм}}$, як і плазма крові, їх називають *ізотонічними*, з вищим P (хлористий кальцій – 10 %) – *гіпертонічними*, з низьким (0,3 % NaCl) – *гіпотонічними*.

Електролітний склад плазми крові

Осмотичний тиск виконує важливу роль у розподілі води між внутрішнім середовищем і клітинами організму. Якщо тканинна рідина гіпертонічна, то до неї буде надходити вода із крові, якщо гіпотонічна – вода із клітин переходить у кров. Надмірне накопичення чи втрата води в клітині призводить до її пошкодження. Аналогічна ситуація відбувається з боку еритроцитів.

Осмотична резистентність еритроцитів (ОРЕ)

Деградація еритроцитів при зміні осмотичного тиску називається *осмотичним гемолізом*. Концентрація NaCl у розчині, що оточує клітину, при якій починається гемоліз, є мірою так званої осмотичної резистентності (стійкості) еритроцитів. У гіпертонічних розчинах (360 мосмоль/л) еритроцити зморщуються, а в гіпотонічних (200 мосмоль/л) – відбувається їх руйнування – розрив оболонки й вихід гемоглобіну (*гемоліз*). Розчин 0,9 % хлориду натрію, як і плазма крові, є ізотонічним (280 мосмоль/л) (рис. 9.6).

Визначають осмотичну резистентність еритроцитів до гіпотонічних розчинів.

За нормальної осмотичної резистентності гемоліз еритроцитів починається у 0,5 % розчині хлориду натрію (мінімальна осмотична резистентність), повний гемоліз еритроцитів відбувається при концентрації NaCl 0,35 % (максимальна осмотична резистентність). У разі вродженого дефекту оболонки (*спадковий сфероцитоз*) гемоліз еритроцитів відбувається раніше, ніж у нормі, бо має місце спадковий дефект білкових структур мембрани, наслідком чого є порушення її гнучкості. Лізис оболонки еритроцитів може відбуватися й під впливом ефіру, бензолу, алкоголю, жовчних кислот, деяких лікарських препаратів, у разі інфекційних захворювань і дії отрути змій – гемолізинів.

Підтримується осмотична рівновага між позаклітинною й внутрішньоклітинною рідиною за допомогою контуру регуляції осмотичного гомеостазу, у якому регульованим параметром є осмотичний тиск ($P_{осм}$), за участю гормону *вазопресину* (АДГ) та нирок як основного органа системи виділення.

Наприклад, нестача води в організмі (спрага) внаслідок зменшення її вживання призводить до зростання концентрації солей у крові, підвищення осмотичного тиску ($P_{осм}$). Сіль (в основному іони Na^+), що заноситься кров'ю в гіпоталамус, подразнює осморецептори супраоптичних ядер, які виділяють антидіуретичний гормон вазопресин (АДГ). АДГ по капілярній системі транспортується в нейрогіпофіз, а з нього кровотоком заноситься в дистальні відділи нефрона – збиральні трубки, де посилює реабсорбцію води. У результаті затримки води в організмі, а також її додаткового вживання, підвищена концентрація солей у крові повертається до контрольного рівня, $P_{осм}$ відновлюється до гомеостатичної величини – 7,6 атм.

Онкотичний тиск крові (Ронк)

Онкотичний тиск утворюється переважно білками плазми крові і становить 0,034),04 атм, чи 25-30 мм рт. ст. Ронк, створений білками в колоїдному розчині, ще називають колоїдно-осмотичним. Оскільки стінка капіляра майже непроникна для білків, то утворений ними Ронк забезпечує утримання води в крові. Цей ефект лежить в основі розвитку "голодних"

набряків, коли втрата білків у крові призводить до інтенсивного виходу води у міжклітинний простір.

Відносна густина крові

Кров – це суспензія, в плазмі якої формені елементи перебувають у зваженому стані. Кожна складова крові має свою густину. Так густина цільної крові становить 1,06-1,064, плазми крові – 1,025-1,03, а формених елементів – 1,085-1,09. Еритроцити в плазмі крові підтримуються як гідрофільною природою їх поверхні, так і негативним зарядом (ф-потенціал), що відштовхує одну клітину від іншої. При зростанні у плазмі крові позитивно заряджених білків (глобулінів і фібриногену), вони зв'язуються з від'ємно зарядженими еритроцитами. Внаслідок цього знижується негативний заряд еритроцитів, що призводить до зменшення електричної відстані між ними, вони склеюються і утворюють "монетні стовпчики", що закупорюють капіляри. Цю властивість клітин крові Фарреус назвав "*швидкість осідання еритроцитів*" – (ШОЕ).

Спрощена схема контуру регуляції осмотичного тиску

У клініці широко використовують дослідження ШОЕ як діагностичний і прогностичний метод. У мікропіпетку набирають кров з антикоагулянтом, який попереджує її зсідання, і через годину вимірюють стовпчик рідини над еритроцитами. Ця величина характеризує швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ. Нормальна величина ШОЕ у чоловіків – 6-12 мм за годину, у жінок – 2-15 мм за годину. ШОЕ збільшується при запаленні, пухлинах, підвищенні концентрації фібриногену, глобулінів. Фізіологічне підвищення ШОЕ зустрічається після важкої фізичної роботи, в кінці вагітності, після прийому їжі. ШОЕ зменшується при зростанні фракції альбумінів та при зниженні кількості еритроцитів.

Формені елементи

Усі формені елементи крові (еритроцити, лейкоцити і тромбоцити) синтезуються в кістковому мозку із єдиної поліпотентної стовбурової клітини, але наділені різними специфічними функціями.

Еритроцити

Еритроцити (червоні кров'яні тіลця) є без'ядерними плоскими клітинами, що мають форму двоввігнутого диска. Товщина еритроцитів – 2 мкм, діаметр – 7,5- 8,0 мкм, що дозволяє їм проходити через капіляри завдяки деформації мембрани, яка зумовлена її специфічними білками й білками цитоплазми. Поверхня всіх еритроцитів у дорослої людини становить 3800 м², що сприяє дифузії газів. Кількість еритроцитів у чоловіків 5-10¹²/л, у жінок – 4,5 • 10¹²/л. Збільшення кількості еритроцитів у крові здорової людини називається *поліцитемією* (при перебуванні в горах), зменшення – *еритропенією* (при вагітності).

Еритроцити – це спеціалізовані клітини, основною функцією яких є транспортування O₂ з легень до клітин, і CO₂ – від клітин до легень – завдяки гемоглобіну.

Еритроцити не здатні до синтезу білків і ліпідів, окисного фосфорилування й більшу частину енергії отримують через анаеробний шлях Ембдена – Мейєргофа і зберігають її- у вигляді АТФ. Цитоплазматична мембрана еритроцита проникна не тільки для O_2 і CO_2 , а й для катіонів Na^+ , K^+ і аніонів Cl^- , HCO_3^- .

Тривалість життя еритроцитів людини сягає 100- 120 діб. У процесі старіння зменшується їх еластичність, осмотична і механічна резистентність, вони руйнуються і фагоцитуються мононуклеарними фагоцитами селезінки, печінки. На зміну відмерлим, у ядерних стовбурових клітинах у червоному кістковому мозку утворюються нові еритроцити (за 1 хвилину близько 150 млн, проте стільки ж і відмирає).

Близько 98 % (29 пг) цитоплазми еритроцита займає гемоглобін (Hb), молекула якого зв'язує й транспортує кисень. Нормальна середня кількість гемоглобіну в одному еритроциті становить 26-31 пг. Еритроцити, які мають нормальну кількість гемоглобіну, називають *нормохромними*, із зниженою – *гіпохромними*, із збільшеним вмістом – *гіперхромними*.

Зміни в насиченні еритроцита гемоглобіном свідчать про порушення еритропоезу з якихось причин, зокрема при нестачі компонентів для його синтезу. Дефіцит заліза викликає, як правило, утворення гіпохромних еритроцитів з різним діаметром. Недостатність вітаміну B12 (кобаламіну) й фолієвої кислоти призводить до продукції гіперхромних еритроцитів і появи мегалоцитів – еритроцитів з більшим, ніж у нормі, діаметром.

Гемоглобін, його типи, властивості

Гемоглобін є хромопротеїдом, що складається з небілкової частини – гема і білкової – глобіну. Кількість його у чоловіків 130-160 г/л, у жінок – 120-150 г/л.

Синтез гемоглобіну починається в еритробластах і ще незначно продовжується на стадії ретикулоцитів, навіть коли вони потрапляють у кров. Гем гемоглобіну синтезується з оцтової кислоти й гліцину, більшість цього синтезу відбувається в мітохондріях. Оцтова кислота змінюється в циклі Кребса до сукциніл-КоА, після чого утворюється пірольний компонент. У свою чергу чотири пірольні компоненти утворюють протопорфірин. Один із протопорфіринів – протопорфірин IX – з'єднується з двовалентним залізом, утворюючи *гем* (рис. 9.10 А). Кожна молекула гема комбінується з поліпептидами, внаслідок чого утворюються довгі поліпептидні α - і β -ланцюги (молекулярна маса 16000), що називаються *глобіном*, який синтезується на рибосомах. Кожний поліпептидний ланцюг, що складається із 146 амінокислотних залишків, закручується в характерні α - і β -спіралі і утворює фігуру діаметром 5 нм, у заглибленнях поверхні якої знаходиться чотири молекули гема. Це і є молекула *гемоглобіну*.

Послідовність амінокислотних ланцюгів поліпептидів обумовлена генами глобіну, тому можуть мати місце спадкові патологічні форми гемоглобіну:

■ **гемоглобінопатії**, коли змінюються поліпептидні ланцюги:

■ **таласемії**, коли нормальні поліпептидні ланцюги утворюються в недостатній кількості чи зовсім не утворюються, що призводить до зменшення кількості гемоглобіну та еритроцитів, розвитку *анемії*.

Залежно від амінокислотного складу поліпептидного ланцюга розрізняють різні типи гемоглобіну.

До нормальних типів гемоглобіну людини належать:

■ **A-гемоглобін** (основний A, від англ. *Adult* - дорослий) - складається із двох α - і двох β -ланцюгів, молекулярна маса 65000. Він становить 95-98 % від загальної кількості гемоглобінів.

■ **A2-гемоглобін** (мінорний) - утворюється із двох α - і двох δ -ланцюгів, його лише 1,5-3,5 %.

■ **F-гемоглобін** (фетальний, від лат. *fetus* - плід) - формується із двох α - і двох γ -ланцюгів, при народженні плода його кількість складає 75-90 %.

Схема утворення та структура гемоглобіну: А - гем, В – гемоглобін

■ **F-гемоглобін** - складається із двох α - і двох γ -ланцюгів, зустрічається в перші 6-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку плода.

Будова амінокислотних поліпептидних ланцюгів впливає на спорідненість гемоглобіну до кисню. Так, наявність γ -амінокислотних залишків у молекулі F-гемоглобіну збільшує (на 30 %) його спорідненість до кисню і зменшує його дисоціацію, що є важливим для повноцінного забезпечення плода киснем.

Заміна гемоглобіну F на гемоглобін A відбувається після народження дитини, і на 4-6 місяці життя його кількість становить менше 1 %.

Сполуки гемоглобіну (Hb). Гемоглобін, що приєднав кисень (O_2), перетворюється в **оксигемоглобін** ($Hb + O_2 = HbO_2$). Оксигемоглобін, що віддав кисень, називається **відновленим**, або **дезоксигемоглобіном** (Hb). Гемоглобін, що приєднав CO_2 має назву **карбогемоглобін** ($Hb + CO_2 = HbCO_2$). Гемоглобін, що утворився при вдиханні чадного газу (CO), називається **карбоксигемоглобіном** ($Hb + CO = HbCO$). Навіть при малих концентраціях чадний газ витісняє кисень зі сполук з гемоглобіном, який через це втрачає можливість транспортувати O_2 . Лише значне збільшення напруги кисню в крові може відновити транспортування O_2 гемоглобіном. Молекула дезоксигемоглобіну, яка при спектроскопії має лише одну лінію поглинання, надає венозній крові темно-вишневий колір.

Під впливом сильних окислювачів: червоної кров'яної солі, марганцевокислого калію, аніліну, фенацетину – продукується метгемоглобін, для якого характерне перетворення двовалентного заліза в тривалентне, що порушує транспорт кисню. Невелика кількість метгемоглобіну утворюється і в нормі, проте завдяки ферментним системам еритроцита (НАДН-метгемоглобінредуктаза) метгемоглобін знову відновлюється до гемоглобіну.

У серцевому і скелетних м'язах знаходиться м'язовий гемоглобін, що має назву **міоглобіну**. Його гем ідентичний молекулі гемоглобіну, а глобін відрізняється меншою молекулярною масою, ніж білок гемоглобіну. Він спроможний зв'язувати 14% кисню, що знаходиться в організмі, і таким чином забезпечувати певний час працюючий м'яз киснем при порушенні його кровозабезпечення.

Киснева ємність крові (КЄК) та колірний показник (КП)

КЄК – це об'єм кисню, який міститься в 1 л крові. КЄК залежить від кількості гемоглобіну в 1 л крові та його властивостей приєднувати і віддавати кисень.

1 г НЬ максимально може приєднати 1,34 мл кисню (число Хюфнера). В 1 л крові міститься в середньому 140 г НЬ, який може зв'язати: $140 \cdot 1,34 = 187,6$ мл кисню.

У плазмі крові при P_{O_2} 100 мм рт. ст. у 1 л розчиняється лише 3 мл кисню. Отже, основна роль у транспортуванні кисню належить гемоглобіну еритроцитів.

Молекула гемоглобіну, що утримує 4 молекули гему, може транспортувати не більше чотирьох молекул кисню, при цьому валентність заліза не міняється, тому приєднання кисню (O_2) до гемоглобіну (Hb) називають **оксигенацією**, в результаті якої утворюється оксигемоглобін (HbO_2). Він має при спектроскопії дві лінії поглинання у жовто-зеленій частині спектра і надає артеріальній крові яскраво-червоного кольору.

Здатність гемоглобіну приєднувати кисень підвищується при зменшенні таких чинників:

- P_{CO_2} в крові, тобто при *гіпокапнії*,
- температури крові - при *гіпотермії*
- концентрації іонів водню - при *алкалозі*
- концентрації 2,3-дифосфогліцеринової кислоти (2,3-ДФГ) в еритроцитах, яка утворюється при гліколізі.

Здатність оксигемоглобіну віддавати кисень збільшується завдяки зростанню таких чинників у крові:

- P_{CO_2} в крові - при *гіперкапнії*,
- температури крові - при *гіпертермії*
- концентрації іонів водню - при *ацидозі*
- концентрації 2,3-ДФГ в еритроцитах, при гліколізі.

Колірний показник – відносна величина, що характеризує насичення еритроцита гемоглобіном і відображає їх процентне відношення. Якщо за 100 % гемоглобіну прийняти величину, що умовно дорівнює 166,7 г/л, а за 100 % еритроцитів – $5 \cdot 10^{12}/л$, то КП буде становити 1. У нормі КП коливається від 0,85 до 1.

Система еритрону

Для оцінки кількості еритроцитів й аналізу причин їх зміни було введено поняття **еритрон** як підсистема крові, що підтримує кількість еритроцитів залежно від потреби організму у кисні.

До складу еритроноу входять сукупність еритроцитів, що містяться у циркулюючій і депонованій крові, органів еритропоезу та структур, де здійснюється руйнування старих і дефектних еритроцитів, а також апарат регуляції, який забезпечує кількість еритроцитів як засобів транспортування кисню, відповідно до пристосувальної реакції організму (рис. 9.12).

Гемопоез у ембріона й плода

Еритропоез у ембріона відбувається через 2-3 тижні після запліднення у жовтковому мішку, де мезобласти диференціюються до *первинних еритробластів*, а потім до *первинних еритроцитів*, більшість з яких мають ядро, проте всі вони синтезують гемоглобін.

Починаючи з 6-го тижня внутрішньоутробного життя, відбувається печінковий період еритропоезу, що триває до моменту народження. У печінці з гемоцитобластів утворюються вторинні еритробласти, які діляться й диференціюються у зрілі еритроцити, при цьому вони втрачають ядро. Таким чином, на 4-му місяці життя плода більшість еритроцитів представлена вторинними зрілими формами.

Гемопоез відбувається також в еритробластних острівцях селезінки. У міру формування кісткової тканини й ембріонального кісткового мозку еритропоез закладається в кістковому мозку й триває все життя.

Еритроцити утворюються з поліпотентної стовбурової клітини у червоному кістковому мозку плоских кісток, яка диференціюється в еритроїдний ряд і дає початок *проеритробластам*, що поступово втрачають ядро й диференціюються до *ретикулоцитів (молоді клітини) й еритроцитів*.

Регуляції еритропоезу

Серед механізмів регуляції найважливішу роль відіграють гормони, зокрема **еритропоетини** (глікопротеїни з молекулярною масою 34000). Вони утворюються переважно в інтерстиціальних перитубулярних клітинах нирок (90 %) та в печінці (10 %). Їх синтез залежить від вмісту кисню не тільки у тканинах нирки і печінки, *айв інших* органах.

Утворення еритропоетинів та клітин попередників еритроцитів у кістковому мозку стимулюють гіпоксія, андрогени, адреналін і норадреналін через бета-адренорецептори.

Впливають на еритропоез також гормони, що стимулюють процеси біосинтезу білка: СТГ і соматомедини, інсулін, тироксин і трийодтиронін; простагландини, аденозин. Блокує – теофілін.

На малюнку представлений контур регуляції еритропоезу.

Різні чинники (підвищення метаболічних процесів, інтенсивна фізична робота, перебування в горах, донорство, зменшення об'єму крові) призводять до зменшення вмісту кисню в крові (P_{O_2}), що в цій ситуації виступає як регульований параметр. Зниження P_{O_2} стимулює перитубулярні клітини нирки, печінки, які додатково продукують еритропоетини, що заносяться в органи еритропоезу. Паралельно зниження P_{O_2} крові подразнює хеморецептори каротидного синусу, інформація від яких направляється в ЦНС, що призводить до активації симпатoadреналової системи – викиду

катехоламінів у кров, їх надходження до органів еритропоезу. Внаслідок стимуляції еритропоезу збільшується кількість еритроцитів і, відповідно, гемоглобіну, підвищується киснева ємність крові (КЄК), відновлюється $Рo_2$.

Групи крові. Система АВ0

На початку ХХ століття К. Ландштейнер (1901 р.) і Я. Янський (1903 р.) описали групи крові і запропонували методи їх дослідження. В основу їх відкриття було покладено два феномени: 1) у мембрані еритроцитів людей знаходяться А- і В-антигени (аглютиногени); 2) у плазмі крові – α - і β -аглютиніни (антитіла). За їх комбінацією розрізняють 4 групи крові: I(0) група – відсутні аглютиногени, в плазмі знаходяться α - і β -антитіла. II(A) – присутній А-антиген і β -антитіла; III(B) – В-антиген і α -антитіла; IV(AB) – містить А- і В-антигени, антитіла відсутні (табл. 9.1). Тобто при даному генетичному наборі антигенів і антитіл реакція аглютинації – склеювання еритроцитів – неможлива. Це пояснюється тим, що імунна система організму запрограмована на заборону вироблення антитіл до своїх антигенів. Наявність антигенної специфічності еритроцитів, що визначають групу крові людини, можливо, пов'язана з захисними властивостями – розпізнавати "своє – чуже".

Для визначення групи крові в будь-якій системі використовують один і той же принцип: забезпечення умов для здійснення реакції аглютинації еритроцитів у середовищі стандартних ізогемаглютинуючих сироваток, або цоліклонів, що мають високий титр антитіл до досліджуваних антигенів еритроцитів. Стандартні сироватки – це очищена у фабричних умовах плазма донорів різних груп крові, що не містить фібриногену та має високу концентрацію антитіл до одного або кількох антигенів однієї групової системи.

Цоліклони анти-А і анти-В містять специфічні імуноглобуліни, тобто антитіла-аглютиніни, які діють проти групових антигенів А і В. Ці антитіла утворюються одноклональними В-лімфоцитами у мишей при введенні в їх організм антигенів (А або В) у вигляді злукісних специфічних клітин.

У цоліклонах є антитіла тільки однієї специфічності. Це означає, що вони дають реакцію лише на 1 антиген, тобто не зумовлюють неспецифічної поліаглютинації еритроцитів. Визначені властивості забезпечують перевагу перед стандартними сироватками, які важко очистити від інших антитіл і тому можливі неспецифічні реакції з антигенами досліджуваної крові.

Крім системи АВ0 і Rh (резус), існують і інші: MNSs, Лютеран, Келл, Кідд, Льюїса, які використовуються в судовій медицині для підтвердження батьківства і при трансплантації органів.

При гемотрансфузії несумісної крові (наприклад, донор II(A) – реципієнт III(Ba)) виникає реакція аглютинації однойменних антигенів з відповідними антитілами, що призводить до гемотрансфузійних ускладнень. Тому існує правило: переливати донорську кров тієї групи, яку має

реципієнт. Переливають частіше компоненти крові, виконавши всі проби на сумісність з кров'ю реципієнта.

Лабораторні проби:

- 1 Сироватка реципієнта + кров (еритроцити) донора. Відсутність аглютинації еритроцитів донора свідчить про сумісність групи крові за системою АВО.
- 2 Проба на сумісність крові (еритроцитів) за резус- фактором АВО(D). Використовуються еритроцити донора і сироватка реципієнта, декстранований (33 %) або желатиновий (10 %) розчин. При відсутності аглютинації і наявності рівномірного забарвлення проби при контакті еритроцитів з плазмою кров сумісна, при появі аглютинації - несумісна і не може переливатись.

Клініко-біологічні проби: після переливання 10-15 мл крові на протязі 3 хв – загальне спостереження. При відсутності клінічних проявів (прискорення пульсу, дихання, задуха, утруднене дихання, гіперемія обличчя) знову вводять 10-15 мл крові і ще 3 хв спостерігають за пацієнтом. Таку процедуру проводять тричі. Відсутність реакції у пацієнта є підставою для продовження трансфузії. Поява відчуття холоду або жару, стиснення в грудях, біль у попереку, животі, головний біль, зниження артеріального тиску, прискорене серцебиття та дихання, блідість і ціаноз обличчя, холодний липкий піт вимагають негайного припинення переливання крові.

Загальна характеристика системи АВО

Групи крові	Антигени еритроцитів	Аглютиніни в плазмі (антитіла)	Розподіл груп крові	
			Центральна Європа	США
I(0)	–	α, β	44%	45%
II(A)	A	β	40%	41 %
III(B)	B	α	10% чи більше	10%
II(AB)	A, B	немає	6%	4%

У корінного населення Північної Америки близько 90 % мають I(0) групу, в центральній Азії близько 20 % мають групу крові III(B)

Система резус (Rh)

Крім системи АВО, виражену антигенну несумісність проявляє система резус. Rh-фактор уперше було виявлено К. Ландштейнером і А. Вінером у макаки резус (1940 р.). Rh-фактор знаходиться також в еритроцитах людини і

представлений трьома антигенами: С, D, Е. Найчастіше зустрічається і найважливішим за антигенними властивостями є антиген D. Кров, у якій міститься цей антиген, називають резус-позитивною (Rh+), якщо він відсутній – резус-негативною (Rh-). Більшість європейців (близько 85 %) мають кров резус-позитивну, і лише 15 % резус-негативні. На африканському континенті 100 % населення резус-позитивні, серед темношкірих американців – 95 %.

На відміну від системи АВО, резус-антитіла утворюються після контакту резус-негативної людини – Rh- з антигеном 0 при помилковій гемотрансфузії резус- позитивної крові, або імунізації матері при вагітності, якщо плід має резус-позитивні еритроцити, а кров матері резус-негативна.

Імунізація матері відбувається при пологах – відшаруванні плаценти. При повторній вагітності резус- позитивним (Rh+) плодом антитіла (імуноглобуліни) проникають від матері до плода через плаценту, що призводить до реакції аглютинації еритроцитів у плода і виникнення гемолітичної хвороби новонароджених. У разі вираженого гемолізу плід може загинути ще до народження, або у нього розвивається анемія, жовтяниця та набряк (водянка плода). Запобігти утворенню антитіл можна шляхом введення в післяпологовий період анти-Rh-аглютининів у вигляді Rh-імуноглобуліну. Така пасивна імунізація запобігає утворенню антитіл.

Суть цього методу, який названо D-профілактикою, полягає у введенні в організм матері при пологах або інших ситуаціях, коли кров плода може контактувати із кров'ю матері, анти-D-сироватки, яка містить концентровані D-антитіла і швидко гемолізує еритроцити плода, не допускаючи імунізації організму матері. Цю сироватку отримують шляхом імунізації морської свинки Rh-позитивною кров'ю.

Цінність дослідження

Основні показники, на які лікар звертає увагу при розшифровці загального аналізу крові — це гемоглобін і еритроцити, ШОЕ, лейкоцити і лейкоцитарна формула. Решта швидше є допоміжними.

Найчастіше загальний аналіз крові призначають, щоб зрозуміти, чи є в організмі запалення і ознаки інфекції, і якщо так, то якого походження — вірусного, бактеріального або іншого.

Також загальний аналіз крові може допомогти встановити анемію-недокрів'я. І якщо в крові є її ознаки — призначають додаткові аналізи, щоб встановити причини.

Ще загальний аналіз крові призначають, якщо є підозра на онкологічний процес, коли є ряд насторожують симптомів і потрібні зачіпки. В цьому випадку кров може побічно підказати, в якому напрямку рухатися далі.

Інші показання зазвичай зустрічаються рідше.

Абревіатура

Зараз на бланках з результатом аналізів в основному використовують англ. абревіатура. Давайте пройдемося за основними показниками і розберемо, що вони означають.

- WBC-white blood cells-білі кров'яні тільця-лейкоцити;
- RBC-red blood cells-червоні кров'яні тільця-еритроцити;
- HGB-hemoglobin-гемоглобін;
- HTC-hematocrit-Гематокрит;
- MCV-mean corpuscular volume-середній обсяг еритроцитів;
- MCH-mean concentration hemoglobin-середній вміст гемоглобіну в еритроциті;
- MCHC-mean corpuscular hemoglobin concentration-середня концентрація гемоглобіну в еритроциті;
- RDW — red cell distribution-Індекс розподілу еритроцитів;
- PLT-platelets-тромбоцити;
- MPV-mean platelets volume-середній обсяг тромбоцитів
- PTC-Thrombocrit-Тромбокрит.

Окремим блоком йде лейкоцитарна формула

Це більш детальна інформація про тих самих WBC з попереднього блоку.

Лейкоцити в крові дуже різні. Всі вони в цілому відповідають за імунітет, але кожен окремий вид за різні напрямки в імунній системі: за боротьбу з бактеріями, вірусами, паразитами, неспецифічними чужорідними частинками. Тому лікар завжди дивиться спочатку на загальний показник лейкоцитів з переліку вище, а потім на лейкоцитарну формулу, щоб зрозуміти, а яка Ланка імунітету порушено.

Зверніть увагу, що ці показники зазвичай йдуть в двох вимірах: абсолютних (абс.) і відносних (%).

Абсолютні показують, скільки штук клітин потрапило в поле зору, а відносні — скільки ці клітини складають від загального числа лейкоцитів. Це може виявитися важливою деталлю-наприклад, в абсолютних цифрах лімфоцити ніби як в межах норми, але на тлі загального зниження всіх лейкоцитів — їх відносна кількість сильно вище норми. Отже, лейкоцитарна формула.

- NEU (%і абс.)- Neutrophil-Нейтрофіли;
- LYMP (%і абс.) — Lymphocyte-Лімфоцити;
- MONO (%і абс.)- Monocytes-Моноцити;
- EO (%і абс.)- Eosinophils-Еозинофіли;
- Baso (%і абс.)- Basophil-Базофіли.

Розшифровка

А тепер пройдемося по кожному з цих показників і розберемо, що вони означають.

HGB-hemoglobin-гемоглобін

У нормі гемоглобін становить 120-160 г/л для жінок і 130-170 г/л для чоловіків. Потрібно розуміти, що в кожному конкретному випадку норми залежать від лабораторії. Тому дивитися потрібно на референсні значення тієї лабораторії, в якій ви здавали аналіз.

Підвищені цифри гемоглобіну найчастіше трапляються через згущення крові, якщо людина надмірно потіє під час спеки, або приймає сечогінні. Ще підвищеним гемоглобін може бути у скелелазів і людей, які часто бувають в горах — це компенсаторна реакція на недолік кисню. Ще гемоглобін може підвищуватися через захворювання дихальної системи-коли легені погано працюють і організму весь час не вистачає кисню. У кожному конкретному випадку потрібно розбиратися окремо.

Зниження гемоглобіну-ознака анемії. Наступним кроком потрібно розбиратися який.

RBC-red blood cells-еритроцити.

Норми для чоловіків— $4,2-5,6 \cdot 10^9$ /літр. Для жінок— $4-5 \cdot 10^9$ /літр. Які знову-таки залежать від лабораторії.

Підвищуватися еритроцити можуть через втрату рідини з потом, блювотою, проносом, коли згущується кров. Ще є захворювання під назвою еритремія — рідкісне захворювання кісткового мозку, коли виробляється занадто багато еритроцитів.

Зниженні показників зазвичай є ознакою анемії, частіше залізодефіцитної, рідше — іншої.

MCV-mean corpuscular volume-середній обсяг еритроцитів

Норма-80-95 для чоловіків і 80-100 для жінок.

Обсяг еритроцитів зменшується при залізодефіцитній анемії. А підвищується – при B12 дефіцитної, при гепатитах, зниженні функції щитовидної залози.

МСН-mean concentration hemoglobin-середній вміст гемоглобіну в еритроциті

Підвищується цей показник рідко, а ось зниження — ознака анемії або зниження функції щитовидної залози.

МСНС-середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах

Підвищення значень майже завжди свідчить про апаратну помилку, а зниження – про залізодефіцитної анемії.

HTC-hematocrit-Гематокрит

Це процентне співвідношення формених елементів крові до її загального обсягу. Показник допомагає лікарю диференціювати, з чим пов'язана анемія: втратою еритроцитів, що говорить про захворювання, або з надмірним розрідженням крові.

PLT-platelets-тромбоцит

Це елементи крові, відповідальні за формування тромботичного згустку при кровотечах. Перевищення нормальних значень може свідчити про фізичне перенапруження, анемії, запальних процесах, а може говорити про

більш серйозні проблеми в організмі, серед яких онкологічні захворювання і хвороби крові.

Зниження рівня тромбоцитів в останні роки часто свідчить про постійне прийомі антиагрегантів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти) з метою профілактики інфаркту міокарда та ішемічного інсульту головного мозку.

А значне їх зниження може бути ознакою гематологічних захворювань крові, аж до лейкозів. У молодих людей-ознаками тромбоцитопенічної пурпури та інших захворювань крові. Також може з'являтися на тлі прийому протипухлинних і цитостатичних препаратів, гіпофункції щитовидної залози.

WBC-white blood cells-лейкоцити

Це основні захисники нашого організму, представники клітинної ланки імунітету. Підвищення загальної кількості лейкоцитів найчастіше свідчить про наявність запального процесу, переважно бактеріальної природи. Також може виявитися ознакою так званого фізіологічного лейкоцитозу (під впливом болю, холоду, фізичного навантаження, стресу, під час менструації, засмаги).

Норми у чоловіків і жінок зазвичай коливаються від 4,5 до $11,0 \cdot 10^9$ /літр.

Зниження лейкоцитів-ознака придушення імунітету. Причиною найчастіше є перенесені вірусні інфекції, прийом деяких ліків (в тому числі нестероїдних протизапальних і сульфаніламідів), схуднення. Набагато рідше-імунодефіцити і лейкози.

Лейкоцитарна формула

NEU-нейтрофіл

Найбільший пул лейкоцитів, що становить від 50 до 75% всієї лейкоцитарної популяції. Це основна ланка клітинного імунітету. Самі нейтрофіли діляться на паличкоядерні (юні форми) і сегментоядерні (Зрілі). Підвищення рівня нейтрофілів за рахунок юних форм називають зрушенням лейкоцитарної формули вліво і характерно для гострої бактеріальної інфекції. Зниження-може бути ознакою вірусної інфекції, а значне зниження-ознакою захворювань крові.

LYM-лімфоцит

Другий після нейтрофілів пул лейкоцитів. Прийнято вважати, що під час гострої бактеріальної інфекції число лімфоцитів знижується, а при вірусної інфекції і після неї – підвищується.

Значне зниження лімфоцитів може спостерігатися при ВІЛ-інфекції, при лейкозах, імунодефіцитах. Але це трапляється вкрай рідко і як правило супроводжується вираженими симптомами.

EOS-еозинофіли

Рідкісні представники лейкоцитів. Підвищення їх кількості зустрічається при алергічних реакціях, в тому числі лікарської алергії, також є характерною ознакою глистової інвазії.

Bas-базофіли

Сама нечисленна популяція лейкоцитів. Їх підвищення може говорити про алергію, паразитарному захворюванні, хронічних інфекціях, запальних і онкологічних захворюваннях. Іноді тимчасове підвищення базофілів не вдається пояснити.

Моп-моноцити

Найбільші представники лейкоцитів. Це макрофаги, що пожирають бактерії. Підвищення значень найчастіше говорить про наявність інфекції — бактеріальної, вірусної, грибкової, протозойної. А також про період відновлення після них і про специфічні інфекції — сифіліс, туберкульоз. Крім того може бути ознакою системних захворюваннях — ревматоїдний артрит та інші.

ШОЕ-швидкість осідання еритроцитів

Якщо набрати кров в пробірку і залишити на якийсь час-клітини крові почнуть падати в осад. Якщо через годину взяти лінійку і заміряти, скільки міліметрів еритроцитів випало в осад — отримаємо швидкість осідання еритроцитів.

У нормі вона становить від 0 до 15 мм на годину у чоловіків, і від 0 до 20 мм у жінок.

Може підвищуватися, якщо еритроцити чимось обтяжені-наприклад білками, які беруть активну участь в імунній відповіді: в разі запалення, алергічної реакції, аутоімунних захворювань — ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та інші. Може підвищуватися при онкологічних захворюваннях. Буває і фізіологічне підвищення, що пояснюється вагітністю, менструацією або літнім віком.

У будь — якому випадку-високий ШОЕ завжди вимагає додаткового обстеження. Хоч і є неспецифічним показником і може одночасно говорити багато про що, але мало про що конкретно.

Контрольні питання

1. Поняття про склад крові. Сучасні схеми кровотворення.
2. Еритропоез в нормі. Характеристика клітин еритроцитарного ряду.
3. Основні клінічні показники крові.
4. Класифікація клітин крові.
5. Функції формених елементів крові
6. Структура, функції і особливості біосинтезу гемоглобіну.
7. Загальний аналіз крові в нормі. Принцип проведення дослідження.
8. Зміни загального аналізу крові при різних патологічних станах.
9. Групи крові. Система АВ0.
10. Система резус (Rh)
11. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і її клініко-діагностичне значення. Методи визначення ШОЕ.

Завдання для аудиторної роботи

1. Напишіть склад крові і її функції
2. Перерахуйте і опишіть класи гемопоетичних клітин:
3. Класифікація клітин крові
4. Основні клінічні показники системи крові.
5. Загальний аналіз крові в нормі та патології.
6. Перерахувати кровотворні органи організму людини:
7. Поняття про гемопоез. Еритропоез в нормі. Характеристика клітин еритроцитарного ряду.
8. Структура і функції еритроцитів.
9. Морфологічні зміни в еритроцитах.
Зміни розміру еритроцитів

Зміна форми еритроцитів.

Зміна забарвлення еритроцитів.
10. Структура і функції гемоглобіну.

Тема 4. Анемії. Визначення морфологічних змін еритроцитів. Картина червоної крові при гострій та хронічній постгеморагічній анемії, апластичній анемії, залізодефіцитній анемії, порфірії, таласемії, В12-фолієводефіцитній анемії.

Роль заліза

Залізо є важливим елементом в утворенні гемоглобіну й багатьох ферментів. Загальна кількість заліза близько 4 г, 65 % його знаходиться в гемоглобіні, близько 4 % – в міоглобіні, від 15 до 30 % – в клітинах ретикулоендотеліальної системи та паренхімі печінки у формі феритину.

Кількість заліза, що надходить з їжею, залежить від дієти, проте повинна бути не менше 15 мг/добу.

Всмоктування заліза в тонкій кишці залежить від таких чинників:

■ наявності НСІ у шлунковому соку, завдяки чому воно вивільнюється із комплексів у вигляді Fe^{2+} й активно всмоктується у верхній частині дуоденум, де $\text{pH} = 3$:

■ від властивостей Fe^{2+} , яке більше розчиняється в нейтральному середовищі, ніж Fe^{3+} ;

■ від глікопротеїнів у шлунку, які секретуються парієтальними клітинами слизової оболонки.

Залізо, що всмокталось у тонкій кишці в кров, приєднується до транспортного білка плазми бета-глобуліну, внаслідок чого утворюється *апоферитин*, який перетворюється до *феритину* й транспортується плазмою до клітин деяких тканин, де вивільнюється. Особливістю феритину є те, що він міцно зв'язується з мембранами еритробластів у червоному кістковому мозку, після чого потрапляє в їх цитоплазму шляхом ендоцитозу. Надлишок заліза осідає в усіх клітинах, проте найбільше – в ретикулоендотеліальній системі та гепатоцитах печінки. У цитоплазмі клітин він комбінується з білком апо- феритином, з якого утворюється *феритин*. Невелика частка заліза зберігається у розчинній фракції – *гемосидерині*. Коли кількість заліза в плазмі значно падає, воно може поповнюватись завдяки гемосидерину.

Старі еритроцити (живуть до 120 діб) руйнуються переважно в селезінці, гемоглобін вивільнюється з клітин і надходить у моноцито-макрофагальну систему, де утворюється вільне залізо у вигляді феритину, яке може використовуватись знову для синтезу гемоглобіну. Близько 0,6 мг заліза виділяється з організму щодня, переважно з фекаліями. Додаткова втрата заліза виникає підчас кровотечі. У жінок підчас місячних втрачається близько 0,7 мг заліза за добу. Загальний дефіцит заліза можна визначити за формулою:

$$\text{Залізо (мг)} = (\text{Hb в нормі} - \text{Hb досліджуваного}) \cdot \text{маса тіла (кг)} \cdot 2,21 + 1000.$$

Певна роль в еритропоезі відводиться міді, яка заноситься кровотоком у кістковий мозок і сприяє включенню заліза в структуру гема. При відсутності міді еритроцити дозрівають до стадії ретикулоцитів, при нестачі – розвивається анемія.

Роль вітаміну B12 (кобаламіну) та фолієвої кислоти

Кобаламін – це молекула, що містить у центрі атом кобальту, зв'язаний з чотирма пірольними кільцями й нуклеотидом. Він надходить до організму з тваринною їжею. Найчастіше нестача кобаламіну є наслідком атрофії парієтальних клітин у шлунку, відсутності внутрішнього фактора Касла, який сприяє всмоктуванню вітаміну B12 в клубовій кишці. Вона виникає через 4-10 років після порушення всмоктування.

Дефіцит фолієвої кислоти, яка міститься у свіжих овочах і фруктах, виникає через три тижні після припинення її вживання з їжею.

Нестача кобаламіну (вітаміну B12) чи фолієвої кислоти призводить до зменшення синтезу гемоглобіну й еритроцитів (анемії), появи мегалобластів, що свідчить про порушення синтезу ДНК в механізмах еритропоезу.

Анемія – це клініко-гематологічний синдром, який характеризується зниженням вмісту гемоглобіну та еритроцитів в одиниці об'єму крові, що призводить до розвитку кисневого голодування тканин.

Анемія діагностується при зниженні в крові рівня гемоглобіну менш ніж 130 г/л та кількості еритроцитів менш ніж $4 \times 10^{12}/\text{л}$ у чоловіків та відповідно менш ніж 120 г/л та $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$ у жінок. Маючи загальні риси, анемії водночас представляють собою гетерогенну групу захворювань, для яких характерні власні етіологія, патогенез, особливості клінічної картини, діагностичні критерії.

У межах даної теми розглядаються основні клінічні форми анемій: залізодефіцитна, B12- дефіцитна, фолієводефіцитна, гемолітична, гіпопластична, постгеморагічна.

Під час діагностичного пошуку доцільне визначення характеру анемії відповідно до морфології еритроцитів, колірного показнику, а також здатності кісткового мозку до компенсації анемії.

Морфологічна класифікація анемій:

I. Макроцитарна анемія ($\text{MCV}^* > 100 \text{ мкм}^3$ (фл), діаметр еритроцитів $> 8 \text{ мкм}$).

До цього типу анемій відносяться анемії при дефіциті вітаміну B12, дефіциті фолієвої кислоти та пароксизмальна нічна гемоглобінурія.

II. Мікроцитарна анемія ($\text{MCV} < 80 \text{ мкм}^3$ (фл), діаметр еритроцитів $< 6,5 \text{ мкм}$). До цього типу анемій відносяться залізодефіцитна анемія, таласемія, мікросфероцитарна анемія Мінковського-Шафара.

III. Нормоцитарна анемія ($\text{MCV} 81-99 \text{ мкм}^3$ (фл), діаметр еритроцитів $7,2-7,5 \text{ мкм}$). До цього типу анемій відносяться гіпопластична анемія, більшість гемолітичних анемій, гостра постгеморагічна анемія.

Варіанти морфологічних змін еритроцитів:

Анізоцитоз – зміна величини еритроцитів.

Пойкілоцитоз – зміна форми еритроцитів.

Мікроцитоз – стан, при якому в периферичній крові переважають мікроцити (еритроцити діаметром $< 6,5 \text{ мкм}$).

Мікросфероцитоз – наявність круглих мікроцитів.

Шизоцитоз – наявність дуже дрібних частинок еритроцитів (2-3 мкм).

Планоцити – еритроцити зі зменшеною товщиною.

Анулоцити – еритроцити, що схожі на кільце (зі значним просвітленням в центрі).

Овалоцити – еритроцити, овальної форми, без просвітлення в центрі.

Стоматоцити – еритроцити з лінійним просвітленням в центрі у вигляді рота.

Ксероцити – еритроцити зі зменшеним об'ємом клітини.

Акантоцити – еритроцити з шипами на поверхні.

Колірний показник (КП) – величина, що відображує вміст гемоглобіну в еритроциті.

Класифікація анемій за колірним показником:

I. Анемія гіпохромна (колірний показник $<0,8$). До цього типу анемій відносяться залізодефіцитна анемія, залізоперерозподільна анемія, залізонасичена анемія, таласемія.

II. Анемія нормохромна (колірний показник $0,85-1,05$). До цього типу анемій відносяться гіпопластична анемія, більшість гемолітичних анемій, гостра постгеморагічна анемія та метапластичні анемії.

III. Анемія гіперхромна (колірний показник $>1,05$). До цього типу анемій відносяться В12-дефіцитна та фолієводефіцитна анемії.

Класифікація анемій за здатністю кісткового мозку до компенсації:

I. Анемія регенераторна (кількість ретикулоцитів $0,5-5\%$). До цього типу анемій відноситься залізодефіцитна анемія.

II. Анемія гіперрегенераторна (кількість ретикулоцитів $>5\%$). До цього типу анемій відносяться гостра постгеморагічна анемія, гемолітичні анемії, залізонасичена анемія.

III. Анемія гіпорегенераторна (кількість ретикулоцитів $<0,5\%$). До цього типу анемій відносяться В12-дефіцитна анемія, фолієводефіцитна анемія, гіпопластична анемія.

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

Залізодефіцитна анемія – це анемія, яка характеризується дефіцитом заліза в сироватці крові, кістковому мозку та депо (селезінка, печінка).

Латентний дефіцит заліза – це стан, який характеризується зниженням кількості заліза в депо та зниженням транспортного заліза (феритина) при ще нормальних показниках гемоглобіну та еритроцитів.

Залізодефіцитною анемією та латентним дефіцитом заліза страждає 20% населення планети.

Етіологія залізодефіцитної анемії.

I. Хронічні крововтрати:

- маткові крововтрати (дисфункціональні маткові кровотечі, міома матки, ендометріоз, злоякісні пухлини матки, наявність внутріматкових контрацептивів та ін.)
- крововтрати з травного тракту (виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, рак шлунка, рак тонкого або товстого кишечника, дивертикули, поліпи, варикозне розширення вен стравоходу, геморой та ін.)
- крововтрати в закриті порожнини (ендометріоз, синдром Гудспасчера)
- кровохаркання (туберкульоз, рак легень)
- гематурія (гломерулонефрит, сечокам'яна хвороба, туберкульоз, рак сечового пузира та ін.)
- носові кровотечі (артеріальна гіпертензія)

- геморагічний діатез (крововтрати можуть бути з будь-якого джерела)

- інвазія анкілостомами

II. Підвищена потреба у залізі

- вагітність, пологи та лактація
- період статевого визрівання та зростання
- інтенсивні заняття спортом
- на фоні лікування вітаміном B12

III. Недостатній вихідний рівень заліза

- у новонароджених та дітей молодшого віку, матері яких хворіли на анемію

IV. Недостатнє надходження заліза з їжею

- суворе вегетаріанство
- низький рівень життя
- анорексія

V. Порушення всмоктування заліза

- Хронічні ентерити з синдромом мальабсорбції
- Резекція тонкого кишечника
- Резекція шлунку за методом Більрот II

VI. Порушення транспорту заліза

- Спадкова гіпотрансферінемія
- Гіпопротеїнемія незалежно від генезу (нефротичний синдром, синдром мальабсорбції, цироз печінки, хронічний гепатит та ін.)
- Поява антитіл до трансферину та його рецепторів

Патогенез залізодефіцитної анемії.

Під впливом етіологічних факторів розвивається дефіцит заліза, який проявляється у зменшенні запасів заліза у червоному кістковому мозку, селезінці та печінці. З часом, знижаються концентрація заліза у сироватці крові та синтез гемоглобіну, виникають трофічні порушення епітеліальних тканин. Наслідком цих змін є поява клінічних проявів залізодефіцитної анемії.

Лабораторні дані при залізодефіцитній анемії.

Клінічний аналіз крові:

1. Зниження гемоглобіну (<130 г/л у чоловіків, <120 г/л у жінок)

Важкість анемії визначають переважно за рівнем гемоглобіну:

- Легка – вміст гемоглобіну 90-120 г/л;
- Середня – вміст гемоглобіну 70-90 г/л;
- Тяжка – вміст гемоглобіну нижче 70 г/л.

2. Зниження кількості еритроцитів (<4×10¹²/л у чоловіків, <3,5×10¹²/л у жінок)

3. Зменшення колірного показника (<0,8)

4. Морфологічні зміни еритроцитів (перевага мікроцитів, анізоцитоз, пойкилоцитоз)

5. Нормальний вміст ретикулоцитів, при значній кровотечі може бути підвищеним

6. Тенденція до лейкопенії, при значній крововтраті можливий тромбоцитоз

7. При значній анемії можливо помірне підвищення ШОЄ (до 25 мм/ч)

Біохімічний аналіз крові:

1. Зниження концентрації сироваткового заліза (<13 мкмоль/л у чоловіків, <11,5 мкмоль/л у жінок)

2. Зниження концентрації феритина у сироватці крові (<12 мкг/л)

3. Загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові підвищена (>70 мкмоль/л)

4. Насиченість феритина залізом знижена (<25%)

Інструментальні діагностичні методи при залізодефіцитній анемії застосовуються переважно для виявлення джерела хронічної крововтрати (ФГДС, колоноскопія, ректороманоскопія, рентгенологічне дослідження, УЗД печінки, селезінки, органів малого тазу та ін.). З метою виявлення факту наявності кровотечі проводяться також гінекологічне обстеження, дослідження сечі, дослідження калу на приховану кров (реакція Грегерсена), визначення прихованої крововтрати за допомогою мічених ^{51}Cr еритроцитів.

Ускладнення залізодефіцитної анемії

Ускладненням залізодефіцитної анемії є гіпоксія органів та тканин, яка значно посилюється за наявності у пацієнта серцево-судинних захворювань. В першу чергу від гіпоксії страждають головний мозок та серце.

V12-ДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ.

V12-дефіцитна анемія – це анемія, що зумовлена порушенням синтезу ДНК в еритрокаріюцитах внаслідок дефіциту вітаміну V12 та характеризується мегалобластним типом кровотворення.

Анемія Адисона-Бірмера (перніціозна анемія) вважається класичним варіантом V12-дефіцитної анемії та пов'язана з продукцією антитіл до парієтальних клітин шлунку. Розвиток даного захворювання характерний переважно для осіб віком 60-70 років. Розповсюдженість серед населення в цілому - 0,1%.

Етіологія V12-дефіцитної анемії.

I. Порушення секреції шлунком «внутрішнього фактору» гастромукопротеїну (антитіла до парієтальних клітин та гастромукопротеїну, гастректомія, рак шлунка та ін.).

II. Порушення всмоктування вітаміну V12 в кишечнику (синдром мальабсорбції, резекція кишечника, пухлини та гранулематозні захворювання кишечника, селективна мальабсорбція кобаламіну – синдром Імерслунда та ін.).

III. Конкурентні витрати вітаміну V12.(інвазія гельмінтом – лентець широкий, бактеріальна інфекція при синдромі «сліпої петлі» та ін.).

IV. Підвищені витрати вітаміну B12.(багатоплідна вагітність, гемолітичні анемії, мієломна хвороба та ін.).

V. Порушення надходження вітаміну B12 з їжею (суворе вегетаріанство).

VI. Зниження запасів вітаміну B12 (цироз печінки).

VII. Порушення транспорту вітаміну B12 (відсутність транскобаламіну II або поява антитіл до нього).

Патогенез B12-дефіцитної анемії.

Вітамін B12 виконує свою біологічну роль у вигляді двох коферментів – метилкобаламіну та дезоксіденозилкобаламіну.

Дефіцит метилкобаламіну призводить до порушення синтезу ДНК та визрівання клітин, що швидко ростуть: клітини кісткового мозку, епітелію ШКТ. Найбільш виразні ці зміни з боку червоного кровотворного паростку. В кістковому мозку збільшується кількість мегалобластів. Мегалобластний еритропоез характеризується затримкою визрівання ядер еритрокаріоцитів у порівнянні з гемоглобінізацією цитоплазми, підвищеним розпадом мегалобластів в кістковому мозку, зниженням тривалості життя еритроцитів. Дефіцит дезоксіденозилкобаламіну призводить до порушення обміну жирних кислот та накопичення токсичних для нервової системи метилмалонової та пропіонової кислот, що веде до ураження задніх та бокових стовбурів спинного мозку і до зниження синтезу мієліну.

Лабораторні дані при B12-дефіцитній анемії.

Клінічний аналіз крові:

1. Колірний показник $>1,1$.
2. Збільшення діаметру еритроцитів (макроцитоз).
3. Анізоцитоз.
4. Збереження залишків ядра еритроцитів (тільця Жоллі, кільця Кебота).
5. Ретикулоцитопенія.
6. Лейкопенія, гіперсегментація нейтрофілів.
7. Тромбоцитопенія.

Мієлограма (ключове дослідження для діагнозу):

1. Гіперплазія червоного кровотворного паростку.
2. Поява мегалобластів у кістковому мозку.
3. Гіперсегментація нейтрофілів.

Біохімічний аналіз крові:

1. Можлива некон'югована гіпербілірубінемія.
2. Можливе підвищення в крові ферментів ЛДГ1 та ЛДГ2 (лактатдегідрогенази).

Імунологічний аналіз крові: виявлення антитіл до парієнтальних клітин шлунка, до гастромукопротеїну або комплексу «вітамін B12+гастромукопротеїн».

Аналіз сечі та калу: при розвитку гемолізу – в сечі з'являється уробілін, в калі збільшується стеркобілін.

Тест Шилінга: позитивний. При проведенні тесту хворий приймає всередину вітамін В12, який мічений ^{60}Co . Через годину вводиться вітамін В12 в/м для насичення печінкового депо. Позитивний тест – зниження екскреції радіоактивного вітаміну з сечею – вказує на порушення всмоктування вітаміну В12 в кишечнику.

Інструментальні дослідження при В12-дефіцитній анемії.

Езофагогастродуоденоскопія: дифузний атрофічний гастрит, дуоденіт, рідше – атрофічний езофагіт. Дослідження шлункової секреції: різке зменшення кількості шлункового соку, зниження соляної кислоти та пепсину. УЗД печінки та селезінки: незначне збільшення розмірів селезінки, іноді – печінки. Рентгеноскопія шлунку: порушення евакуаторної функції, сплюснення та згладженість складок слизової оболонки шлунка.

Ускладнення В12-дефіцитної анемії.

Ускладненнями В12-дефіцитної анемії є гіпоксія органів та тканин (в першу чергу страждають головний мозок та серце), синдром мальабсорбції внаслідок атрофії слизової оболонки шлунка та кишечника, грубі неврологічні порушення (наприклад, нижній спастичний парепарез) внаслідок фунікулярного мієлозу.

ФОЛІЄВОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

Фолієводефіцитна анемія – це анемія, що зумовлена порушенням синтезу ДНК в еритрокаріocyтах внаслідок дефіциту фолієвої кислоти та характеризується мегалобластним типом кровотворення.

Етіологія фолієводефіцитної анемії.

I. Недостатнє надходження фолатів з їжею: незбалансована дієта (у алкоголікx, підлітків, іноді у дітей).

II. Підвищена потреба у фолатах (вагітність, дитячий вік, наявність злоякісних новоутворень, підвищений гемопоез при гемолітичних анеміях, хронічний ексфоліативний дерматит, гемодіаліз)

III. Порушення всмоктування в кишечнику (синдром мальабсорбції різного генезу, велика резекція тонкого кишечника, синдром «сліпої петлі», пухлини кишечника, хронічний алкоголізм, прийом деяких ліків: циклосерин, дифенін, фенобарбітал, метформін та ін.).

IV. Порушення метаболізму (ферментні дефекти, алкоголь, прийом деяких ліків: метотрексат, триамтерен, триметоприм, 5-фторурацил, гідрокисечовина та ін.).

V. Підвищені втрати фолатів (цироз печінки, гемодіаліз, серцева недостатність).

Патогенез фолієводефіцитної анемії.

Під впливом етіологічних факторів зменшується утворення активної форми фолієвої кислоти 5,10-метилентетрагідрофолієвої кислоти, необхідної для синтезу ДНК у кровотворних клітинах.

Лабораторні дані при фолієводефіцитній анемії.

Загальний аналіз крові: характерні ті ж ознаки, що й для В12-дефіцитної анемії.

Біохімічний аналіз крові: зниження концентрації фолієвої кислоти в сироватці крові та еритроцитах, можливе збільшення некон'югованого білірубіну.

Мієлограма: характерні ті ж ознаки, що й для В12-дефіцитної анемії. За допомогою окраски алізариновим червоним можливо диференціювати мегалобласти при В12-дефіцитній та фолієводефіцитній анемії.

Проба з гистидином: позитивна. При проведенні цієї проби хворий приймає всередину 15 г гистидину. Через 8 годин визначається екскреція з сечею формінглутамінової кислоти. При позитивній пробі екскреція формінглутамінової кислоти підвищується (>18 мг).

Інструментальні дослідження малоінформативні, УЗД може виявити спленомегалію.

Ускладнення фолієводефіцитної анемії.

Ускладненням фолієводефіцитної анемії (як і будь-якої анемії) є гіпоксія органів та тканин (в першу чергу страждають головний мозок та серце).

ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ

Гемолітичні анемії – це група спадкових або набутих захворювань, що характеризуються синдромом гемолізу – підвищеним руйнуванням еритроцитів.

Етіологія гемолітичних анемій.

I. Спадкові фактори:

- Порушення структури мембрани еритроцитів.
- Порушення активності ферментів еритроцитів.
- Порушення структури та синтезу гемоглобіну.

II. Набуті фактори:

1. Аутоімунні механізми (аутоімунна гемолітична анемія).
2. Соматичні мутації стовбурової клітини (пароксизмальна нічна гемоглобінурія).
3. Вплив лікарських засобів.
4. Травматичне ушкодження еритроцитів у серцево-судинній системі.
5. Вплив гемолітичних отрут, хімічних речовин, бактеріальних токсинів.

Патогенез гемолітичних анемій.

Під впливом етіологічних факторів ушкоджуються мембрани еритроцитів, що призводить до гемолізу. Механізми ушкодження залежать від конкретного етіологічного фактору (зниження осмотичної стійкості еритроцитів - при спадковому мікросфероцитозі, продукція антиеритроцитарних антитіл - при аутоімунній гемолітичній анемії та ін.).

Надмірне утворення в плазмі крові білірубіну з гемоглобіну призводить до появи сечі темного кольору, калу темного кольору та формування холелітіазу. З іншого боку анемія внаслідок гемолізу веде до гіпоксії органів та тканин, а також до компенсаторної гіперплазії червоного

паростку кісткового мозку та збільшення ретикулоцитів в периферичній крові.

Спадкові гемолітичні анемії.

Мікросфероцитарна гемолітична анемія (Мінковського-Шофара) – спадкове захворювання, що зумовлене дефектом білків мембрани еритроцитів, які набувають сферичну форму з подальшим їх руйнуванням макрофагами селезінки. Анемія має аутосомно-домінантний тип спадкування. Для захворювання характерний внутріклітинний гемоліз. Окрім загальних ознак гемолітичної анемії, для мікросфероцитарної анемії властиві специфічні ознаки: аномалії розвитку («баштовий череп», «готичне піднебіння», синдактилія та ін.), виявлення мікросфероцитів (еритроцитів зменшеного діаметру кулеподібної форми без просвітлення в центрі), зниження осмотичної стійкості еритроцитів. Для тяжкого перебігу цього захворювання характерні гемолітичні кризи.

Серповидно-клітинна анемія – захворювання, що пов'язане зі спадковим порушенням синтезу гемоглобіну (появою гемоглобіну S зі зниженою розчинністю – HbS) та характеризується серповидною формою еритроцитів та їх гемолізом внаслідок накопичення кристалів HbS. Анемія має аутосомно-домінантний тип спадкування. Характерний внутріклітинний гемоліз. Гетерозиготна форма серповидно-клітинної гемоглобінопатії має доброякісний перебіг. Клінічні прояви гомозиготної серповидно-клітинної анемії складаються з двох основних синдромів: гемолітичної нормохромної анемії та тромбозів різноманітних судин. У зв'язку з підвищеним тромбоутворенням при серповидно-клітинній анемії зустрічаються тромбоз гілок легеневих артерій, мозковий інсульт, тромбоз судин нирок та тромбози іншої локалізації. Внаслідок накопичення великої кількості крові в селезінці характерний так званий секвестраційний криз – збільшення селезінки, біль у лівому підребер'ї, значне зниження артеріального тиску, холодний піт, тахікардія. Специфічною лабораторною ознакою є виявлення в периферичній крові серповидних еритроцитів (дрепаноцитів). При цьому виді анемії можливі не лише гемолітичні кризи, але й апластичні кризи (поряд з важкою анемією розвивається лейкопенія та тромбоцитопенія).

Таласемії – гетерогенна група гемоглобінопатій зі спадковим порушенням синтезу одного з ланцюгів глобіну. Найбільш розповсюджена β-таласемія. Анемія має аутосомно-домінантний тип спадкування. Хворіють переважно жителі Середземномор'я, Закавказзя, Південної Азії, Центральної Африки та афроамериканці. Для захворювання характерний внутріклітинний гемоліз. Гетерозиготна форма β-таласемії має доброякісний перебіг. Для хворих на гомозиготну форму β-таласемії характерний тяжкий перебіг захворювання: діти відстають у фізичному розвитку, спостерігаються деформації черепа (внаслідок гіпоксії), збільшується живіт за рахунок збільшення печінки та селезінки, розвиваються міокардіодистрофія та серцева недостатність. У більшості хворих тривалість життя не перебільшує 20-30 років. Специфічним лабораторним критерієм таласемії є збільшення

функціонально неактивних фракцій гемоглобіну - HbA2 та HbF (фракції визначаються при електрофорезі гемоглобіну).

Набуті гемолітичні анемії.

Аутоімунні гемолітичні анемії – це анемії, що зумовлені утворенням антитіл до власних антигенів еритроцитів, що веде до їх руйнування. Сприяють виникненню аутоімунних реакцій гемобластози, системні захворювання сполучної тканини, злоякісні новоутворення, інфекційні захворювання, лікарські препарати. Виділяють аутоімунні гемолітичні анемії з неповними тепловими аглютинінами, з повними тепловими аглютинінами, Для клінічної картини, окрім загальних симптомів гемолітичної анемії, характерні гепатоспленомегалія та підвищення температури тіла. При аутоімунній гемолітичній анемії з холодowymi аглютинінами характерний зв'язок загострення хвороби з переохолодженням. Періодично виникають гемолітичні кризи. Специфічним лабораторним критерієм є позитивна проба Кумбса. Ця проба існує в двох модифікаціях. Пряма проба Кумбса виявляє антиеритроцитарні антитіла, які фіксовані на поверхні еритроцитів хворого на гемолітичну анемію. При аутоімунній гемолітичній анемії після додавання до еритроцитів пацієнта антиглобулінової сироватки (від імунізованого кролика) відбувається аглютинація еритроцитів. Непряма проба Кумбса виявляє антиеритроцитарні антитіла, які не фіксовані на поверхні еритроцитів (ця модифікація проби корисна при нетяжкому перебігу захворювання або під час гемолітичного кризу). При аутоімунній гемолітичній анемії після додавання до еритроцитів (від здорового донора) сироватки крові пацієнта відбувається аглютинація.

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (хвороба МаркіафавиМікелі) – набута гемолітична анемія, що пов'язана за дефектом мембрани еритроцитів, який зумовлює їх підвищену чутливість до комплементу сироватки. Окрім загальних ознак гемолітичної анемії для пароксизмальної нічної гемоглобінурії характерні збільшення печінки, схильність до венозних та артеріальних тромбозів і, врешті, специфічний клінічний прояв захворювання – поява сечі чорного кольору вночі та вранці. Серед лабораторних тестів характерно виявлення гемосидерину в сечі, позитивна кислотна проба Хема (гемоліз еритроцитів пацієнта в підкисленій HCl сироватці донора), позитивна сахарозна проба Гартмана (гемоліз еритроцитів пацієнта в сироватці донора, до якої додано розчин сахарози).

Ускладнення гемолітичних анемій.

Ускладненням гемолітичних анемій є гіпоксія органів та тканин (в першу чергу страждають головний мозок та серце). Крім того, для багатьох гемолітичних анемій характерні гемолітичні кризи.

Гемолітичний криз – це синдром, що характеризується різким загостренням клінічних та лабораторних ознак гемолізу еритроцитів.

ГІПОПЛАСТИЧНА АНЕМІЯ

Гіпопластична (апластична) анемія – захворювання кровотворної системи, що характеризується депресією кровотворення (редукцією

еритроїдного, мієлоїдного, мегакаріоцитарного паростів кісткового мозку), розвитком панцитопенії та жировим переродженням кісткового мозку.

Етіологія гіпопластичної анемії.

I. Хімічні фактори (бензол, миш'як, бензин, важкі метали, інсектициди, пестициди та ін)

II. Фізичні фактори (іонізуюче опромінення та рентгенівське опромінення)

III. Лікарські засоби (антибіотики, сульфаніламід, нестероїдні протизапальні засоби, препарати золота, цитостатики, проти судомні засоби, анти аритмічні засоби, пероральні цукрознижуючі засоби, гіпотензивні засоби, антитиреоїдні засоби).

IV. Інфекційні агенти (віруси, мікобактерії туберкульозу, гриби).

V. Імунні захворювання (відторгнення трансплантату, еозинофільний фасцит, тимоматоз та карцинома тимусу).

Патогенез гіпопластичної анемії.

Під впливом етіологічних факторів відбувається ураження полипотентних стовбурових клітин та їх мікрооточення (механізми ураження – порушення метаболізму та продукція антитіл). Шкідливій дії етіологічних факторів сприяють уроджені клітинні дефекти. Порушується проліферація кровотворних клітин та знижується тривалість життя клітин (в першу чергу еритроцитів). Анемія призводить до гіпоксії органів та тканин. Порушення використання заліза для еритропоезу призводить до вторинного гемосидерозу. Лейкопенія призводить до частішання інфекційно-запальних процесів. Тромбоцитопенія призводить до появи геморагічного синдрому.

Лабораторні дані при гіпопластичній анемії.

Загальний аналіз крові:

1. Значне зниження гемоглобіну та еритроцитів.
2. Анемія нормохромна, нормоцитарна (при виразному геморагічному синдромі – анемія гіпсхромна).
3. Лейкопенія.
4. Тромбоцитопенія.
5. Підвищення ШОЕ.
6. Різке зниження кількості ретикулоцитів.

Загальний аналіз сечі:

1. Уробілін при синдромі гемолізу.
2. Гематурія при геморагічному синдромі.

Біохімічний аналіз:

1. Вміст сирового заліза підвищений.
2. Вміст некон'югованого білірубіну підвищений при синдромі гемолізу.

Імунологічний аналіз крові: зниження В-лимфоцитів, Т-лимфоцитів.

Коагулограма: гіпокоагуляція, що зумовлена тромбоцитопенією.

Мієлограма:

1. Зменшення клітин еритроїдного, мієлоїдного та мегакаріоцитарного ростків.

2. Кількість ретикулоцитів різко зменшена.

3. Кількість сидеробластів та сидероцитів збільшена.

Дослідження трепанобіоптату гребня подвздошної кості:

1. «Спустошення» кісткового мозку (цитоз у біоптаті <25%).

2. Заміщення кровотворного мозку жировою тканиною.

3. Ділянки крововиливу.

Інструментальні дослідження при гіпопластичній анемії.

- УЗД органів черевної порожнини: невелике збільшення печінки.

- Офтальмоскопія: можливі крововиливи на сітчатці.

- ЕКГ: дифузні зміни міокарду (зниження амплітуди зубця Т, його згладженість в грудних відведеннях).

Ускладнення гіпопластичної анемії.

Ускладненням гіпопластичної анемії є гіпоксія органів та тканин (в першу чергу страждають головний мозок та серце). Можливі тяжкі кровотечі - носові, шлунково-кишкові, ниркові, легеневі, маткові кровотечі, внутріщеребральні крововиливи. Часто виникають виразково-некротичні ураження слизової оболонки рота та інші інфекційні ускладнення.

ПОСТГЕМОРАГІЧНА АНЕМІЯ.

Хронічна постгеморагічна анемія – це анемія, що розвивається внаслідок тривалих та частих кровотеч, які призводять до дефіциту заліза, таким чином це – залізодефіцитна анемія.

Гостра постгеморагічна анемія – це анемія, що виникла в наслідок швидкої та масивної кровотечі.

Етіологія гострої постгеморагічної анемії.

- Травми та поранення, що супроводжуються ушкодженням кровоносних судин.

- Кровотечі з внутрішніх органів (шлунково-кишкові, ниркові, легеневі, з сечового міхура).

- Маткові кровотечі.

- Геморагічні діатези.

- Розриви аневризматично змінених судин.

Патогенез гострої постгеморагічної анемії.

При гострій крововтраті зменшення об'єму циркулюючої крові веде до гемодинамічних порушень та ішемії тканин, а зменшення кількості еритроцитів призводить до анемії та загальної гіпоксії.

Лабораторні дані при гострій постгеморагічній анемії.

1. Перший період крововтрати (1-2 доба після кровотечі):

- Рівень гемоглобіну та еритроцитів не змінюється – компенсується надходженням до циркуляції депонованої крові;

- В перші години можливі лейкоцитоз зі зсувом вліво та тромбоцитоз.

2. Другий період крововтрати (2-3 доба після кровотечі):

- Рівень гемоглобін та еритроцитів знижується, колірний показник не змінюється – результат надходження до кровотоку тканинної рідини (аутогемодилуція).

3. Третій період крововтрати (4-5 доба після кровотечі):

- Збільшення кількості ретикулоцитів;
- Можливі лейкоцитоз та тромбоцитоз.

Ускладнення гострої постгеморагічної анемії.

Ускладненням гострої постгеморагічної анемії є гіпоксія органів та тканин (в першу чергу страждають головний мозок, серце, нирки). На початковому етапі гострої постгеморагічної анемії гіпоксія пов'язана насамперед з гіповолемією.

Контрольні питання

1. Дати визначення анемії.
2. Навести патогенетичну класифікацію анемій.
3. Класифікація анемій. Гематологічна характеристика основних анемічних синдромів.
4. Навести морфологічну класифікацію анемій.
5. Навести класифікацію анемій за кольоровим показником.
6. Дати визначення залізодефіцитної анемії. Навести діагностичні критерії залізодефіцитної анемії та латентного дефіциту заліза.
7. Дати визначення В12-дефіцитної анемії. Навести діагностичні критерії В12-дефіцитної анемії.
8. Дати визначення фолієводефіцитної анемії та гемолітичної анемії.
9. Основні етіологічні фактори та патогенетичні механізми розвитку анемій.
10. Діагностичне значення визначення гематокриту, клінічного аналізу крові та мієлограми.

Завдання для аудиторної роботи

1. Анемії. Напишіть класифікацію анемій.
2. Анемії. Напишіть гематологічну характеристику основних анемічних синдромів.
3. Розшифруйте терміни:
Анізоцитоз – _____
Пойкілоцитоз – _____
Мікроцитоз – _____
Мікросфероцитоз – _____
Шизоцитоз – _____
Планоцити – _____
Анулоцити – _____

Овалоцити – _____
Стоматоцити – _____
Ксероцити – _____
Акантоцити – _____
Колірний показник (КП) – _____

4. Діагностичне значення результатів визначення ферриту, заліза, вітаміну В12, фолієвої кислоти

5. Десфераловий тест, методика проведення та клінічна оцінка результатів

6. Тест Кумбса, методика проведення та клінічна оцінка результатів; тест Хема, методика проведення та клінічна оцінка результатів

7. Перелік додаткових інструментальних досліджень, які застосовуються для визначення джерела крововтрати та здійснення диференційної діагностики

8. Ускладнення при анеміях

Тема 5. Лейкоцити, функції лейкоцитів. Гранулоцитопоез. Морфологія клітин гранулоцитарного ряду. Лейкоцитарна формула в нормі та патології. Абсолютна і відносна кількість лейкоцитів. Кількісні зміни лейкоцитів: лейкоцитоз і лейкопенія.

Лейкоцити та захисні функції крові

Кров є складовою внутрішнього середовища організму і бере участь у захисних функціях організму. Серед захисних функцій крові виділяють:

- неспецифічні, або вроджені, які здійснюють захист внутрішнього середовища організму від патогенних впливів (вроджений імунітет);

- специфічні, або набуті, які формуються в процесі життя індивіда завдяки контакту зі сторонніми для організму антигенами, що дає можливість розпізнавати "своє - чуже" і зберігати лише свої структури (набутий імунітет).

Лейкоцити – це білі ядерні клітини, що мають різну форму і величину, їх діаметр коливається від 5 до 30 мкм. Утворюються лейкоцити в кістковому

мозку, а дозрівають у тимусі, лімфатичних вузлах та селезінці. Тривалість їхнього життя коливається від кількох годин до десятків років і навіть довічно в організмі людини. Функції лейкоцитів – захист організму від мікроорганізмів та їх токсинів, чужорідних тіл, продуктів розпаду тканин та формування реакцій клітинного і гуморального імунітету.

Кількість лейкоцитів $3,8-9,0 \cdot 10^9/\text{л}$. До складу лейкоцитів входять гранулоцити (зернисті) й агранулоцити (незернисті). До гранулоцитів належать **нейтрофіли, базофіли та еозинофіли**. До агранулоцитів відносяться **моноцити та лімфоцити**. Гранулоцити, що містять цитоплазматичну зернистість, свою назву отримали від здатності фарбуватись різними барвниками: базофіли – основними, еозинофіли – кислими, нейтрофіли – тими й іншими.

Нейтрофіли – 50-70 % від загальної кількості лейкоцитів. Утворюються у кістковому мозку з плюрипотентної стовбурової клітини, виходять у периферичну кров, де знаходяться 6-8 годин. Кров'яні нейтрофіли умовно діляться на 2 групи: а) вільноциркулюючі і б) примикаючі до ендотеліальних клітин невеликих судин. Обидві групи перебувають у постійному обміні і рівновазі. Прикріплений до ендотелію нейтрофіл за допомогою власного скоротливого апарату виходить із судини, стає деполяризованим. Головний кінець клітини (ламелоподія) наближується до джерела ушкодження (хемоатрактанта) і викидає вміст гранул, заповнених антибактеріальними речовинами.

За формою ядра нейтрофіли діляться на: *палично- ядерні* – незрілі клітини в кількості 3-5 % – і *сегментоядерні* – зрілі, ядро яких складається із 3-5 сегментів, з'єднаних перемичками. У нейтрофілах жінок один із сегментів ядра утворює виріст у вигляді барабанної палички – тільки Барра, або статевий хроматин.

У гранулах нейтрофілів містяться різні білки, що ушкоджують компоненти матриксу бактерії і наділені антибактеріальною активністю. Гранули також містять ферменти: колагеназу, еластазу, лужну фосфатазу, протейназу, арилсульфатазу, мієлопероксидазу, яка каталізує утворення хлорноватистої кислоти, що підсилює бактерицидну дію нейтрофілів. У гранулах також знаходяться: лактоферин, катепсини, лізоцим, катіонні білки тощо.

У мембрану нейтрофілів вбудовані рецептори до молекул цитокінів, опсонінів, медіаторів запалення, колонієстимулюючих чинників, взаємодія з якими призводить до підвищення функції захисних клітин.

Головною функцією нейтрофілів є: 1) фагоцитоз тканинного розпаду і 2) знищення мікроорганізмів.

Ці два процеси проходять у присутності метаболітів арахідонової кислоти і респіраторного вибуху – різкого підвищення засвоєння кисню, утворення супер- оксиду O_2^- і гідроксильного радикалу $\text{OH}^\bullet$ та H_2O_2 . Після вибуху нейтрофіли гинуть і залишають після себе гній.

Базофіли – 0,4 %, у крові знаходяться 1-2 доби. За необхідності мігрують у тканини, проте амебоподібний рух у них розвинутий недостатньо. У гранулах базофілів містяться медіатори і різні ферменти: гістамін, медіатори запалення, гепарин, фактор хемотаксису еозинофілів. При активації синтезують медіатори ліпідної природи, що окислюють арахідонову кислоту до лейкотрієнів.

Головною структурно-функціональною особливістю базофілів є продукція *гістаміну*, що бере участь в алергічних реакціях, та наявність рецепторів до фрагментів IgE, які синтезують плазматичні клітини при надходженні алергену в організм. Гістамін містять також тканинні базофіли (*опасисті клітини*), залучення яких відбувається в сполучній тканині різних органів, за умови будь-яких імунних реакцій. Базофіли першими вступають у дію при проникненні патогенних чинників у кров. Вивільнюють активатор *плазміногену*, що бере участь в регуляції кількості фібрину при утворенні тромбу.

Еозинофіли – 1-5 % в циркулюючій крові, в якій перебувають 3-8 годин. Тривалість їхнього життя – 8-14 діб. Мають добові коливання (ранкові підвищення) і низьку активність до фагоцитозу та хемотаксису. Беруть участь у протиалергійних, анти- паразитарних і запальних реакціях на пізній стадії, розщеплюючи речовини, що виділяються на ранній стадії процесу.

Ферменти, що містяться в гранулах, – це гістаміназа, яка гідролізує гістамін; арилсульфатаза В, що розщеплює лейкотрієни; фосфоліпаза D, яка гідролізує тромбоцитарний фактор. Еозинофіли беруть участь у захисті від гельмінтів і найпростіших за допомогою IgG, IgM, IgE та компонентів комплементу C15, C3a, C4, C5 інтерлейкінів. Активація еозинофілів здійснюється інтерлейкінами, фактором активації тромбоцитів, фактором некрозу пухлин (ФНП).

Моноцити – 2-9 % від усіх циркулюючих лейкоцитів крові, в якій вони перебувають 2-4 доби. Вони належать до агранулоцитів – не містять зернистості в цитоплазмі. Із крові моноцити проникають у тканини і перетворюються в макрофаги – нерухливі клітини, які живуть довго й відіграють важливу роль у презентації антигенів лімфоцитам при імунних реакціях організму. Моноцити активують речовини, що утворюються в місцях запалення і руйнування тканин.

Головна функція моноцитів і утворених із них макрофагів – фагоцитоз, в якому беруть участь лізосомальні ферменти, внутрішньоклітинно синтезовані H_2O_2 , OH^- , O_2^- .

Лейкопенії. Лейкоцитози

Лейкопенія – зменшення кількості лейкоцитів, що призводить до зниження захисних функцій крові. Зустрічаються при променевій хворобі і гострих лейкозах.

Лейкоцитоз – це збільшення кількості лейкоцитів в крові ($> 9 \cdot 10^9/л$).

Лейкоцитози діляться на фізіологічні та захисні. *Фізіологічний лейкоцитоз* (функціональний) – це підвищення кількості лейкоцитів в крові при таких функціональних станах організму, як фізична робота – *міогенний лейкоцитоз*; після вживання їжі – *харчовий лейкоцитоз*; емоційному напруженні та вагітності. При зазначених станах виникає пристосувальна реакція на подразник, що характеризується збільшенням кількості лейкоцитів завдяки зростанню пулу нейтрофілів у циркулюючій крові – це *нейтрофільний перерозподілений лейкоцитоз*.

Пристосувально-захисний лейкоцитоз є наслідком стимуляції *лейкопоезу*. Захист розпочинається через кілька хвилин після пошкодження клітин організму чи їх запалення активацією там уже присутніх тканинних макрофагів, які формують першу "лінію оборони". Під впливом продуктів запалення макрофаги збільшуються в об'ємі, стають мобільними і починають знищувати бактерії. В слід за фагоцитами (протягом першої години) в місце запалення проникають нейтрофіли – друга "лінія оборони". За декілька годин ділянка пошкодження наповнюється нейтрофілами, які знищують бактерії і розчиняють чужорідні тіла. Кількість нейтрофілів у крові збільшується в 5-6 разів. Разом з входженням нейтрофілів у вогнище запалення проникають з крові моноцити, що перетворюються в макрофаги. Розпочинається третя "лінія оборони" – фагоцитоз. Четверта "лінія оборони" пов'язана з активацією вироблення гранулоцитів і моноцитів клітинами-попередниками кісткового мозку, які безперервно і у великій кількості включаються в захисну реакцію організму.

Основними стимуляторами збільшення продукції лейкоцитів кістковим мозком є колонієстимулюючі фактори (КСФ), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і фактор некрозу пухлин (ФНП).

КСФ активують утворення гранулоцитів (КСФ-Г), моноцитів (КСФ-М), гранулоцитів і моноцитів (КСФ-ГМ), ІЛ-1 (інтерлейкін-1) – гранулоцитів, ФНП (фактор некрозу пухлин) – гранулоцитів (рис. 9.16).

Зміни в лейкоцитарній формулі при лейкоцитозі часто віддзеркалюють як стадію розвитку патологічного процесу, так і чинники, що його викликали.

Лімфоцити – 25-40 % від усієї кількості лейкоцитів. Це невеликі мононуклеарні клітини, що не мають зернистості, діаметром 7-9 мкм з великим ядром. Вони є носіями імунної інформації в організмі. Утворюються зі стовбурових клітин кісткового мозку і кров'ю заносяться в центральні (тимус) та периферій-

Спрощений контур регуляції утворення гранулоцитів, моноцитів-макрофагів: ІЛ-1 - Інтерлейкін І; ФНП - фактор некрозу пухлин; КСФ - колонієстимулюючі фактори

ні органи (лімфатичні вузли, селезінка, лімфоглоткове кільце, лімфоїдна тканина кишки) імунної системи.

Одна популяція лімфоцитів прямує в загрудинну залозу, де перетворюється у так звані **Т-лімфоцити** (від лат. *thymus*), які забезпечують

клітинний імунітет – відторгнення трансплантатів, імунітет проти пухлин та внутрішньоклітинних паразитів, контактної алергії.

Т-лімфоцити дозрівають у тимусі. Для активації їх потрібні антигенпрезентуючі клітини – макрофаги, які обробляють антигени і представляють їх Т-лімфоцитам разом з рецепторами головного комплексу гістосумісності (ГКГ), які різні у різних людей. Антигени ГКГ дозволяють розпізнавати "своє" від "чужого". У всіх ссавців ГКГ позначають літерами МНС (від англ. *Major Histocompatibility Complex*). Усі антигени гістосумісності, що містяться на клітинах конкретної людини, визначаються серологічним методом і складають її HLA-фенотип (від англ. *Human Leukocyte Antigens*), бо вперше антигени гістосумісності людини були виявлені на лейкоцитах.

Популяція Т-лімфоцитів гетерогенна і ділиться на декілька субпопуляцій:

Т-хелпери (Th) – це лімфоцити, які індукують активацію розмноження та диференціацію клітин інших типів при здійсненні імунної відповіді (рис. 9.17). Описано 2 типи Т-хелперів – **Th-1** і **Th-2**, що відрізняються набором інтерлейкінів (ІЛ), які вони продукують. Th-1 утворюють переважно ІЛ-2, інтерферон-γ, фактори некрозу пухлин (ФНП), що активують цитотоксичні Т-лімфоцити, макрофаги та природні кілери. Th-2 продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, що викликають стимуляцію гуморальної ланки імунітету – утворення антитіл (імуноглобулінів). Без допомоги Т-хелперів кількість антитіл, що утворюють В-лімфоцити, незначна. Отже, Т-хелпери спрямовують імунну відповідь у певному напрямку. Для активації і дозрівання цитотоксичних клітин потрібно 7-10 діб.

Т-кілери, або вбивці (від англ. *kill* – убивати), що здійснюють лізис клітин-мішеней, до яких можна віднести збудників інфекційних хвороб, мікобактерії, гриби і клітини пухлин.

Т-супресори – лімфоцити, що гальмують імунну відповідь. Вони спроможні блокувати функції і цитотоксичну дію Т-клітин і Т-хелперів, тому їх називають регуляторними Т-клітинами, дія яких направлена на підтримання імунологічної толерантності.

Т-клітини пам'яті зберігають інформацію про агентів, що діяли раніше, і таким чином регулюють так звану вторинну імунну відповідь. Вони утворюються після взаємодії з антигеном, заселяють усі лімфоїдні тканини й існують від кількох місяців до кількох років, навіть після виведення антигену з організму.

Друга популяція лімфоцитів утворює **В-лімфоцити** (від лат. *bursa* – сумка Фабриція у птахів, де вперше були виявлені). Вони виходять з червоного мозку незрілими, заносяться кров'ю в лімфоїдні (пейерові) бляшки тонкої кишки, апендикс, бронхи, де проходять остаточне формування. Після контакту їх рецепторів з антигенами і цитокінами в лімфатичних вузлах більшість В-лімфоцитів перетворюється у плазматичні клітини, що продукують антитіла (імуноглобуліни). Існує 5 основних типів

імуноглобулінів – IgM, IgA, IgG, IgD, IgE. Імуноглобін IgG складає майже 75 % антитіл здорової людини (рис. 9.18). IgE представлений

Роль Т-хелперів у регуляції імунної відповіді

невеликою кількістю антитіл, але відіграє особливу роль у процесах алергії. IgM – це перші антитіла, що утворюються В-лімфоцитами при контакті з антигенами, у міру дозрівання продукуються й інші типи імуноглобулінів. IgA знаходяться переважно в секретах травного каналу й дихальних шляхів. Імунна система складається із великої популяції В-лімфоцитів, кожний клон яких має унікальні рецептори, ідентичні антитілам, що будуть утворюватись. Зрілі В-лімфоцити знаходяться в гермінативних центрах лімфатичних вузлів і селезінці.

Існує група клітин, які отримали назву "ні-Т-ні-В- лімфоцити". До них належать так звані О-лімфоцити. На сьогодні О-лімфоцити відносять до природних кілерів, або НК-лімфоцитів. Кількість їх у крові – 10 %. Вони спроможні секретувати білки, що утворюють пори (отвори) в мембрані чужорідних клітин, і тому їх називають перфориноми. Через пори в чужу клітину проникають НК-цитолізینی і знищують її.

Антигени – чужорідні для конкретного організму речовини, які можуть викликати імунну відповідь.

У результаті дії антигену утворюються антитіла, активуються лімфоцити, завдяки чому вони набувають спроможності брати участь в імунній відповіді. Специфічність антигену проявляється в тому, що він вибірково реагує з певними антитілами, які з'являються після введення в організм.

Здатність антигену викликати імунну відповідь обумовлена наявністю на його молекулі численних детермінант специфічності (епітопів), до яких підходять активні центри антитіл. Взаємодія антигену з його антитілом призводить до утворення міцних комплексів "антиген - антитіло", в якому антиген втрачає свої патогенні властивості, нейтралізується або знищується.

Цей процес досягається такими механізмами:

- **1 Реакція аглютинації** - склеювання великої кількості частинок бактерій, еритроцитів відповідним антитілом, внаслідок чого утворюються скупчення - грудочки, що можуть бути помітні неозброєним оком. **2 Реакція преципітації**-осадження комплексу "антиген - антитіло". Утворений комплекс збільшується в розмірі, переходить у нерозчинний стан і випадає в осад.

- **3 Лізис** - розчинення мембран клітин та їх компонентів сильнодіючими антитілами.

- **4 Опсонізація, фагоцитоз** - підвищення продуктами комплементу (СЗБ) фагоцитарної активності нейтрофілів і фагоцитів призводить до інтенсивного поглинання ними комплексу "антиген - антитіло", знищення бактерій.

- **5 Хемотаксис** - підвищення кількісної міграції нейтрофілів і фагоцитів (активується фрагментом C5з) у тканини, розміщені поруч з антигеном.

Утворення антитіл плазматичними клітинами (В-клітинний імунітет) та активованих Т-лімфоцитів

6 Активація базофілів і опасистих клітин (мастоцитів) під впливом фрагментів комплементу C3а, C4а, C5а супроводжується виділенням ними гепарину та гістаміну, що призводять до зміни мікроциркуляції і певної інактивації хвороботворного фактора та розвитку запалення.

Цитокіни – це гормоноподібні молекули, що регулюють імунну відповідь паракринним шляхом. Їх виділяють макрофаги, лімфоцити, ендотеліальні та гліальні клітини, нейрони тощо. Більшість назв цитокінів пов'язана з їхньою функцією. Наприклад, фактор 2 активації В-лімфоцитів, або фактор диференціації В-клітин. Однак є домовленість про зміну назви "цитокіни" на "інтерлейкіни" (ІЛ). Так, фактор диференціації В-клітин змінено на інтерлейкін-4. Рецептори цитокінів діляться на підродини: ІЛ-4 – гомодимерні, ІЛ-1-3, ІЛ-5, ІЛ-6 – гетеродимерні, ІЛ-2 – складаються з гетеродимеру та неспорідненого білка. Іншою надроудиною цитокінів є хемокіни – сполуки, що приваблюють лейкоцити у вогнище запалення чи імунної реакції. Вони також беруть участь у клітинному рості та ангіогенезі.

Контрольні питання

1. Загальні відомості про лейкопоз.
2. Фактори, що впливають на лейкопоз.
3. Порушення лейкопозу: лейкози, лейкопенії, лейкоцитоз, агранулоцитоз.
4. Лейкоцитарна формула. Лейкоцитарна формула в нормі та патології.
5. Типічні зміни лейкоцитарної формули при найбільш поширених захворюваннях внутрішніх органів.
6. Етіологія лейкозів.
7. Класифікація лейкозів.
8. Принципи діагностики гострих і хронічних лейкозів.

Завдання для аудиторної роботи

1. Теорія кровотворення. Схема лейкопозу (замалюйте схему лейкопозу).
2. Фізіологічна регуляція лейкопозу.
3. Структура і функції лейкоцитів.
4. Функції та морфологія гранулоцитів.
 - 4.1 Нейтрофільних гранулоцитів:
 - 4.2 Еозинофілів:

4.3 Базофілів

5. Функції і морфологія агранулоцитів.

5.1 Т-лімфоцитів:

5.2 В-лімфоцитів:

5.3 Моноцитів:

6. Сутність фагоцитозу.

7. Класифікація лейкозів

8. Охарактеризуйте основні принципи діагностики гострих і хронічних лейкозів

Тема 6. Дисліпопротеїнемії. Будова та принцип класифікації білків плазми крові. Загальний білок та його фракційний склад. Роль окремих форм ліпопротеїнів у механізмах розвитку атеросклерозу. Транспортні білки крові та інгібітори протеолізу. Білки гострої фази.

Білки запасуються в організмі в дуже обмежених кількостях. Короткотривалий резерв білка складає всього 45 г (40 г у м'язах, 5 г – у крові та печінці).

При абсолютно безбілковій дієті, яка повністю задовільняє потреби організму в енергії(!) за рахунок інших компонентів, втрата білка в результаті катаболізму при вазі людини 70 кг складає 23,2 г/добу. Поповнення його в такій кількості є мінімально необхідним та носить назву **абсолютний білковий мінімум** чи **коефіцієнт зношування**. Оскільки абсолютно ідеальних за якісним та кількісним амінокислотним складом білків не існує, то для забезпечення білкового балансу (покриття абсолютного білкового мінімуму) людині при змішанній дієті необхідно 30-40 г білка на добу.

Якісний і кількісний амінокислотний склад визначає **біологічну цінність білка** – показник, який вказує кількість білків організму, що може ресинтезуватись при вживанні 100 г певного харчового білка. Він складає 80-100 г для тваринних білків та 60-70 г – для рослинних.

Добова потреба білка – 1 г/кг (у дітей та вагітних – 1,5-2 г /кг).

Для оцінки обміну білків визначається **азотистий баланс** – відношення сумарного азоту, який надійшов в організм та утворився в ньому, до виведеного з організму. Показником нормального білкового обміну є азотиста рівновага та позитивний азотистий баланс. Негативний азотистий баланс – ознака патології.

В плазмі крові міститься декілька десятків різних білків, які відрізняються за фізико-хімічними та функціональними властивостями: ферменти, інгібітори ферментів, транспортні білки, гострофазові реагенти, гормони, антитіла, антитоксини, фактори коагуляції та антикоагулянти тощо. Загальна концентрація білків у плазмі крові людини становить 65-85 г/л.

Основні функції білків плазми:

1. Білки підтримують колоїдно-осмотичний (онкотичний) тиск, а, отже, постійний об'єм крові. Вони зв'язують воду і затримують її, не дозволяючи виходити за межі кров'яного русла.

2. Білки плазми беруть активну участь у згортанні крові. Низка білків крові, у тому числі фібриноген, є основними компонентами системи згортання крові.

3. Білки плазми певною мірою визначають в'язкість крові, яка в 4-5 разів перевищує в'язкість води і відіграє важливу роль у підтриманні гемодинаміки кровоносної системи.

4. Білки плазми, формуючи білкову буферну систему, беруть участь у підтриманні рН крові в межах 7,36-7,43.

5. Транспортна функція білків плазми крові полягає в перенесенні ними низки речовин (холестерин, білірубін тощо), а також лікарських засобів (пеніцилін, саліцилати тощо).

6. Білки плазми крові відіграють важливу роль в процесах імунітету (імуноглобуліни).

7. В результаті утворення комплексів з білками плазми на належному рівні підтримується катіонний склад крові: наприклад, 40-50 % кальцію, залізо, магній та інші елементи сироватки крові зв'язані з білками.

8. Білки крові є резервом амінокислот.

При електрофорезі на папері виділяється п'ять фракцій білків плазми крові: альбуміни (55-65%), α_1 -глобуліни (2-4%), α_2 -глобуліни (6-12%), β -глобуліни (8-12%) та γ -глобуліни (12-22%). Електрофорез в поліакриламідному чи крохмалевому гелі дозволяє виділити 16-17 білкових фракцій, а метод імуноелектрофорезу – 30.

Альбуміни синтезуються в печінці, їх концентрація в плазмі крові становить 40-50 г/л. Цей білок складається з 585 амінокислотних залишків, має 17 дисульфідних зв'язків, його молекулярна маса – 69000 да. Завдяки наявності в складі їх молекул великої кількості дикарбонових амінокислот вони є поліаніонами і тому можуть утримувати катіони Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} . Ця фракція білків характеризується високою електрофоретичною рухливістю та високою розчинністю у воді і сольових розчинах. За рахунок високої гідрофільності альбуміни зв'язують значну кількість води, і об'єм їх молекули за умов гідратації збільшується вдвічі. Гідратаційний шар, який утворюється

навколо молекул сироваткових альбумінів, забезпечує до 70-80 % онкотичного тиску білків плазми крові, що застосовується в клінічній практиці при переливанні розчинів альбуміну хворим із тканинними набряками. В свою чергу, зменшення концентрації альбумінів сироватки, наприклад за умов порушення їх синтезу в гепатоцитах при печінковій недостатності, може спричиняти перехід води із судинного русла до тканин і розвиток онкотичних набряків.

Альбуміни виконують також важливу фізіологічну функцію як транспортери багатьох метаболітів та інших низькомолекулярних сполук. вони переносять вільні жирні кислоти, некон'югований білірубін, триптофан, тироксин, аспірин, дикумарол, сульфаніл-аміди тощо.

Транстиретин (преальбумін) називають ще тироксинзв'язувальним преальбуміном. Це білок гострої фази, має тетрамірну молекулу. Він може приєднувати в одному центрі зв'язування ретинол, а в другому – до двох молекул тироксину та трийодтироніну.

Глобуліни – гетерогенна фракція глікопротеїнів крові, які виконують транспортні та захисні функції.

Транспорт ендогенних метаболітів і вітамінів глобулінами плазми крові

Фракція глобулінів	Білок-транспортер	Транспорт	
		ендогенних метаболітів	вітамінів
α_1	транскортин, транскобал-амін, ретинол- та тироксин-зв'язувальний	тироксин, кортизол, ліпіди	
α_2	церулоплазмін, гаптоглобін, ліпопротеїни	гемоглобін, жири,, холестерин, фосфатиди Ca^{2+} , Cu^{+}	D, K, E
β	трансферин	Fe^{3+}	

В клінічній практиці застосовується визначення співвідношення між концентрацією альбумінів і глобулінів у плазмі крові (так званого "білкового коефіцієнта"), який становить в середньому 1,5 - 2,0.

α_1 -антитрипсин (α_1 -протеїназний інгібітор) – глікопротеїн з молекулярною масою 55 кД, належить до α_1 -глобулінів, його концентрація в плазмі крові становить 2-3 г/л. Основною біологічною властивістю цього

інгібітора є його здатність утворювати комплекси з протеїназами, пригнічуючи при цьому протеолітичну активність таких ферментів, як трипсин, хімотрипсин, плазмін, тромбін та протеаз, які вивільняються при руйнуванні лейкоцитів або чужорідних клітин у вогнищах запалення. В умовах запального процесу вміст α_1 -антитрипсину в крові значно збільшується за рахунок стимуляції його синтезу в гепатоцитах. оскільки за умов норми цей білок інгібує еластазу, яка руйнує еластин альвеол легенів, то при його недостатності може виникнути емфізема легенів, а також гепатит.

α_2 -макроглобулін – глікопротеїн α_2 -глобулінової фракції з молекулярною масою 725 кДа. Універсальний сироватковий інгібітор протеїназ, вміст якого в крові найвищий порівняно з іншими протеїназними інгібіторами-ми, і становить в середньому 2,5 г/л. α_2 -макроглобулін знижує активність згор-тальної, фібринолітичної та калікреїнової системи крові, слугує також транспортером цинку в плазмі крові, а також може руйнувати низько-молекулярні токсичні пептиди бактеріального походження.

Церулоплазмін – глікопротеїн α_2 -глобулінової фракції, який зв'язує в плазмі кро-ві іони міді. Молекула церулоплазміну містить по 8 іонів Cu^+ та Cu^{2+} , його молекулярна маса – біля 150 кДа.

До складу церулоплазміну входить до 3% всього вмісту міді в організмі та більше 90% міді плазми. Церулоплазмін має властивості мідьвмісної фероксидази, окиснюючи залізо з феро- (Fe^{2+}) до фери- (Fe^{3+}) форми. Ця реакція є необхідною для перетворення заліза на форму, яка може зв'язуватися феритином і використовуватися для синтезу залізо-вмісних білків (гемоглобіну, цитохромів).

Зниження вмісту церулоплазміну в плазмі крові (*хвороба Вільсона*) (норма 0,15-0,5 г/л) призводить до виходу іонів міді з судинного русла і його накопичення протео-гліканами сполучної тканини, що проявляється патологічними змінами в печінці, головному мозку (гепатоцеребральна дегенерація), рогівці тощо. Підвищений рівень цього протеїну спостерігається у вагітних і жінок, що вживають оральні контрацептивні препарати.

Гаптоглобін – білок α_2 -глобулінової фракції плазми крові. Він має здатність зв'язувати вільний гемоглобін, утворюючи комплекс, що входить до електрофоретичної фрак-ції β -глобулінів. Нормальна концентрація в плазмі крові – 0,10-0,35 г/л.

В складі гаптоглобін-гемоглобінового комплексу гемоглобін поглинається клітинами ретикулоендотеліальної системи, зокрема в печінці, та підлягає окисненню до жовч-них пігментів. Така функція гаптоглобіну сприяє збереженню в організмі за умов фізіоло-гічного та патологічного розпаду еритроцитів іонів заліза, що входять до складу гемогло-біну.Цей

білок належить до білків гострої фази, його концентрація зростає при гострих запальних процесах.

Трансферин (сидерофілін) – глікопротеїн β -глобулінової фракції, його молекулярна маса – 80 кДа. Білок має на своїй поверхні два центри зв'язування заліза, яке вступає в комплекс із трансферином разом з аніоном гідрокарбонату. Трансферин акцептує іони Fe^{3+} , що надходять у кров після їх всмоктування в кишці, передає його на тканинний *феритин*, у складі якого залізо депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та інших органах. Концентрація трансферину в плазмі крові – близько 4 г/л.

Фібронектин – глікопротеїн β -глобулінової фракції, який синтезується та секретується в міжклітинний простір багатьма клітинами (в нормі його концентрація не перевищує 4 г/л). Фібронектин присутній на поверхні клітин, на базальних мембранах, в сполучній тканині та в крові. Він має властивості "липкого" білка, що зв'язується з вуглеводними компонентами сіалогліколіпідів (гангліозидів) на поверхні плазматичних мембран, виконуючи інтегруючу функцію у міжклітинній взаємодії. Крім цього, за рахунок утворення комплексів з колагеновими фібрилами, фібронектин відіграє значну роль в організації перичелюлярного матриксу. Фібронектин – білок зсідання крові, індикатор запальних станів.

С-реактивний білок (С-реактивний протеїн, СРП) – білок, що отримав свою назву внаслідок здатності реагувати з С-полісахаридом пневмокока, утворюючи при цьому преципітати. За хімічною природою є глікопротеїном. В сироватці крові здорової людини С-реактивний білок відсутній, та з'являється при патологічних станах, що супроводжуються запаленням і некрозом тканин, активуючи систему комплементу. Наявність СРП характерна для гострого періоду захворювань – "білок гострої фази". Визначення СРП має особливе діагностичне значення в гострій фазі ревматизму, при інфаркті міокарда, пневмококових, стрептококових, стафілококових інфекціях.

Імуноглобуліни крові (IgA, IgG, IgE, IgM, IgD) – білки γ -глобулінової фракції плазми крові, виконуючі функцію *антитіл*, основних ефекторів гуморального імунітету.

Кріоглобулін – білок γ -глобулінової фракції, який, подібно до С-реактивного протеїну, відсутній в плазмі крові здорових людей і з'являється в ній при лейкозах, лімфо-саркомі, мієломі, ревматизмі, цирозі печінки, нефрозах. Характерною фізико-хімічною ознакою кріоглобуліну є його розчинність при нормальній температурі тіла (37°C) та здатність утворювати желеподібні осадки при охолодженні плазми крові до 4°C .

В клінічній практиці виділяють 10 основних типів **протеїнограм**, які відповідають різним патологічним станам. Типові електрофореграми з

характерними змінами вмісту (співвідношення) білкових фракцій представлені в нижче наведеній таблиці.

Тип протеїнограми	Альбуміни	Фракції глобулінів			
		α_1	α_2	β	γ
Гострі запалення	↓↓	↑	↑	—	—
Хронічні запалення	↓	—	↑↑	—	↑↑
Нефротичний синдром	↓↓	—	↑	↑	↓
Злоякісні пухлини	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑
Гепатити	↓	—	—	↑	↑↑
Некроз печінки	↓↓	—	↓	↑	↑↑
Механічні жовтяниці	↓	—	↑	↑	↑
α_2 -глобулінові плазмоцитомі	↓	↓	↑↑	↓	↓
β -глобулінові плазмоцитомі	↓	↓	↓	↑↑	↓
γ -глобулінові плазмоцитомі	↓	↓	↓	↓	↑↑

ПРОТЕІНЕМІЯ

Протеїнемія (proteinemia, протеїни + грец. *haima* кров) - наявність білків в плазмі крові. У нормі концентрація білків в плазмі крові становить 65-85 г / л, що відповідає 70-85% всього сухого залишку плазми. Білки визначають онкотичного тиску плазми і грають різноманітну фізіологічну роль, особливо в процесах обміну речовин (див. Обмін речовин і енергії) і імунітету.

У клінічній практиці зустрічаються стани, що характеризуються зміною як загальної кількості білків плазми крові, так і процентного співвідношення окремих білкових фракцій.

Гіперпротеїнемія

гіперпротеїнемія- збільшення загального вмісту білків плазми. Діарея у дітей, блювота при непрохідності верхнього відділу тонкої кишки, великі опіки можуть сприяти підвищенню концентрації білків в плазмі крові.

Іншими словами, втрата води організмом, а, отже, і плазмою призводить до підвищення концентрації білка в крові (відносна гіперпротеїнемія).

При ряді патологічних станів може спостерігатися абсолютна гіперпротеїнемія, обумовлена збільшенням рівня γ -глобулінів: наприклад, гіперпротеїнемія в результаті інфекційного або токсичного подразнення системи макрофагів; гіперпротеїнемія при мієломній хворобі. У сироватці крові хворих мієломною хворобою виявляються специфічні «мієломні» білки. Поява в плазмі крові білків, що не існують в нормальних умовах, прийнято називати парепротеїнемією. Нерідко при цьому захворюванні вміст білків в плазмі досягає 100-160 г / л.

Гіпопротеїнемія

гіпопротеїнемія, або зменшення загальної кількості білка в плазмі крові, спостерігається головним чином при зниженні рівня альбумінів. Виражена гіпопротеїнемія - постійний і патогенетично важливий симптом нефротичного синдрому. Зміст загального білка знижується до 30-40 г / л. Гіпопротеїнемія спостерігається також при ураженні печінкових клітин (гостра атрофія печінки, токсичний гепатит і ін.). Крім того, гіпопротеїнемія може виникнути при різко збільшеною проникності стінок капілярів, при білкової недостатності (ураження травного тракту, карцинома і ін.). Отже, можна вважати, що гіперпротеїнемія, як правило, пов'язана з гіперглобулінемією, а ДІПОпро-теїнемії - з гіпоальбумінемією.

Протеїнурія

Під загальноприйнятим терміном "протеїнурія" розуміють виділення білка з сечею. Підвищений вміст білка в сечі - один з найбільш частих симптомів урологічних захворювань. У нормальній сечі білок відсутній або його зміст не перевищує 0,03 г / л. З двох основних фракцій білка крові в сечу переходять головним чином альбуміни, в зв'язку з чим при тривалій протеїнурії спостерігається не тільки гіпопротеїнемія, але і зниження білкового коефіцієнта крові (відношення відсотка альбумінів до відсотка глобулінів).

У нормі білок сечі складається з окремих фракцій сироваткового білка, профільтрувати через стінку клубочкової капілярів і не реабсорбують повністю епітелієм проксимальних, відділів ниркових каналців. У сечі здорових людей виявляється до 20 білкових фракцій, в тому числі преальбуміни, альбумін, постальбуміни, сидерофіліни, церулоплазміни, гаптаглобіни, імуноглобуліни А, G і ін.

Так, при охолодженні поява білка в сечі пояснюють рефлекторно виникають розладом ниркового кровообігу. Вважають, що такий же механізм терапією в умовах інтенсивної сонячної інсоляції, що виникає при сильній реакції шкіри на інсоляцію.

Можливо, поява скороминущої протеїнурії після вживання рясної білкової їжі - аліментарна протеїнурія; після нападу епілепсії і стресу мозку -

Центрогенна протеїнурія; під впливом сильного нервового напруження, наприклад у студентів, під час іспитів - емоційна протеїнурія; в результаті глибокої, енергійної, тривалої пальпації живота в області нирок - пальпаторная протеїнурія.

Вважають, що походження протеїнурії напруження залежить від двох чинників - уповільнення ниркового кровотоку і гіпоксії базальної мембрани клубочків. Вказують також на можливість підвищення проникності базальних мембран клубочкової капілярів внаслідок посилення секреції гіалуронідази, що викликає деполимеризацію що входить до складу основної речовини базальної мембрани гіалуронової кислоти.

Першорядну роль в генезі протеїнурії грають два фактори - підвищення проникності клубочкової капілярів для білків плазми крові і зниження реабсорбційну здатності епітелію проксимальних відділів каналців до профільтрувати в клубочках білку. Підтвердженням тому служить наявність змін ультраструктури всіх трьох шарів стінки клубочкової капілярів, головним чином базальної мембрани і клітин епітелію (подоцитів). Дослідження з електронною мікроскопією пунктата нирок дозволили виявити структурні порушення базальної мембрани зі збільшенням кількості і діаметра пір в ній, зміни в подоциті зі зникненням їх підшовних відростків, а також явища набрякання, вакуолізації і некробіозу клітин ендотелію.

Із сечею виводяться, перш за все, низькомолекулярні білки, а крупномолекулярні виводяться через нирки після попереднього розщеплення під впливом ферментативних та інших процесів, що протікають при фільтрації і реабсорбції.

Тому в сечі постійно виявляються альбумін, які складають до 70% і більше за все білка сечі; процентний же склад глобулінових фракцій набагато менше і більш варіабельний.

На здатності пошкодженого клубочкового фільтра пропускати молекули білка в залежності від їх молекулярної маси, засноване і уявлення про селективності протеїнурії. Фільтрація білкових молекул плазми крові через стінку клубочкової капілярів залежить не тільки від розмірів цих молекул і пір в базальній мембрані клубочків, але і від їх електричного заряду, форми молекул та стану так званої щелевидной діафрагми подоцитів. Щелевидной діафрагми відводиться найважливіша після базальної мембрани роль в процесі фільтрації білкових молекул. При захворюваннях нирок, що супроводжуються протеїнурією, спостерігаються порушення структури як самих подоцитів, так і щелевидной діафрагми.

Встановлено, що стінка клубочкової капілярів, їх базальна мембрана, а також глікокаліксная оболонка подоцитів містять негативний електричний заряд. Білкові молекули плазми крові при нормальному значенні рН також мають негативний електричний заряд. Тому стінка клубочкової капілярів перешкоджає проходженню через неї білків з однойменною електричним зарядом, відштовхує їх від себе. В результаті білки плазми крові можуть досягати тільки внутрішній поверхні базальної мембрани. Якщо ж деякі

молекули білка і проникають через базальну мембрану, то на шляху їх встає щелевидная діафрагма.

Протеїнурія може виникнути внаслідок появи вогнищевих дефектів в базальних мембранах, освіти в них мікроперфорацію, руйнування глікокаліксової оболонки подоцитів і порушення структури щелевидної діафрагми.

Протеїнурія відображає не тільки пошкодження клубочкового фільтра нирки, але і виснаження, блокаду ферментних систем проксимальних відділів каналців, що беруть участь в реабсорбції білка. Можливість тільки каналцевого механізму походження протеїнурії підтверджується і так званої тубулярної протеїнурією. Остання виявляється при патологічних станах, що супроводжуються виборчим порушенням функції каналців (синдром Фанконі, нирковий ацидоз, отруєння кадмієм і ін.), І характеризується тим, що з сечею виводяться переважно низькомолекулярні білки з молекулярною масою, що дорівнює 20-30 тис. Або 41-46 тис.

Канальцева реабсорбція білка багато в чому залежить і від функціонального стану лімфатичної системи нирок, яка розглядається як друга ланка ниркової реабсорбції.

У механізмі ж підвищення проникності базальної мембрани клубочків важлива роль відводиться і гіалуронідазну фактору. Підвищення активності гіалуронідази в сироватці крові сприяє посиленню не тільки загальної судинної проникності, але і проникності стінки клубочкової капілярів, збільшення кількості та діаметру пір в базальній мембрані в результаті деполімеризації гіалуронової кислоти, що входить до складу основної речовини базальної мембрани. Внаслідок цього клубочковий фільтр, крім дрібнодисперсних фракцій білка (альбуміни), починає пропускати і більші молекули білків глобулінових фракцій, які при функціональних, а тим більше структурних порушеннях з боку епітелію проксимальних відділів каналців НЕ реабсорбуються повністю і призводять до більш або менш вираженою глобулінурії.

Розрізняють ниркову (справжню) і позанирковим (псевдо) протеїнурію.

При нирковій протеїнурії білок проникає в сечу безпосередньо з крові через пошкоджені ділянки ендотелію ниркових клубочків (при гломерулонефриті, нефрозі, нефросклерозе, стенозі або аномалії розвитку ниркової вени або амілоїдозі нирок і інших формах нефропатій, наприклад нефропатій вагітних). Масивна протеїнурія при ідіопатичному нефротичному синдромі розвивається внаслідок підвищення проникності гломерулярної мембрани для білка. Причиною змін мембрани клубочка є порушення функцій Т-лімфоцитів, "які розпізнають" ниркову тканину як антиген. При цьому виробляються лімфокіни, фактори судинної проникності і інші, біологічно активні сполуки, що впливають на структуру подоцитів. Це, в свою чергу, і призводить до надмірної проникності гломерулярного фільтра.

Причинами ниркової протеїнурії можуть бути також розлади ниркової гемодинаміки (венная гіпертензія в нирці на ґрунті стенозу або аномалії

розвитку ниркової вени), гіпоксія і трофічні зміни в ендотелії клубочків, токсичні (в тому числі лікарські) впливу на стінки клубочкової капілярів.

Канальцева (тубулярная) протеїнурія- результат порушення зворотного всмоктування в канальцях нирок білків з невеликою молекулярною масою, які в нормі фільтруються в клубочках. Наявність в сечі бета-2-мікроглобуліну, що має молекулярну масу близько 12 000 ммоль / л, - стандартний маркер канальцевої протеїнурії. При захворюваннях канальців екскреція цього білка, що становить в нормі 100 мкг / сут, може зростати в 10 або навіть в 100 разів.

Крім того, виділяють транзиторну протеїнурію, причиною якої можуть бути різноманітні захворювання органів травної системи, важка анемія, опіки, травми або фізіологічні чинники: важке фізичне навантаження, переохолодження, сильні емоції. У новонароджених в перші тижні життя спостерігається фізіологічна протеїнурія (до 0,2-0,3 г / л), а при астенії у дітей і підлітків в поєднанні з швидким зростанням у віці 7-18 років можлива ортостатична протеїнурія (у вертикальному положенні тіла) . На користь ниркового походження протеїнурії говорить і циліндрурія.

ненирковий протеїнурія може бути преренальної і постренальної.

преренальна протеїнурія виникає при відсутності патологічного процесу в самих нирках. Її походження обумовлено захворюваннями або патологічними станами (синдром розтрошення, виражений гемоліз, мієломна хвороба тощо.), Які призводять до зміни концентрації білка в плазмі крові, якості і кількості білкових фракцій, до появи патологічних білків (білок Бенс - Джонса та інші парапротеїни) . Моноклональні легкі ланцюги в сечі (каппа або ламбда) - часта знахідка при мієломній хвороби. Така протеїнурія може бути надниркової - результатом надмірної продукції мієломних парапротеїнів і легких ланцюгів або наслідком безпосереднього пошкодження клубочків або канальців парапротеїну.

Постренальна протеїнурія обумовлена виділенням з сечею слизу і білкового ексудату при запаленні сечових шляхів. При урологічних захворюваннях в більшості випадків має місце помилкова (позанирковим) протеїнурія, при якій джерелом білка в сечі є домішка лейкоцитів, еритроцитів, клітин уротелія. Розпад цих елементів, особливо різко виражений при лужної реакції сечі, призводить до потрапляння білка в сечу, вже минулий нирковий фільтр. Особливо високий ступінь помилкової протеїнурії дає домішка крові в сечі, при профузній гематурії вона може досягати 30 г / л і більше. Захворювання, для яких характерна гематурія або еритроцитурія (сечокам'яна хвороба, туберкульоз нирки, пухлини нирки або сечових шляхів), як правило, супроводжуються і помилкової протеїнурією внаслідок розпаду еритроцитів і виходу білка в сечу.

Під масивної, або вираженою, протеїнурією розуміють патологічну втрату білка з сечею, що перевищує 3,0-3,5 г на добу. Така протеїнурія зазвичай властива нефротичного синдрому, тому її часто називають протеїнурією нефротичного типу. Немасивна протеїнурія в свою чергу може

бути помірною (при добовій втраті білка 1,0-3,0 г) і незначною, або мінімальною (при добовій екскреції білка не більше 1,0 г).

В останні роки з'явилося поняття про селективності протеїнурії, що означає, що через ниркові клубочки можуть проникати білкові молекули лише визначеного розміру; проникнення в сечу білків з молекулами більшого розміру (неселективним протеїнурією) свідчить про поразку клубочкового апарату нирки. Найбільш висока селективність протеїнурії спостерігається при "мінімальних змінах" в клубочках, тоді як при більш глибоких пошкодженнях структури клубочкової капілярів селективність протеїнурії знижується.

Контрольні питання

1. Біохімічні функції крові в організмі людини.
2. Порівняльна характеристика хімічного складу плазми та сироватки крові в нормі.
3. Основні фракції білків плазми та сироватки крові (альбуміни, α -, β -, γ -глобуліни).
4. Клініко-біохімічна характеристика, зміна вмісту при патологіях.
5. Типові протеїнограми.
6. Поняття про гіпо-, гіпер-, пара- і диспротеїнемії.
7. Клініко-біохімічна характеристика транспортних білків, білків гострої фази та інгібіторів протеолізу.

Завдання для аудиторної роботи

1. Загальне поняття про систему гемостазу. Клітинний і плазмовий гемостаз, їх взаємозв'язок і регуляція.
2. Основні функції білків плазми:
3. Напишіть визначення - азотистий баланс
4. Причини виникнення гіперпротеїнемії
4. Причини виникнення гіпопротеїнемії
5. Дайте характеристику - С-реактивний білок
6. Дайте характеристику - Альбумінам
7. Транспорт ендогенних метаболітів і вітамінів глобулінами плазми крові
8. Опишіть - церулоплазмін
9. Опишіть - гаптоглобін

10. Клініко-діагностичне значення кількісного визначення загального білка в сироватці крові біуретовим методом

Тема 7. Роль ферментів плазми крові (АлАТ, АсАТ, КФК, ЛДГ, фосфатаз) та методи визначення їх активності. Медична ензимологія. Роль ферментів в діагностиці.

Медична ензимологія – це самостійна галузь медичної біохімії, що вивчає роль ферментів в забезпеченні нормальної життєдіяльності організмів і розвитку патологічних станів, а також можливості їх використання в якості діагностичних і лікувальних засобів. Теоретичні аспекти медичної ензимології зводяться, в основному, до з'ясування найбільш повної і достовірної картини етіології і патогенезу захворювань, тобто в кінцевому підсумку до пізнання молекулярних механізмів порушень метаболічних процесів. Медична ензимологія має свої цілі і завдання, специфічні методології, етичні підходи і методи дослідження. Вона розвивається за трьома головними напрямками: ензимопатологія, ензимодіагностика і ензимотерапія.

Ензимопатологія – це теоретична і експериментальна частина ензимології, що вивчає молекулярні основи розвитку патологічного процесу, виходячи з даних про порушення механізмів регуляції активності або синтезу одного чи групи ферментів. Ферментні порушення в тій чи іншій мірі супроводжують будь-який патологічний процес. Найбільш яскравим прикладом є спадкові ензимопатії – генетично обумовлені дефекти біосинтезу певного ферменту в результаті мутації відповідного гена, що призводить до порушень певної ланки метаболізму. Дефектний фермент неактивний взагалі або проявляє лише частину властивої йому активності, оскільки характерні для нього значення K_m і V_{max} не відповідають нормі. Більшість спадкових ензимопатій супроводжується накопиченням патологічних проміжних продуктів обміну.

Сучасна ензимодіагностика розвивається в двох головних напрямках. Перший – це використання ферментів як реагентів для кількісного визначення нормальних чи аномальних хімічних речовин в сироватці крові, сечі, шлунковому соку і т.п. Інший шлях – це кількісне визначення самих ферментів в біологічних рідинах. Ферментні тести вигідно відрізняються від інших хімічних діагностичних тестів, які використовуються в клініці, високою чутливістю і специфічністю. Відомо близько 20 тестів, заснованих на кількісному визначенні активності ферментів і ізоферментів. В практичному плані ензимологічні тести допомагають в ранній постановці і диференціації діагнозу, інформують про хід та можливий результат хвороби, а також адекватності та ефективності лікування. Два перспективні напрямки подальшого розвитку діагностичної ензимології – це раціональна

модифікація вже випробуваних методик та пошук нових органоспецифічних (тканиноспецифічних) ферментів і ізоферментів.

Класифікація ферментів плазми (сироватки) крові:

1. **Секреторні ферменти**, синтезуючись, головним чином, в печінці, в нормі виділяються в плазму крові, де відіграють певну фізіологічну роль (ферменти, що беруть участь в процесах згортання крові, холінестераза, церулоплазмін). При важких порушеннях функцій печінки активність ферментів в плазмі крові знижується.

2. **Екскреторні ферменти** (лужна фосфатаза, гама-глутамілтранспептидаза, амілаза, трипсин, ліпаза, еластаза та ін.) в фізіологічних умовах в основному виділяються в просвіт ШКТ. При порушенні виділення активність екскреторних ферментів в плазмі крові підвищується.

3. **Індикаторні ферменти** виконують в тканинах певні внутрішньоклітинні функції. Більша їх частина в сироватці крові визначається в невеликій кількості. При ураженні тих або інших тканин активність індикаторних ферментів в сироватці крові різко зростає.

Кожен орган в організмі має певний спектр ферментів. Його характеристикою може бути більш-менш типова група ферментів, тобто характерна ензиматична констеляція.

Ферменти мають різну внутрішньоклітинну локалізацію: одні з них зосереджені в цитоплазмі (лактатдегідрогеназа, альдолаза), другі – в мітохондріях (глутаматдегідрогеназа), треті – в лізосомах (β -глюкуронідаза, кисла фосфатаза), четверті – в мембрані клітин (γ -глутамілтрансфераза) і т.д. Врахування цього фактору при клінічному оцінюванні результатів визначення активності ферментів має велике діагностично-прогностичне значення.

Ізоферменти – це молекулярні форми одного і того ж ферменту, що виникли в результаті невеликих генетичних відмінностей в його первинній структурі. Вони визначають швидкість і направлення ферментативної реакції завдяки їх різній спорідненості до субстрату.

Так наприклад, лактатдегідрогеназа – це гетеротетрамер, що ключає дві різних субодиниці Н – heart і М – muscle в певних сполученнях, і таким чином має п'ять ізоферментів – ЛДГ-1, ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4 і ЛДГ-5.

ЛДГ-1 (Н4) і ЛДГ-2 (Н3М1), які присутні в тканинах з аеробним характером обміну (міокард, мозок, корковий шар нирок), мають високу спорідненість до лактату, перетворюючи його в піруват, а ЛДГ-4 (Н1М3) і ЛДГ-5 (М4) – в тканинах з анаеробним характером обміну (печінка, м'язи), мають низьку спорідненість до лактату

Фермент креатинкіназа – гетеродимер, представлений трьома ізоферментними формами, складеними з двох типів субодиниць: М (muscle) і В (brain) – КФК-ММ (мязова форма), КФК-МВ (міокардіальна форма) і КФК-ВВ (мозкова форма).

Контрольні питання

1. Медична ензимологія: складові частини, цілі, значення.
2. Класифікація ферментів плазми крові, їх використання при діагностиці захворювань. Поняття про ізоферменти та їх діагностичне значення.
3. Визначення активності трансаміназ (АЛТ, АСТ) у сироватці крові. Уніфікований метод Райтмана-Френкеля. Кінетичні методи визначення активності амінотрансфераз.
4. Клініко-діагностичне значення та методи визначення активності γ -глутамілтрансферази в сироватці крові.
5. Визначення активності ізоферментів ЛДГ в сироватці крові.
6. Клініко-діагностична роль визначення ізоферментів КФК.
7. Визначення активності α -амілази в сироватці крові та сечі.
8. Визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові.

Завдання для аудиторної роботи

1. Клініко-діагностичне значення визначення АЛТ
2. Клініко-діагностичне значення визначення АСТ
3. Класифікація ферментів плазми крові
4. Визначення активності ізоферментів ЛДГ в сироватці крові
5. Клініко-діагностична роль визначення ізоферментів КФК
6. Клініко-діагностична роль визначення активності α -амілази в сироватці крові та сечі
7. Медична ензимологія

Тема 8. Фільтраційно-реабсорбційно-секреторна теорія сечоутворення. Регуляція кислотно-лужної рівноваги. Поняття про порогові і не порогові речовини. Вимоги до сечі для дослідження. Послідовність виконання загального клінічного аналізу сечі. Дослідження фізичних та хімічних властивостей сечі. Мікроскопічне дослідження сечового осаду.

Характерною особливістю будови нирки є те, що вона має не одну, а дві капілярні сітки, пов'язані з сечоутворенням: *клубочкову* і *перитубулярну*. Клубочкова капілярна сітка міститься в нирковому тільці, перитубулярна утворена виносною артеріолою, що розгалужується на капіляри і густо

обплітає ниркові канальці. Виносна клубочкова артеріола за діаметром менша приносячої, що створює умови для підвищення тиску в її капілярах. Тиск у капілярах клубочка ниркового тільця становить 9,3 - 12 кПа, а в капілярах, що обплітають ниркові канальці, - 2,67 - 5,33 кПа. Завдяки підвищеному тиску в капілярах клубочка частина плазми наче витискається з них у порожнину капсули нефрона. Це **перша фаза** сечоутворення — **фільтраційна**, яка полягає у тому, що в мальпігієвому клубочку під впливом тиску крові рідка її частина фільтрується крізь стінки капілярів і збирається в порожнині між стінками капсули Шумлянського-Боумена. Тут утворюється **первинна сеча**, яка за своїм складом схожа на плазму крові: вода, хлорид натрію, глюкоза, амінокислоти, продукти обміну білків - аміак, сечовина та солі сечової кислоти. Однак, у первинній сечі відсутні білки і формені елементи крові. За хвилину в нирках утворюється 110-130 мл первинної сечі, що за добу становить 150-180 л.

У **другу фазу** утворення сечі в каналцях відбувається всмоктування води і деяких складових частин первинної сечі назад у кров. Первинна сеча віддає крові воду, багато солей, глюкозу, амінокислоти та інші речовини. Сечовина, сечова кислота назад не всмоктується. Завдяки такому вибіркому всмоктуванню в кінцевій сечі, яка збирається в нирковій мисці, залишаються лише ті сполуки, які організм не може використати, а потрібні речовини повертаються назад у кров. Цей процес називається **реабсорбцією** (від лат. *re-* префікс, який означає протилежну дію, *absorptio*-поглинання).

Крім реабсорбції, в каналцях нирки відбувається й активний процес секреції. Завдяки секреторній функції каналців із організму виділяються речовини, які з якихось причин не можуть профільтруватися із клубочка капілярів у порожнину капсули ниркового тільця (фарби, лікарські речовини). У результаті реабсорбції і каналцевої секреції утворюється **вторинна**, або **кінцева, сеча**. Склад вторинної сечі: зайва вода, хлорид натрію, сечовина, аміак, солі сечової кислоти. За добу в організмі людини утворюється 1-1,5 л вторинної сечі. Кількість добової сечі змінюється при зміні питного режиму, температури довкілля, надмірному вживанні солі.

У середньому за добу в дорослої людини з сечею виділяється 25 г неорганічних речовин, з них кухонної солі до 15 г, органічних речовин 35 г, з них до 30 г сечовини.

Забарвлення сечі залежить від наявності пігментів — **уробіліну** та **урохрому**. У сечі дітей значно більше креатину, ніж креатиніну. Креатин у сполуці з фосфатом міститься, головним чином, у скелетних м'язах. Він є важливою частиною обміну речовин при м'язовій роботі. При розщепленні фосфокреатиніну, кінцевого продукту, утворюється креатинін. Тому збільшення з віком креатиніну в сечі у дітей відображає ріст скелетних м'язів і м'язової роботи.

Поява білка в сечі (*альбумінурія*) розцінюється як ознака захворювання нирок, а наявність глюкози (*глюкозурія*) пов'язана звичайно з хворобою обміну речовин — цукровим діабетом.

В осаді сечі можуть бути кристали солей (що утворюються за певних умов), а також поодинокі лейкоцити. Однак велика кількість лейкоцитів, тобто виділення гнійної сечі (*піурія*), є, звичайно, показником запальних процесів у сечовивідних шляхах.

Еритроцити зустрічаються в сечі тільки при запальних процесах у нирках (*нефриті*) або при травмах сечовивідних шляхів (у тому числі і після проходження ниркових каменів — великих кристалів солей деяких кислот (сечової, щавлевої, фосфорної).

Таким чином, під час хвороб склад сечі різко змінюється: в ній з'являється білок, цукор, ацетон, жовчні кислоти, кров'яні тільця.

З віком змінюються кількість і склад сечі. Сечі у дітей виділяється порівняно більше, ніж у дорослих, а сечовипускання відбувається частіше внаслідок інтенсивного водного обміну і відносно більшої кількості води та вуглеводів у раціоні харчування дитини.

Акт сечовипускання відбувається рефлекторно внаслідок імпульсів у центр сечовипускання, що знаходиться в крижовому відділі спинного мозку і перебуває під контролем кори головного мозку. Імпульси йдуть від надмірно розтягнутих стінок сечового міхура. Збудження, що виникає в рецепторах, іде по доцентрових нервах у центр сечовипускання, переходить там на відцентрові нерви і надходить по них до м'язів міхура і сфінктерів. Стінки міхура скорочуються, а сфінктери в цей час розслабляються — відбувається сечовипускання.

Біологічна роль води. Організм людини на 65% складається з води, яка відіграє надзвичайно важливу роль в забезпеченні його життєдіяльності.

Вода є універсальним розчинником: в ній розчиняються органічні та неорганічні речовини, які (завдяки інертності води) зберігають свої хімічні та біологічні властивості. Дипольна структура молекул води сприяє дисоціації розчинених у ній речовин. Більша частина молекул води в рідкому стані має структуру подібну до льоду, тобто в ній молекули координовані між собою у вигляді кристалогідратів, що має важливе значення для підтримання відповідної просторової структури різних біополімерів.

Вода відіграє важливу роль у підтриманні унікальної структури та функцій клітинних органел. Наприклад, при нормальному перебігу процесів тканинного дихання та спряженого з ним фосфорилування мітохондрії зв'язують певну кількість води.

Вода — обов'язковий компонент біохімічних процесів. Обмін ліпідів, вуглеводів, білків пов'язаний з їх гідролізом, зокрема, при травленні. Реакції гідратації та дегідратування амінокислот, жирних кислот, вуглеводів та їх похідних зумовлюють важливі ланки метаболізму.

Вода має велике значення в регуляції осмотичного тиску, адже білки та їх гідрофільність зумовлюють онкотичний тиск.

Вода є важливим фактором терморегуляції. При випаровуванні води в процесі дихання втрачається близько 25% усього тепла, що віддає організм, тоді як зниження температури навколишнього середовища супроводжується зменшенням потовиділення та, відповідно, збереженню тепла.

Таким чином, за безпосередньою участю води підтримується динамічна постійність осмотичного тиску, іонного складу, гідратації і температури тіла – найважливіших гомеостатичних параметрів організму людини та тварин. Тому організм людини і вищих тварин дуже чутливий до зміни кількості води. Без їжі людина може прожити приблизно два місяці, а без води загине через 12-15 днів (втрата організмом 20-25% води призводить до смерті).

Дитячий організм витрачає більше води, оскільки в ньому інтенсивно перебігає обмін речовин і вища гідрофільність колоїдів. Якщо дорослій людині потрібно на добу біля 30-50 г води на 1 кг маси тіла, то дитині – приблизно 100-150 г.

Розподіл води в організмі. Вміст води в організмі значно перевищує кількість органічних речовин: шестимісячний ембріон людини складається з 86- 95% води, у новонародженої дитини вода становить 70-75%, а в дорослої людини – 63-65% (40-45 л при масі тіла 70 кг). В похилому віці, коли різко послаблюється гідрофільність тканинних колоїдів (особливо білків), кількість води може значно зменшуватися. Вміст води в організмі також залежить від кількості жиру: чим більше жиру, тим менше води. Наприклад, у людей з ожирінням її кількість може значно зменшуватися – до 38-40%.

Вода, яка міститься в клітинах, називається **внутрішньоклітинною** або **інтрацелюлярною** водою. Її частка складає близько 70% всієї води організму. **Позаклітинна (екстрацелюлярна)** вода включає **міжклітинну воду** (20% від усієї її кількості), що знаходиться в міжклітинній рідині, та **воду у вільному стані** (10% від всієї води), що входить до складу біологічних рідин: плазми, лімфи, ліквору, рідин суглобів, міжплеврального простору і т.п.

Внутрішньоклітинний та позаклітинний водні сектори організму розділені напівпроникною мембраною – клітинною оболонкою. На відміну від іонів, вода легко проникає крізь неї (внаслідок наявності в мембранах спеціальних білків **аквапоринів**), переміщуючись згідно з законом осмосу з розчину з низькою концентрацією у більш концентрований розчин для вирівнювання концентрацій. Розподіл води між клітинами та позаклітинним простором залежить від різниці осмотичного тиску рідини в клітині та поза нею. Осмотичний тиск, що залежить від загальної кількості іонів і молекул у розчині, виражається як **осмолярність** – їх кількість (в ммоль) в 1 л розчину або як **осмоляльність** – їх кількість в 1 кг розчинника (води). Вони вимірюються одиницями – міліосмо-лями на літр (**мосмоль/л**). В нормі осмолярність плазми, міжклітинної та внутрішньоклітинної рідини однакова (**закон ізоосмолярності біологічних рідин**) і становить **285-310 мосмоль/л**.

Осмолярність плазми можна обчислити за формулою:

$$\text{Осм} = 1,86 \times [\text{Na}] + \text{C}_{\text{глюкози}} + \text{C}_{\text{сечовини}} + 10,$$

де Осм – осмолярність плазми, мосмоль/л;

[Na] – вміст іонів натрію в плазмі (ммоль/л);

C_{глюкози} – вміст глюкози (ммоль/л);

C_{сечовини} – вміст сечовини в плазмі (ммоль/л).

Найважливіші електроліти, які через механізм осмотичного тиску регулюють водний баланс в організмі, – це іони натрію, калію та хлору. Судячи із наведеної формули, головною речовиною, що визначає осмолярність плазми та впливає на розподіл води в організмі, є натрій. В нормі концентрація натрію плазми становить 136-144 ммоль/л.

Осмолярність є однією з найважливіших констант організму. Адже її зміна в одному з секторів неминує призводити до перерозподілу води – виникає надлишок води (гіпергідратація) в секторі з вищою осмолярністю та одночасно зневоднення іншого. Якщо клітина перебуває в ізотонічному розчині (0,9% хлорид натрію або 5% глюкози), вона не втрачає і не набуває води. В гіперотонічному розчині, тобто в середовищі з більшою осмолярністю, клітина зморщується внаслідок зневоднення, а в гіпотонічному – навпаки набухає (якщо надходження води не припинити, це призведе до розривання клітини – осмотичний лізис).

При травмуванні тканин деякі клітини ушкоджуються. При цьому зростає концентрація осмотично активних часточок, тому сюди дифундує вода, що й спричинює набряк тканин. Інший приклад: надмірна втрата електролітів плазми супроводжується зниженням її осмолярності. Осмолярність же клітин залишається на попередньому рівні (в нормі). Тому вода поступає з судинного русла в міжклітинний простір, а звідти в клітини, викликаючи їх набряк.

Осмотичними властивостями розчинів, очевидно, зумовлені еволюційно набуті форми запасання речовин живими клітинами. Оскільки на осмос впливає лише кількість частинок розчиненої речовини, а не їх маса, то 1 молекула глікогену збільшуватиме осмолярність цитоплазми такою ж мірою, як і 1 молекула вільної глюкози. Тому клітини зберігають вуглеводи у вигляді полісахаридів (крохмалю та глікогену), а не у вигляді моно- чи олігосахаридів.

Вода в тканинах і органах розподілена неоднаково. Так, найбільше води зосереджено в м'язах (50,8%), найменше – в нирках (0,6%). Різні органи і тканини відрізняються між собою за вмістом води. Так, наприклад, вода складає 22% вмісту кісток, 55% хрящів, 79% легень та понад 83% кори головного мозку.

В органах, тканинах і клітинах організму вода знаходиться у вигляді вільної, гідратної та іммобільної.

Вільна вода є основою всіх біологічних рідин (кров, лімфа, ліквор і ін.). Вона бере участь в доставці поживних речовин і видаленні продуктів обміну з органів, тканин і клітин.

Невелика кількість води (приблизно 4%) міцно пов'язана з тканинними колоїдами, переважно з білками і субклітинними структурами, зокрема, з біологічними мембранами. Заряджені білкові частинки здатні притягувати дипольні молекули води, утворюючи гідратні оболонки навколо своїх молекул. Тому така вода називається **гідратною**. Вона структурно змінена і втратила властивості розчинника. Втрата колоїдною частинкою гідратаційної води призводить до **синерезису** («старіння» колоїду).

Всередині клітин міститься вода, яка не входить до складу гідратних оболонок, – **іммобільна вода**. Її молекули розміщуються між мембранами клітини, волоконними молекулами і структурами. Іммобільна вода замерзає при температурі нижче 0°C, розчиняє багато речовин, легко бере участь у реакціях обміну речовин.

Між різними формами води існує динамічний зв'язок, і одна форма води може переходити в іншу. Зокрема, поповнення вмісту гідратної води відбувається за рахунок вільної та міжклітинної рідини. Наприклад, вміст води збільшується в м'язах за рахунок вільної і міжклітинної води при короткотривалій роботі (10-15 хвилин), тоді як тривала м'язова праця (30-60 хвилин) супроводжується підвищенням вмісту води в м'язах за рахунок внутрішньо-клітинної води, що пов'язано з підвищенням гідратації білків м'язів.

Потреба організму дорослої людини у воді становить в середньому 2,5-3,0 літри на добу. Однак ця кількість може змінюватися в залежності від віку, характеру роботи, температури навколишнього середовища та дієти.

Вода, що поступає з їжею і питтям і їжею (**екзогенна вода**), складає приблизно 85% від всієї кількості води в організмі. Основна її маса всмоктується в кишках, переважно в товстій кишці. Після всмоктування в кров вода швидко транспортується в інші тканини й органи (печінку, м'язи, шкіру), в результаті чого її вміст в крові відносно постійний.

Крім цього, приблизно 10-15% води утворюється в процесі обміну речовин (**ендогенна або метаболічна вода**): при окисленні до кінцевих продуктів (CO_2 і H_2O) 100 г жирів вивільняється 107,1 мл води, 100 г вуглеводів – 55,6 мл, а такої ж кількості білків – 41,3 мл. Таким чином, за добу в організмі людини може утворитися 350-400 мл ендогенної води.

Гідробаланс. Регуляція водного обміну. Співвідношення між кількістю спожитої і виділеної води називають **гідробалансом**. Постійна динамічна рівновага між кількістю води, що надходить в організм і виділяється з нього, є необхідною умовою життя. Якщо води виділяється менше, ніж надійшло в організм, то це характеризується як **позитивний баланс**. Якщо води виділяється більше, ніж поступило в організм, виникає **від'ємний баланс**.

Надходження води в організм регулюється почуттям спраги, яка виникає в результаті рефлекторного порушення певних ділянок кори головного мозку при зміні осмотичного тиску плазми крові.

Найбільша кількість води (до 60%) виділяється з сечею – 1,2-1,5 л на добу. Через легені виводиться біля 300-500 мл води, з калом – 250-300 мл. Значна її частина виділяється з потом, проте тут, в залежності від конкретних умов та ситуації, можливі значні коливання (300-2500 мл).

Дуже велика кількість води надходить у травний тракт з секретами травних залоз – 4-8 л за добу (1500 мл слини, 250 мл шлункового і 700 мл панкреатичного соків, 500 мл жовчі, 300 мл кишкового соку і т.д.), тобто в 2-3 рази більше, ніж вживається води. Однак, за рахунок досконалих механізмів її зворотного всмоктування (реабсорбції) в травному каналі втрата води становить лише 2% (100-200 мл). Стан організму різко погіршується при гострих кишкових інфекціях, які супроводжуються проносами (наприклад, при дизентерії, холері). При цьому різко послаблюється зворотне всмоктування води, в результаті чого з випорожненнями людина може втратити 8-12 л рідини за добу. Таким хворим вводять розчини солей (хлориду натрію) і альбумінів для попередження дегідратації, яка може викликати смерть хворого.

Обмін води в організмі є частиною загального обміну речовин і тісно пов'язаний з обміном нуклеїнових кислот, білків, ліпідів і вуглеводів. У водному обміні беруть участь нирки, легені, шкіра і травний канал.

Обмін води в організмі регулюється центральною нервовою системою і гормонами залоз внутрішньої секреції. В основі регуляції водного обміну лежить підтримання сталості осмотичного тиску, а основною регуляторною системою обміну води є система «гормони – нирки».

В разі нестачі води в організмі підвищується осмотичний тиск тканинної рідини, що спричиняє подразнення в тканинах осморецепторів. Збудження від них передається в **гіпоталамус**, де знаходиться центр регуляції водно-сольового обміну. Центр регуляції водно-сольового обміну контролює споживання води, всмоктування з травного каналу, перерозподіл її в організмі, виділення води з організму. Цей центр знаходиться під контролем кори великих півкуль головного мозку.

Підвищення осмоляльності позаклітинної рідини (крові) супроводжується виділенням в **супраоптичних і паравентрикулярних ядрах** переднього гіпоталамусу гормону **вазопресину**, який накопичується в нейрогіпофізі, а потім секретується в кров. Насамперед, вазопресин викликає звуження ниркових судин, в результаті чого зменшується діурез (сечовиділення), а отже, й виділення води з організму. Тому його також називають **антидіуретичним гормоном**. Вазопресин діє на всі можливі шляхи виведення води з організму. Так, він значно посилює реабсорбцію води в каналцях нефрону (дистальних і збірних трубочках). Його дія реалізується через аквапорини, кількість яких різко збільшується в клітинних мембранах. Такий самий механізм посилення всмоктування води в товстому кишечнику, в слинних і потових залозах. Як наслідок, ниркові і позаниркові втрати води обмежуються, зменшується діурез, потовиділення, виведення з калом.

Крім вазопресину, серед гормонів, що беруть участь в регуляції обміну води, насамперед, варто виділити гормон кори надниркових залоз **альдостерон**. Дія на водний обмін альдостерону пов'язана з рівнем натрію в плазмі крові. Зниження рівня натрію викликає підвищену секрецію альдостерону, що посилює процеси зворотного всмоктування натрію в нирках і тим самим затримує його в організмі. Разом з натрієм посилено реабсорбується вода. Підвищення рівня натрію в плазмі гальмує секрецію цього альдостерону.

Таким чином, різні механізми дії цих двох гормонів залежать від осмотичного тиску плазми, зниження якого зумовлює підвищену секрецію альдостерону і гальмування виділення вазопресину. При підвищенні осмотичного тиску спостерігаються зворотні процеси.

Серед інших гормонів, що беруть участь в регуляції обміну води, необхідно відзначити **тироксин, паратирин, натрій-уретичні пептиди, андрогени і естрогени**. Всі вони стимулюють виділення води нирками.

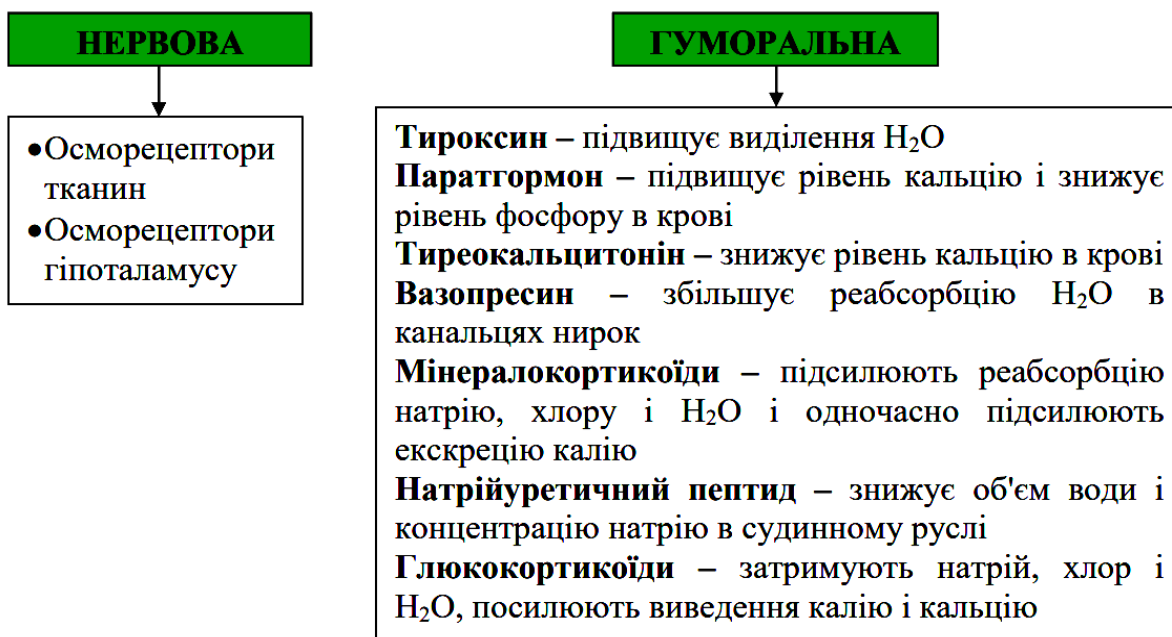
Загальна схема регуляції водно-електролітного балансу представлена на наступній сторінці.

Важливу роль в гідратації тканин виконують мінеральні речовини: іони натрію збільшують гідратацію і затримують воду в організмі, а іони калію і кальцію дегідратують тканини і сприяють виведенню води з організму.

Порушення гідробалансу. Порушення водного обміну розвиваються при пошкодженні осморегулюючої системи: її центральної ланки, гормональної регуляції, органів всмоктування або виведення води.

Слід зазначити, що не дивлячись на досить ефективну систему регуляції водного обміну, спостерігаються різноманітні його порушення, які називаються **дисгідріями**.

СХЕМА РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ



Існують дисгідрії, при яких зменшується або збільшується загальний вміст води в організмі (відповідно, **загальна гіпогідратація** та **загальна гіпергідратація**). Частіше спостерігається загальна гіпогідратація, викликана обмеженням пиття (депривацією) або збільшеними втратами води: поліурія, блювота, пронос, посилене потовиділення, гіпервентиляція. Головним її наслідком є зменшення об'єму крові з подальшим зниженням серцевого викиду і виникненням недостатності кровообігу. Загальна гіпергідратація зустрічається рідко. Основне порушення, яке при цьому виникає, полягає в деякому перевантаженні роботи серця.

Зустрічаються розлади водного обміну, головною ознакою яких є порушення розподілу води між водними секторами без зміни загального об'єму рідини в організмі. Серед них найчастіше спостерігаються порушення, при яких відбувається перерозподіл води в позаклітинному секторі – зменшення об'єму в судинах внаслідок виходу в позасудинний простір. Такі порушення іменуються **набряками**. Розрізняють місцеві й загальні набряки. До останніх відносяться ниркові, печінкові, серцеві, голодні, гормональні.

Клітинна гіпогідратація (ексикоз), яка виникає внаслідок переходу частини води з клітин в позаклітинну рідину із-за підвищення її осмоляльності (гіпернатріємія, гіперглікемія при цукровому діабеті та ін.) порушує функції будь-яких клітин (в першу чергу, клітин головного мозку). Втрата ними води приводить до функціональних розладів головного мозку та навіть до коматозного стану. Навпаки при гіпонатріємії (прийом діуретиків, введення розчинів, що не містять натрій, та ін.) осмоляльність позаклітинної рідини знижується, і вода за градієнтом концентрації переходить з позаклітинного сектору в клітини з розвитком клітинного набряку. Особливо небезпечним є набряк головного мозку.

Таким чином, порушення водно-сольового балансу може бути зумовлено зовнішніми втратами води та/або солей, їх недостатнім чи надмірним надходженням в організм або патологічним розподілом між водними секторами. Як зазначалось вище, всі види порушень водного обміну можна розділити на дві групи – дегідратація та гіпергідратація. В кожній групі (в залежності від наявності супутніх електролітних порушень та їх характеру) розрізняють три варіанти: **гіпотонічні** (порушення зі зниженням осмотичного тиску), **ізотонічні** (без зміни тиску) та **гіпертонічні** (з підвищенням тиску).

Характеристика та причини виникнення різних варіантів порушень водного-електролітного обміну

	Дегідrataція	Гіпергідrataція
Гіпотонічна	Розвивається при втраті солей (передусім, катіонів натрію) без адекватної втрати води. Виникає при блюванні, діареї, введенні діуретиків, при гіпоальдостеронізмі тощо.	Зумовлена надмірним надходженням безсольових рідин, порушенням виведення води при нирковій недостатності, гіперсекреції антидіуретичного гормону (синдром Пархона) чи порушенням каналцевої реабсорбції іонів (синдроми Барттера-Шварца, Гітельмана). Вода накопичується в усіх водних сегментах рівномірно, виникають гіпонатріємія та гіпоосмолярність. Також це може виникнути у хворих з порушеною видільною функцією нирок при введенні їм значних об'ємів розчину глюкози.
Ізотонічна	Розвивається в разі аномально збільшеного виведення натрію (найчастіше з секретом залоз травного каналу). Причинами є повторне блювання, проноси, формування великих трансудатів (асцит), кровов- та плазмовтрати при опі-ках, перитонітах, панкреатитах тощо. Нирки реагують зменшенням діурезу (олігурія, анурія), підвищується залишковий азот крові. Можуть розвинутися коматозний стан і колапс.	Це збільшення позаклітинного об'єму рідини без порушення осмотичного тиску. Може бути наслідком серцевої недостатності (збільшується об'єм крові без порушення осмолярності), гіпопротеїнемії при нефротичному синдромі, коли об'єм крові залишається сталим завдяки переміщенню рідкої частини в інтерстиціальний сегмент (з'являються набряки кінцівок, може розвинутися набряк легенів).
Гіпертонічна	Пов'язана з втратою води без втрати натрію. Виникає в людей, які не мають доступу до води; залишених без догляду хворих, що не реагують на відчуття спраги; після аномально великого виділення води без наступної компенсації; у хворих з нецукровим і цукровим діабетом; при центральних розладах осморегуляції (пухлини мозку, черепно-мозкова травма). Це також може викликати сольова інтоксикація (введення надлишку хлориду натрію аліментарного чи ятрогенного походження).	Збільшення об'єму рідини в позаклітинному просторі з одночасним зростанням осмотичного тиску та зневодненням клітин. Затримка натрію не супроводжується адекватним затриманням води, позаклітинна рідина стає гіпертонічною і вода виходить з клітин для досягнення стану осмотичної рівноваги. Причини порушення: пиття морської води, черепно-мозкова травма тощо. Якщо стан зберігається тривалий час, може настати смерть у зв'язку з ушкодженням клітин ЦНС.

Контрольні питання

1. Фізіологічні особливості утворення сечі в організмі людини.
2. Принципи збору та етапи дослідження сечі.
3. Значення загального клінічного аналізу сечі.
4. Особливості основних показників клінічного аналізу сечі в залежності від віку людини і різних фізіологічних станів (вагітність, переохолодження, надмірне фізичне і психічне навантаження).
5. Загальні властивості сечі. Фізичні властивості сечі: нормальний добовий діурез, частота сечовипускання, питома вага, колір, прозорість сечі, макроскопічні домішки.
6. Зміни фізичних параметрів сечі при патології (нефротичний синдром, сечокам'яна хвороба).
7. Методи дослідження функціональної здатності нирок.
8. Біохімічні дослідження при захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів.
9. Хімічний склад сечі в нормі та патології.

10. Загальне поняття про станах: гематурія, гемоглобінурія, гемосідерінурія порфірінурії, міоглобінурія.
11. Діагностичне значення визначення крові і її пігментів в сечі.
12. Кліренс. Визначення кліренсу за рівнем сечовини і креатиніну в сечі і крові.

Завдання для аудиторної роботи

1. Замалювати схему будови нефрона і відзначити його основні структурні елементи:
2. Дайте визначення поняттю «пори́г виведення». Які речовини відносяться до пороговим і безпороговими?
3. Правила збору сечі для лабораторного дослідження
4. Охарактеризуйте основні процеси сечоутворення, заповніть таблицю

Назва процесу	Характеристика процесу	Регуляція процесу
Фільтрація		
Реабсорбція		
Секреція		

5. Нормальні величини показників: добовий діурез, частота сечовипускання, співвідношення нічного і денного діурезу.
6. Колір сечі.
Фізіологічні стану, при яких змінюється колір сечі.

Патологічні стани, які супроводжуються зміною кольору сечі.

колір сечі	Патологічні стани	Причини
Темно-жовтий		
Блідий, безбарвний		
Темно-бурий		
Темний, майже чорний		
Червоний		
Колір «м'ясних помиїв»		
Колір «пива» (зеленувато-бурий)		
Зеленувато-жовтий		
Білуватий		
Молочний		

Лікарські препарати, що викликають зміну кольору сечі.

7. Запах і прозорість сечі в нормі. Фізіологічні стану, при яких спостерігається зміна даних показників.

8. Відносна щільність сечі. Методи визначення.

9. Принцип забору і показники сечі за Зімницьким. Клініко-діагностичне значення.

10. Показники загального аналізу сечі в нормі.

12. Заповніть таблицю:

Патологічний процес	Причини виникнення	Захворювання, при яких може спостерігатися
Гематурія		
Гемоглобінурія		
Гемосідеринурія		
Порфіринурія		
Міоглобінурія		

12.Види і причини протеїнурії.

Тема 9. Дослідження мокротиння. Зміни клінічного аналізу мокротиння при захворюваннях та при дії ліків.

Мокрота (sputum) - патологічний секрет, що виділяється з кашлем з дихальних шляхів. Дослідження мокротиння допомагає встановити характер патологічного процесу. В органах дихання, а в ряді випадків визначити його етіологію.

Клінічне дослідження мокротиння включає огляд, вимір кількості, вивчення фізичних, хімічних властивостей, мікроскопічне. бактеріоскопічне і цитологічне дослідження.

Правила збору матеріалу: мокроту для досліджень слід брати після полоскання рота в суху скляну банку або чашку Петрі в ранкові години (краще до їди). У несвіжій мокроті розмножується сапрофітна флора, що

руйнує формені елементи. При необхідності мокроту зберігають в прохолодному місці (в холодильнику).

Макроскопічному дослідженні мокротиння

Вивчення мокроти починають з її огляду (макроскопічне дослідження) спочатку в прозорій банку, потім в чашці Петрі, яке ставлять поперемінно на чорний і відзначаючи кількість мокротиння, її характер, колір, запах, консистенцію, шаруватість, наявність різних включень.

КІЛЬКІСТЬ

Добова кількість мокроти коливається в широких межах від 1 до 1000 мл і більше.

Погане кількість мокротиння виділяється при запаленні дихальних шляхів:

- ларингіті, трахеїті, гострому бронхіті;
- бронхіальній астмі поза нападу;
- бронхопневмонії.

При хронічному бронхіті, туберкульозі легенів мокротиння виділяється 25-100 мл.

Рясна кількість мокротиння (Від 0,5 до 2 л) виділяється при: бронхоектатичної хвороби; абсцес легені; деяких глистових захворюваннях.

При прориві емпієми кількість її може доходити до 4 л. Добова кількість мокроти визначають тільки при деяких захворюваннях легенів, які супроводжуються виділенням великої її кількості. З цією метою мокроту поміщають в мірний циліндр, в ньому ж після відстоювання мокротиння протягом години визначають розподіл па шари.

КОЛІР МОКРОТИННЯ

Забарвлення мокроти залежить від кількості лейкоцитів і домішки еритроцитів. Домішка еритроцитів в залежності від характеру змін гемосидерина обумовлює червоний, бурий або іржавий колір мокротиння. Мокрота може тільки місцями фарбуватися кров'ю або мати злегка червонуватий (бурий) відтінок.

Мокрота малинового кольору або відтінку спостерігається при аутолизе раку або інших злоякісних новоутворень легкого.

жовтий колір мокротиння відзначається при загальній жовтяниці і розтині абсцесу печінки в легеню.

чорний колір мокротиння викликаний значною домішкою вугільного пилу.

Мокрота коричневого (шоколадного) кольору виділяється при абсцесі, бронхоектази легкого, прорив емпієми плеври через бронх внаслідок розкладання гемосидерина ферментами анаеробних бактерій.

Колір мокротиння може бути обумовлений домішками вина, кави, лікарських засобів і ін.

Консистенція

Мокротиння буває рідкої, тягучою, студенистою, помірно в'язкому, в'язкої консистенції.

Консистенція мокротиння багато в чому залежить від вмісту в ній мікроорганізмів, протеолітичні ферменти яких сприяють розкладанню мокротиння. При посиленні запального процесу в бронхах поряд зі збільшенням кількості білка, лейкоцитів і загальної чисельності патогенних мікроорганізмів, як правило, відзначається розрідження мокротиння.

Антибактеріальна терапія сприяє загущення мокротиння.

ХАРАКТЕР

Розрізняють серозну, слизову, гнійно-слизову, слизистоогнійниую, серозно-гнійну, кров'янисту і астматичну мокроту. Характер харкотиння встановлюється остаточно при мікроскопічному дослідженні з урахуванням її кольору.

слизова мокрота зазвичай безбарвна или злегка білувата, низька. Відділяється при гострому бронхіті, катарах верхніх дихальних шляхів, при вирішенні нападу бронхіальної астми.

серозна мокротиння безбарвна, рідка, піниста, спостерігається при гострому набряку легкого.

Слизисто-гнійна мокрота жовтого або зеленуватого кольору, в'язка; утворюється при хронічному бронхіті, трахеїті, бронхопневмонії.

Чисто гнійна, однорідна, напіврідка, зеленувато-жовта мокроту й відкритого в бронх абсцесу легкого, при прориві змієми плеври в порожнину бронха.

кров'яниста мокрота може бути як чисто кров'яний при легеневиx кровотечах (туберкульоз, рак, актиномікози), так і змішаного характеру, наприклад слизисто-гнійна м крові при бронхоектазах, серозно-кров'яниста при набряку легкого, слизисто-кров'яниста при інфаркті легкого або застої в малому колі кровообігу, гнійно-кров'яниста, напіврідка при гангрені і абсцес легені. Якщо кров виділяється повільно, гемоглобін її перетворюється в гемосидерин і надає мокроті іржавий колір, характерний для крупозної пневмонії.

астматична мокрота містить жовтуваті плотноваті розсипчасті клаптики з великою кількістю еозинофілів і кристалів Шарко-Лейдена.

РОЗПОДІЛ НА ШАРИ

При хворобах з рясним відділенням не надто густого мокротиння вона в скляній посудині зазвичай розшаровується.

двошарова мокрота - гній і серозна рідина - характерна для абсцесу легені.

тришарова гній, серозна рідина і пінистий шар з при месью слизу --- для бронхоестатической хвороби, гангрені. Гнильного бронхіту, іноді туберкульозу (при наявності каверн).

ЗАПАХ

Запах у мокротиння частіше відсутня. Якщо ж у свежевигляданої мокротиння є смердючий або гнильний запах, то це свідчить про розпад тканини, що може бути при гангрені легкого або розпадається раку. Запах

може бути від розкладання білків мокротиння при затримці її в порожнинах (абсцес, бронхоектази. Іноді при окрота з прожилками туберкульозі).

РЕАКЦІЯ СЕРЕДОВИЩА

Реакція середовища в мокроті, як правило, лужна. Кислої вона стає при розкладанні і від домішок шлункового соку (при кривавої блювоти).

НАЯВНІСТЬ РІЗНІ ВКЛЮЧЕННЯ, ПАТОЛОГІЧНИХ ЕЛЕМЕНТІВ, ПАРАЗИТІВ В МОКРОТІ

Розгляд проводиться в чашці Петрі на білому або чорному тлі. Ів окремих елементів, помітних неозброєним оком, в мокроті можуть бути виявлені:

спіралі Куришмана у вигляді невеликих щільних звивистих білуватих ниток;

згустки фібрину - білуваті і червонуваті деревовидно розгалужені освіти (при фибринозном бронхіті, рідше при крупозної пневмонії);

рісovidние зерна (сочевиці) - невеликі зеленувато-жовті щільні грудочки, що складаються з обизвествлених пластичних волокон, кристалів, холестерину і мив і містять мпкобактеріп туберкульозу;

пробки Дітріха а подібні до сочевиці по виду і складу, по що не містять мікобактерії туберкульозу і видають при роздавлюванні смердючий запах (зустрічаються при гангрені, хронічному абсцесі, гнильному бронхіті, брoпхоектазах);

зерна ванна при розпаді старих туберкульозних друзи актиноміцетів у вигляді жовтуватих зерняток, нагадують манну крупу;

обривки хітинової оболонки ехінококового міхура: іекротізірованние шматочки тканини легкого і пухлин.

Мікроскопічне дослідження мокротиння

Мокрота майже завжди інфікована, тому поводитися з нею слід обережно. Особливо ретельної обробки (миття) вимагає вживана лабораторний посуд. Гак, мікобактерії туберкульозу важко піддаються руйнуванню, тому при недостатній обробці посуду вони можуть виявлятися в мокроті людини, яка не страждає на туберкульоз, а також служити джерелом інфекції.

ВИВЧЕННЯ нативної препарат

1. Епітелій і інші клітинні елементи

плоский епітелій - це слищепний епітелій слизової оболонки ротової порожнини, носоглотки, надгортанника і голосових зв'язок, що має вигляд плоских багнистих клітин з невеликим пікношчес-ким ядром і гомогенної цитоплазмою. Виявляється в будь-якому про Браз це м про кроти.

Особливої діагностичного значення не має.

Циліндричний або призматичний миготливий епітелій може мати різну форму, переважно клиновидную, рідше - округлу, трикутну, неправильну; округле або овальне ядро розташоване переважно ексцентрично, ближче до базалиюй частини клітини, з наявністю в широкій

(апикальної) частини клітини кутикули і вій, чітко окресленої гомогенної цитоплазми.

Поодинокі клітини зустрічаються в будь-якій мокроті, а в великій кількості - при ураженнях дихальних шляхів (бронхіт, бронхіальна астма).

Нейтрофіли при великому збільшенні мають вигляд округлих, іноді неправильної форми клітин діаметром 10-12 мкм з зернистою цитоплазмою і ядром, що складається з декількох з е ГМ е НТО в.

З'являються вони в мокроті при різних запальних процесах в органах дихання; найбільше їх спостерігається при гнійному запаленні, при якому вони часто піддаються жировому дистрофії і розпаду, тому в деяких місцях препарату знаходять зернисту безструктурну масу.

Еозинофілії гранулоцити зустрічаються в мокроті у вигляді окремих клітин, а також груп і скупчень. Клітини мають округлу форму і заповнені зернистістю однакового розміру і однакової форми. У патівном препараті еозинофілії лейкоцити легко відрізнити від інших клітин з цієї однорідної великої блискучої зернистості. Для більш точного розпізнавання еозілофілів препарат фарбують за Паппенгейму точно так же, як і мазки крові, але протягом меншого часу (8-10 хвилин).

У великій кількості еозинофіли спостерігаються в мокроті при алергічних станах (бронхіальна астма, еозінофілії бронхіт, ехіпококкоз легкого).

еритроцити зустрічаються в мокроті головним чином в незміненому вигляді при руйнуванні тканини легкого, при пневмонії, інфаркті легкого і т. д.

альвеолярнімакрофаги - великі клітини круглої форми розміром від 10 до 25 мкм (в 2-3 рази більше лейкоцитів) рстпкулосеп-дотеліаліюго походження. В забарвлених препаратах цитоплазма їх піниста, блідо-блакитного кольору, з виразними контурами. Характерною особливістю альвеолярнихмакрофагів є наявність в їх цитоплазмі різноманітних включень - фагоцитовані вугільного пилу (пилові клітини), тютюнового пігменту, безбарвних мієлінових зерен (рис. 24).

Альвеолярнімакрофаги, що містять гемосидерин або еритроцити, називаються «клітинами серцевих вад» або сидерофагами. «Клітини серцевих вад» зустрічаються при попаданні еритроцитів в порожнину альвеол. Це може спостерігатися при застої в малому колі кровообігу, особливо мітральному стенозі, а також при інфаркті легкого, крововиливах, при пневмонії. Для більш достовірного визначення вищевказаних клітин проводять так звану реакцію на берлінську блакить: з препарату, в якому були виявлені альвеолярні фагоцити з золотисто-жовтою зернистістю, знімають покривне скло і підсушують його на повітрі. На препарат наливають 1-2 краплі 5% -ного розчину жовтої кров'яної солі і через 2-3 хв 1-2 краплі 3% -ного розчину соляної кислоти, перемішують, накривають покривним склом і вивчають під великим збільшенням. При наявності гемосидерина зерна забарвлюються в синій колір.

Альвеолярнімакрофаги в невеликій кількості є в кожній мокроті, але при запальних захворюваннях їх більше.

Функції альвеолярнихмакрофагів різноманітні: вони беруть участь в реакціях клітинного та гуморального імунітету, секретують лізосомальніферменти, простагландіни, інтерферон, циклічні нуклеотиди, деякі компоненти комплементу і ряд інших речовин, здатних впливати на відтворення і активацію лімфоцитів, фібробластів та інших клітинних елементів.

Клітини злоякісних пухлин нерідко потрапляють в мокроту, особливо якщо пухлина росте Альвеолярні макрофаги - великі клітини круглої форми розміром від 10 до 25 мкм (в 2-3 рази більше лейкоцитів) рстпкулоеп-дотеліаіліюого походження. В забарвлених препаратах цитоплазма їх піниста, блідо-блакитного кольору, з виразними контурами. Характерною особливістю альвеолярнихмакрофагів є наявність в їх цитоплазмі різноманітних включень - фагоцитовані вугільного пилу (пилові клітини), тютюнового пігменту, безбарвних мієлінових зерен (рис. 24).

Альвеолярнімакрофаги, що містять гемосидерин або еритроцити, називаються «клітинами серцевих вад» або сидерофагами. «Клітини серцевих вад» зустрічаються при попаданні еритроцитів в порожнину альвеол. Це може спостерігатися при застої в малому колі кровообігу, особливо мітральному стенозі, а також при інфаркті легкого, крововиливах, при пневмонії. Для більш достовірного визначення вищевказаних клітин проводять так звану реакцію на берлінську блакить: з препарату, в якому були виявлені альвеолярні фагоцити з золотисто-жовтою зернистістю, знімають покривне скло і підсушують його на повітрі. На препарат наливають 1-2 краплі 5% -ного розчину жовтої кров'яної солі і через 2-3 хв 1-2 краплі 3% -ного розчину соляної кислоти, перемішують, накривають покривним склом і вивчають під великим збільшенням. При наявності гемосидерина зерна забарвлюються в синій колір.

Альвеолярнімакрофаги в невеликій кількості є в кожній мокроті, але при запальних захворюваннях їх більше.

Функції альвеолярнихмакрофагів різноманітні: вони беруть участь в реакціях клітинного та гуморального імунітету, секретують лізосомальніферменти, простагландіни, інтерферон, циклічні нуклеотиди, деякі компоненти комплементу і ряд інших речовин, здатних впливати на відтворення і активацію лімфоцитів, фібробластів та інших клітинних елементів.

Клітини злоякісних пухлин нерідко потрапляють в мокроту, особливо якщо пухлина росте ендобронхіально і розпадається.

В нативному препараті ці клітини виділяються своїм атипизмом: великими розмірами, різноманітної потворною формою, великим ядром (рис. 25). Однак при хронічних запальних процесах в бронхах, що вистилає їх епітелій металазірується, набуває атипові риси,

Які мало відрізняються від пухлинних клітин. З цього визначити пухлинні клітини можна тільки в разі знаходження комплексів антисептичних і притому поліморфних клітин, особливо якщо вони розташовуються на волокнистій основі або спільно з еластичними волокнами.

2. Еластичні волокна

еластичні волокна є сполучнотканинними. елементами і з'являються в мокроті під час розпаду легеневої тканини: найчастіше при туберкульозі, але можуть бути і при раку, абсцесі, гангрені і ехінококозі.

Еластичні волокна мають .Вид тонких, блискучих двох контурних вигнутих волоконец однаковою на всьому протязі товщини, дихотомічний розгалужених, що зберігають альвеолярне розташування. Так як вони виявляються далеко не в кожній клітині мокротиння, для полегшення пошуків вдаються до методики їх концентрації і фарбування, після чого еластичні волокна зберігають описаний вище характер і виділяються яскраво-червоним кольором.

коралоподібні волокна являють собою еластичні волокна, покриті милом. Вони тьмяні, товщі еластичних волокон, зустрічаються у вигляді окремих шматків і різних скупчень.

Виявлення таких волокон в мокроті свідчить про наявність туберкульозних каверн.

фібрин є сетевидной розташовані паралельні тонкі волокна.

Значна кількість фібрину в мокроті часто спостерігається при запальних процесах (фібринозний бронхіт, туберкульозі, актиномікоз, крупозна пневмонія).

спіралі Куршмана являють собою слизові освіти різної величини .. Мікроскопічно спіралі Куршмана мають вигляд закрученої слизу з центральної щільною осьової ниткою містять лейкоцити (в основному еозинофільні) і кристали Шарко-Лейдена.

Спіралі Куршмана з'являються в мокроті. при різних бронхітах, найчастіше при бронхіальній астмі, рідше при пневмонії, раку, легені.

3. Кристалічні включення

Кристали Шарко-Лейдена являють собою безбарвні октаедри різної величини, що нагадують стрілку компаса. Вони складаються з білка, що звільняється при розпаді еозинофілів.

Зустрічаються в мокроті, що містить багато еозинофілів (бронхіальна астма, еозинофільний бронхіт, гнильні ураження легень, легенева двуустка).

кристали гематойдина утворюються при розпаді гемоглобіну в безкисневому середовищі при розпаді легеневої тканини. Це ромбические або голчасті кристали жовто-бурого кольору.

В мокроті вони найчастіше спостерігаються при абсцесі, рідше - при гангрені легені.

кристали холестерину з'являються (туберкульоз, новоутворення, абсцеси, ехінококоз легенів) в результаті розпаду жиру.

Кристали жирних кислот зумовлені застоєм мокроти в порожнинах (туберкульоз, абсцес легені, бронхоектази).

4. Гриби і паразити

друзи актиноміцетів являють собою скупчення променистого гриба у вигляді дрібних, щільних, жовтуватих зерен. При великому збільшенні середина друз є густі скупчення радіально розташованих зернистих ниток променистого гриба, які на периферії закінчуються потовщеннями у вигляді колбовидних утворень. При фарбуванні роздавленою друзи по граму міцелій набуває фіолетового забарвлення, а колбочки - рожеву.

При актиномикозе легких в нативних препаратах харкотиння крім друз актиноміцетів зазвичай виявляються великі ксантомні клітини, іноді у великій кількості. Тому при наявності цих клітин необхідно шукати друзи актиноміцетів.

Дріжджові гриби роду *Candida* - почкующіся клітини і короткі почкующіся нитки псевдомицелія (клітини круглої або овальної форми, псевдомицелій - членистий, гіллясте, суперечки на ньому розташовуються мутовками).

Зустрічаються при тривалому лікуванні антибіотиками і у дуже ослаблених хворих.

Елементи ехінокока виявляються в мокроті при ехінококозі легень. При дослідженні виявляються дрібні бульбашки, частки хітинової оболонки міхура, а також гаки ехінокока. При ехінококозі легкого в мокроті також можна виявити ксантомні клітини і кристали холестерину.

В мокроті також можуть бути виявлені личинки аскариди, яйця пневмоцисти, трихомонади.

5. Бактерії

Виявляються в забарвлених мазках.

мікобактерії туберкульозу - при туберкульозі легенів; пневмококи - при крупозній пневмонії в слизисто-кров'янистій мокроті і при хронічному бронхіті;

стрептококи і стафілококи - в гнійній мокроті при абсцес легені, бронхоектазах, бронхітах і пневмонії.

Вивчення забарвлених препаратів

Мікроскопія забарвлених препаратів має на меті вивчення мікробної флори мокротиння і деяких її клітин. З останніх найбільш важливо визначення клітин злоякісних пухлин.

Зібрані з 4-6 різних місць гнійні частки мокротиння поміщають на скло, ретельно розтирають іншим предметним склом до гомогенної маси, висушують на повітрі, фіксують над плем'ям пальника.

Фарбування виробляють за методом Романовського - Гімза, методу Ціля - Нільсена, методом Грама і проводять мікроскопію з иммерсионной системою.

1. Забарвлення препаратів для вивчення клітин крові в мокроті

Забарвлення метиленовим синім. На приготований і зафіксований препарат наливають на 2-3 хв фарбу так, щоб вона покривала все скло, потім фарбу змивають дистильованою водою, препарат висушують і поміщають під мікроскоп для огляду.

Забарвлення за Романовським-Гінза вживають для дослідження клітинних елементів крові в мокроті.

2. Забарвлення препаратів для бактеріоскопічного дослідження **Техніка приготування препаратів**

Для бактеріоскопічного дослідження готують одночасно 2 препарату: один для виявлення мікобактерій туберкульозу, другою - для виявлення інших мікроорганізмів. Для першого препарату відбирають ті ж частинки, що були призначені для мікроскопії, для другого - гнійні частки. Взятий матеріал розподіляють по предметному склу до отримання досить ажурною сіточки (матеріал на першому склі розподіляють на 2/3 його поверхні, на другому в центрі). Потім обидва препарати фіксують шляхом триразового проведення над полум'ям пальника. Перший препарат фарбують за методом Циля - Нільсена, забарвлення другого препарату виробляють за методом Грама.

Забарвлення за Цілем-Нільсеном

1. Краски і реактиви:

- фуксин Циля: 1 г основного фуксину, 2 - 3 краплі гліцерину, 10 мл 96% -ного етанолу, 5 мл 5% -ного розчину фенолу, 90 мл дистильованої води. До фуксину, вміщеної в порцелянову ступку, додають гліцерин, добре розтирають, поступово доливають розчин фенолу, етанол і воду; залишають на добу, фільтрують;

- 3% -ний спиртовий розчин соляної кислоти: 3 мл концентрованої соляної кислоти (відносна щільність 1,19) і 97 мл 96% -ного етапола;

- 0,025% -ний водний розчин метиленового синього: 0,25 метиленового синього розчиняють в одному. літрі води.

2. Техніка забарвлення

На фіксований препарат кладуть фільтрувальний папір, наливають фуксин Циля, пінцетом беруть предметне скло і тримають над полум'ям пальника до появи парів. Дають йому охолонути протягом 3-5 мні, знімають фільтрувальний папір, промивають водою, занурюють в 3% -ний спиртовий розчин соляної кислоти на 5 хв для знебарвлення. Після цього препарат промивають водою і знову проводять знебарвлення. Матеріал повинен мати сірувато-рожевий колір. Потім препарат дофарбовують метиленовим синім протягом 20-30 с, промивають водою і висушують на повітрі. Висушений препарат розглядають під мікроскопом з иммерсією з піднятим конденсором.

Мікобактерії туберкульозу забарвлюються в червоний колір (вага інші елементи - синій), мають вигляд тонких, злегка вигнутих

паличок різної довжини з потовщенням на кінцях або посередині, розташовуються групами або поодиночі.

У лабораторній практиці використовується також метод люмінесцентної мікроскопії для виявлення мікобактерій туберкульозу: на чорному тлі препарату мікобактерії туберкульозу мають вигляд золотисто-жовтих світяться паличок.

Забарвлення по Граму

1. Фарби та реактиви:

— розведений фуксин Ціля (фуксин Пфейффера): 1 частина фуксину Ціля + 9 частин дистильованої води;

— реактив Люголя; 2 г йодиду калію розчиняють в 300 мл дистильованої води, в отриманому розчині розчиняють 1 г кристалічного йоду; реактив зберігають в посуді з темного скла;

— карболовий розчин генціановий фіолетового: 1 г барвника розтирають у ступці з 2 г карболової кислоти, додаючи невеликими порціями 10 мл 96% -ного етанолу; суміш зливають в градуйований циліндр, змиваючи її порціями дистильованої води, доводять дистильованою водою до мітки 100 мл; залишають на добу, потім фільтрують.

2. техніка забарвлення

На фіксований препарат накладають фільтрувальний папір і поверх наливають карболовий розчин генціановий фіолетового па 1-2 хв. Знімають фільтрувальну папір, опускають в розчин Люголя на 2 хв, знебарвлюють в 96% -ному спирті до сіруватого кольору, промивають у воді, потім дофарбовували 10% -ним розчином карболової фуксину протягом 10-15 с, промивають у воді, висушують.

У препаратах харкотиння, забарвлених по Граму, можуть бути виявлені стрептококи, стафілококи, діплобацілли, диплококки Френкеля та інші мікроорганізми.

Для підтвердження правильності знаходження цих бактерій і визначення чутливості їх до антибіотиків проводиться посів мокроти на поживні середовища.

Контрольні питання

1. Клініко-діагностичне значення лабораторного дослідження мокротиння.
2. Загальні поняття лабораторної діагностики захворювань дихальних шляхів і легенів.
3. Методи лабораторного дослідження мокротиння.
4. Морфологічні елементи мокротиння здорової людини.
5. Зміни мокротиння при різних захворюваннях: бронхіт, бронхіальна астма, запалення легенів, туберкульоз і рак легенів.
6. Зміни клінічного аналізу мокротиння під впливом лікарських препаратів, їх значення для оцінки ефективності фармакотерапії.

Завдання для аудиторної роботи

1. Правила збору мокротиння для лабораторного дослідження.

2. Як готується нативний препарат мокротиння для мікроскопічного дослідження.

3. Намалюйте елементи мокротиння в нативному препараті.

4. Опишіть методику забарвлення препаратів мокротиння за Цілем-Нільсеном.

5. Характеристика мокротиння при різних легеневих патологіях (заповнити таблицю)

Характер і колір мокротиння	Патологічний процес
Безбарвна, прозора (слизова)	
Жовтувата (слизисто-гнійне)	
Зелена (гнійно-слизові, гнійне)	
Жовта	
Колір іржі	
Рожевий колір слизового мокротиння	
Другий колір красного відтінку	
Чорний, сірий	

Тема 10. Лабораторні дослідження при захворюваннях ендокринної системи. Гормони гіпоталамуса, гіпофіза. Гормони щитовидної, парашитовидної залоз. Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну. Порушення кальцієвого гомеостазу. Патологія щитовидної залози.

Клітини залоз внутрішньої секреції синтезують біологічноактивні речовини (**гормони**), специфічні для кожної ендокринної залози, та виділяють їх безпосередньо в кровотік. В цьому полягає їх відмінність від залоз зовнішньої секреції (**екзокринних залоз**), які виділяють свої секрети через протоки в зовнішнє середовище. До числа екзокринних залоз відносять слинні, слізні і потові залози, залози ШКТ, бронхів і т.п.

Гормони (від др-грец. ὁρμάω – *побуджую*) – це біологічноактивні речовини органічної природи, які поступають в кров, досягають з нею різних органів і тканин, де зв'язуються з **рецепторами клітин-мішеней** та впливають на обмін речовин в них (*знижують або стимулюють*) і на їх фізіологічні функції. Гормони є **гуморальними регуляторами** практично всіх життєво важливих функцій організму.

Сучасній науці відомо більше 60 гормонів. Більшість з них нездатні відкладатися в людському організмі і накопичуватися там. Окрім вітаміну Д, який може запасати печінка, і **тиреоглобуліну**. Саме тому для нормального функціонування організму вкрай необхідне безперебійне вироблення гормонів. Їх кількість залежить від фізичного і психічного стану людини, її віку, а також від часу доби.

Класифікація гормонів.

I. За хімічною будовою

1. Білково-пептидні гормони (*вазопресин, окситоцин, гормони гіпоталамусу, інсулін, глюкагон, парат-гормон, кальцитонін, тропні гормони гіпофізу та ін.*).
2. Гормони, похідні амінокислот (*катехоламіни, дофамін, тироксин, серотонін*).
3. Гормони-стероїди (*кортизол, альдостерон, статеві гормони*).

II. За механізмом дії

1. Мембранний (*позаклітинний*) механізм дії (*адреналін, глюкагон, гормони гіпофізу, вазопресин, окситоцин, паратгормон, кальцитонін і ін.*).
2. Цитозольний (*внутрішньоклітинний*) механізм дії (*тироксин, кортикостероїди, гормональні форми вітамінів D₃ та A*).
3. Мембранно-цитозольний (*комбінований*) механізм дії (*інсулін*)

III. За місцем синтезу

1. Гормони центральних ендокринних залоз (*гіпоталамус, гіпофіз*).
2. Гормони периферійних ендокринних залоз (*наднирники, щитоподібна залоза*).
3. Гормони органів змішаних функцій (*інсулін, статеві*)
4. Гормони дифузної ендокринної системи.

IV. За характером біологічної дії

1. Гормони, регулюючі синтез інших гормонів
2. Гормони, регулюючі обмін речовин.
3. Гормони, регулюючі водно-солевий обмін.
4. Гормони, регулюючі обмін кальцію та фосфору
5. Гормони, регулюючі репродуктивну функцію.

V. За об'ємом біологічної дії

1. Істинні (*справжні*) гормони (*гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз, щитовидна та паращитовидні залози, острівці Лангерганса підшлункової залози, наднирники; статеві залози*).

2. Гормоноїди (*гормоноподібні речовини*) (*парагормони, тканинні гормони, гістогормони, гормони місцевої дії*).

Рецептори гормонів представляють собою сполуки білкової природи, здатні специфічно взаємодіяти з певними гормонами. Рецептор може бути представлений окремою молекулою, частиною молекули або тільки певною функціональною групою даної молекули. В деяких випадках рецепторами служать мембранні ферменти.

Мембранні рецептори – це складні білки глікопротеїни, в яких структурно виділяють наступні домени:

а) *позаклітинний (впізнаючий)* – для контакту з первинним месенджером (гормоном) на поверхні плазматичної мембани;

б) *трансмембранний* – забезпечує просторову орієнтацію рецептора;

в) *внутришньоклітинний* – зв'язує рецептор з системою передачі гормонального сигналу на вторинні месенджери, а саме з G-білком-трансдуктором.

Структурно-функціональна характеристика мембранних рецепторів:

1. **Іонотропні** – поєднують функції **рецептора** та **іонного каналу**. Активуються іонами, гормонами, нейромедіаторами, приєднання яких відкриває іонний канал і викликає іонні струми. Передача сигналу – найшвидша (за секунди).

2. **Метаботропні** – типові для білкових гормонів. В комплексі з G-білком-транс-дуктором сприяють утворенню вторинних месенджерів. Передача сигналу – за хвилини.

3. **Тирозинкіназні** – одночасно виконують функції **рецептора, трансдуктора і фермента**. Характерний приклад – рецептори до інсуліну.

Види G-білків-трансдукторів:

– активатори аденілатциклази – стимулюють синтез ц-АМФ

– інгібітори аденілатциклази та активатори фосфодіестерази – знижують рівень ц-АМФ (система передачі сигналу соматостатину, простагландинів, ангіотензину II);

– активатори фосфоліпази С (система передачі сигналу вазопресину);

– активатори ГТФ-ази (онкобілки).

Вторинні месенджери – це речовини (сигнальні молекули), які:

– синтезуються в клітині-мішені *de novo* під впливом гормонів

– під впливом гормонів швидко та значно зростає їх концентрація

– активують ланцюг ферментів, котрі здійснюють специфічні, остаточні біохімічні реакції в клітині.

Характеристика найбільш поширених вторинних месенджерів.

1. Циклічний аденозинмонофосфат ц-АМФ – синтезується аденілатциклазою з АТФ, після сигналу від гормону, який передається через G-білок. Активує гормонзалежні ферменти (фосфопротеїнкінази А), які, в свою чергу, активують виконавчі ферменти.

Через ц-АМФ реалізують свої ефекти адреналін, глюкагон, тропні гормони гіпофізу та ін.

2. Циклічний гуанозинмонофосфат ц-ГМФ – синтезується гуанілатциклазою з ГТФ, після сигналу від гормону, який передається без участі G-білка. Активує гормонзалежні ферменти (фосфопротеїнкінази G), котрі фосфорилують білки, які транспортують іони хлору, розслабляють гладенькі м'язи судин і серця.

Через ц-ГМФ реалізують свої ефекти Na-уретичний гормон; токсини кишкових бактерій та ін.

3. Кальцій-кальмодулін (Ca^{+2}/KM) – білок кальмодулін, зв'язаний з 4 іонами Ca^{+2} . Після сигналу від гормону активує внутрішньоклітинні ферменти протеїнкінази C, які фосфорилують виконавчі кальцій-залежні ферменти: фосфодіестерази, фосфорилази, протеїнкінази, фосфоліпазу A2.

Через Ca^{+2}/KM реалізують свої ефекти гормони: кальцитонін, паратгормон, нейромедіатори.

4. Інозитолтрифосфат активує фосфоліпазу C, яка стимулює вихід Ca^{+2} в цитозоль і активацію відповідних протеїнкіназ.

5. Діацилгліцерол (ДАГ) проявляє активність через протеїнкіназу C, регулює активність факторів росту, проліферацію клітин.

Через інозитолтрифосфат і діацилгліцерол реалізують свої ефекти гормони вазопресин, окситоцин, ангіотензин та ін.

Причини порушення функції гормонів в організмі:

1. Недостатність гормону (первинна – зниження синтезу гормону ендокринною залозою в результаті аутоімунних процесів, інфекцій, інфаркту, спадкових захворювань, пухлин та вторинна – порушення механізмів центральної регуляції функції залози).

2. Надлишок гормону (первинний – підвищена продукція гормону залозою чи іншими тканинами (злоякісне переродження), вторинний – порушення механізмів центральної регуляції функції залози, ятрогенний – наслідок лікування гормонами).

3. Несприйнятливість (резистентність) тканин до гормонів (відсутність нормальної реакції тканин навіть на підвищену кількість гормонів як наслідок виникнення дефектів тканинних рецепторів гормонів, появи антитіл до гормонів або спадкової природи).

4. Синтез аномальних гормонів залозами внутрішньої секреції (найчастіше зустрічається при наявності вроджених генетичних відхилень).

Контрольні питання

1. Загальна характеристика ендокринної системи, центральні та периферичні ендокринні залози, їх взаємозв'язок та взаємозалежність.
2. Класифікація ендокринологічних захворювань згідно Міжнародної класифікації хвороб X перегляду.
3. Порядок та особливості обстеження хворих з ендокринною патологією.
4. Лабораторні дослідження в ендокринології та їх клініко-діагностичне значення. Діагностичні констеляції та алгоритми.

5. Йододефіцитні стани: визначення поняття, епідеміологія, медико-соціальні аспекти, форми та ступені.
6. Розповсюдженість та медико-соціальна значимість дефіциту йоду на території України. Державні заходи боротьби та профілактики.
7. Лабораторна та інструментальна діагностика йододефіцитних станів, інтерпретація отриманих результатів досліджень. Диференційна діагностика.
8. Гіпотиреоз: визначення поняття, епідеміологія, причини, види, форми та ступені, основи патогенезу.
9. Лабораторна та інструментальна діагностика гіпотиреозу, інтерпретація отриманих результатів досліджень. Диференційна діагностика.
10. Характеристика тиреоїдитів: визначення поняття, причини, види, форми та ступені, основи патогенезу.
11. Діагностика тиреоїдитів, інтерпретація отриманих результатів досліджень. Диференційна діагностика.
12. Основи патогенезу тиреотоксикозу.
13. Лабораторна та інструментальна діагностика гіпертиреозу, інтерпретація отриманих результатів досліджень.
14. Диференційна діагностика тиреотоксикозу.
15. Гіпокортицизм: визначення поняття, епідеміологія, причини, види, форми та ступені, основи патогенезу.
16. Лабораторна та інструментальна діагностика гіпокортицизму, інтерпретація отриманих результатів досліджень. Диференційна діагностика.
17. Гіперкортицизм: визначення поняття, епідеміологія, причини, види, форми та ступені, основи патогенезу.
18. Лабораторна та інструментальна діагностика гіперкортицизму, інтерпретація отриманих результатів досліджень. Диференційна діагностика.
19. Вроджена дисфункція кори наднирників. Лабораторна діагностика.
20. Феохромоцитома: етіологія, патогенез, симптоматика, діагностика, принципи профілактики та лікування.

Завдання для аудиторної роботи

1. Характеристика йоду як життєво необхідного елементу: шляхи надходження в організм та використання, добові потреби, біологічна роль.
2. Механізм виникнення та прояви (клінічні симптоми) йододефіцитних станів різного ступеню.
3. Загальні принципи лікування та профілактики йододефіцитних станів різного ступеню.
4. Прояви (клінічні симптоми) гіпотиреозу різного ступеню.
5. Загальні принципи лікування та профілактики гіпотиреозу.

- 6.Прояви (клінічні симптоми) тиреоїдитів. Загальні принципи лікування та профілактики.
7. Гіпертиреоз: визначення поняття, епідеміологія, причини, види, форми та ступені,
8. Прояви (клінічні симптоми) гіпертиреозу різного ступеню.
9. Загальні принципи лікування та профілактики гіпертиреозу.
- 10.Патологія прищитоподібних залоз, її діагностика та терапія.
- 11.Прояви (клінічні симптоми) гіпокортицизму різного ступеню.
- 12.Загальні принципи лікування та профілактики гіпокортицизму.
- 13.Прояви (клінічні симптоми) гіперкортицизму різного ступеню.
14. Загальні принципи лікування та профілактики гіперкортицизму.

Тема 11. Цукровий діабет. Порушення метаболізму вуглеводів, ліпідів, амінокислот і водно-сольового обміну при цукровому діабеті. Клініко-біохімічна характеристика цукрового діабету, діагностика.

Цукровий діабет є поширеним захворюванням, вчасна лабораторна діагностика якого має важливе значення. Глюкозотолерантний тест проводиться з метою виявлення латентних форм цукрового діабету та наявності толерантності до глюкози на початкових етапах. При цукровому діабеті рівень глюкози натщесерце буває підвищеним, зростання глікемічної кривої відбувається повільно, зниження затягується, гіпоглікемічна фаза за час проведення тесту не спостерігається. Навантаження глюкозою супроводжується у більшості випадків глюкозурією. Чим більш чітко виражений цукровий діабет, тим пізніше досягається максимум глікемії та тим він вище.

Розрізняють дві основні групи **гіперглікемій**:

1. **Інсулярна** – пов'язана з недостатнім вмістом інсуліну або обумовлена неефективністю його дії.

2. **Неінсулярна** (позаінсулярна) – не залежить від впливу інсуліну. Найбільш істотне значення в її формуванні мають:

- гальмування синтезу глікогену
- посилений розпад глікогену
- підвищений глюконеогенез

- зниження утилізації глюкози тканинами

Гальмування синтезу глікогену або його посилений розпад найчастіше пов'язаний з дифузними ураженнями печінки феохромоцитомі (гіперфункція мозкового шару надниркових залоз – гіпекатехоламінемія).

Підвищений глюконеогенез та зниження утилізації глюкози тканинами під впливом гормональних антагоністів інсуліну (*глюкокортикоїдів, соматотропіну, глюкагону, тироксину* та ін.) спостерігається при синдромі Іценко-Кушинга (гіперпродукція кортизолу), акромегалії (гіперпродукція соматотропного гормону), тиреотоксикозі, глюкагономах.

Виділяють також гіперглікемії центрального походження – наслідок механічного, токсичного, гіпоксичного та ін. збудження нейронів «цукрового центру», який розташований на дні IV шлуночку довгастого мозку. Неврогенні гіперглікемії спостерігаються при травмах головного мозку, тромбозі мозкових судин, внутрішньочерепному крововиливі, а також при тяжкій інтоксикації, лихоманці, енцефалопатіях та інших станах. У цих випадках рівень глюкози підвищується несуттєво – максимум до 10 ммоль/л. Різновидом неврогенних гіперглікемій є емоційна.

Зниження вмісту глюкози в крові (**гіпоглікемія**) може бути обумовлене абсолютним (гіперплазія β -клітин острівців Лангерганса) або відносним (дегенерація α -клітин острівців Лангерганса) підвищенням рівня інсуліну, який інгібує глікогеноліз, гальмує глюконеогенез та прискорює трансмембранний транспорт глюкози в клітини.

Первинна гіперінсулінемія спостерігається, насамперед, при інсулін-продукуючих пухлинах острівців підшлункової залози (інсулінома – найчастіша функціонуюча ендокринна пухлина підшлункової залози, частота якої за даними деяких досліджень, складає до 60% і більше) і синдромі Золінгера-Елісона (гастронома).

Непанкреатична гіпоглікемія спостерігається в результаті порушення балансу між вираженістю процесів утворення та розпаду глікогену в печінці при гострих і хронічних гепатитах, цирозах, гострій і підгострій дистрофії печінки, алкогольній інтоксикації, отруєнні миш'яком, тривалій механічній жовтяниці, первинному або метастатичному раку печінки.

Гіпоглікемія супроводжує багато ендокринних захворювань, в тому числі гіпофізарну і надниркову недостатність, гіпофункцію щитовидної залози.

Вона може виникнути також і при цукровому діабеті внаслідок різкого зниження рівня глюкози при неправильно підібраній терапії(!).

Описані випадки транзиторної гіпоглікемії центрального походження – наслідки перенесених психологічних травм, енцефаліту, субарахноїдального крововиливу, пухлини мозку.

Зустрічається й спонтанна гіпоглікемія, що виникає після короткочасної аліментарної гіперглікемії, викликаній частим вживанням багатої вуглеводами їжі. Найчастіше вона відзначається у астеників, емоційно нестійких осіб, для яких характерна підвищена чутливість до інсуліну.

Особлива форма гіпоглікемії з кетозом виявляється у новонароджених дітей внаслідок дефіциту аланіну або при непереносимості лейцину, який індукує секрецію інсуліну. Також гіпоглікемічні стани спостерігаються у дітей, народжених від жінок хворих на цукровий діабет. Причиною цього є те, що підвищений вміст глюкози в крові матері передається плоду і викликає у нього гіперплазію β -клітин острівців Лангерганса, що зберігається після народження і викликає посилену продукцію інсуліну.

Глюкозурія. При фізіологічному рівні глюкози в крові в сечі здорової людини вона не виявляється, оскільки після фільтрації в клубочках реабсорбується в проксимальних канальцях нефронів. Нирковий поріг для глюкози складає 7,8-9,0 ммоль/л. Тому при гіперглікемії вище цих значень глюкоза виявляється в сечі (**гіперглікемія з глюкозурією**).

Разом з тим, поява глюкози в сечі визначається не тільки її концентрацією в крові. Це залежить також від стану нирок, тобто відповідності процесів фільтрації та реабсорбції глюкози в них. В зв'язку з цим розрізняють 2 групи глюкозурій: гіперглікемічна і нормо-глікемічна. Гіперглікемічна, як зазначалось вище, спостерігається при вираженій гіперглікемії. **Нормоглікемічна глюкозурія** пов'язана з порушенням реабсорбції глюкози в ниркових канальцях. Основними причинами її є інтоксикація ртуттю, окисом вуглецю, стрихніном, снодійними препаратами, хлороформом, морфіном та іншими сполуками. Також вона зустрічається при гломерулонефриті, хронічному пієлонефриті, нефро-склерозі, нефротичному склерозі, вагітності.

Розрізняють також аліментарну глюкозурію, яка спостерігається після прийому великої кількості вуглеводів і зникає через 2-3 години.

Найчастіше стійка і виражена гіперглікемія спостерігається при цукровому діабеті.

Цукровий діабет – одна з найбільш серйозних проблем сучасної світової медицини. За останні 30 років відмічається різке зростання розповсюдженості та чисельності захворювань на цукровий діабет в усьому світі, в першу чергу в промислово розвинутих країнах (5-6% населення). За даними ВООЗ, на сьогодні у світі нараховується 371 млн. хворих, а до 2025 року очікується 552 млн. хворих на цукровий діабет, з яких 80-90% будуть складати хворі на цукровий діабет другого типу.

За даними епідеміологічних досліджень останніх років в Україні зареєстровано близько 1,5 млн хворих на цукровий діабет (його поширеність складає понад 3000 хворих на 100 тис. населення) та існує наявна тенденція постійного збільшення числа хворих.

Однією з найбільш актуальних особливостей діабету в наш час є значне збільшення чисельності захворювань серед молодих людей працездатного віку (до 40 років) та, особливо, дітей.

Різноманітні ускладнення при цукровому діабеті є головною причиною інвалідизації хворих (найбільш ранньої серед усіх хронічних захворювань!), скорочення тривалості їх життя та високої летальності.

Цукровий діабет – це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією (з глюкозурією та кетоацидозом або без них), порушенням всіх видів обміну, які є наслідком дефектів синтезу інсуліну чи зниженням чутливості до його дії або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при діабеті супроводжується ураженням, дисфункцією та недостатністю різних органів та систем, зокрема, очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин.

Розрізняють 2 основних типи цукрового діабету: тип I (інсулінозалежний, ІЗЦД) і тип II (інсулінонезалежний, ІНЗЦД). Характерні симптомокомплекси у вигляді поліурії, полідипсії і втрати маси тіла спостерігаються при обох типах.

Виділяють також порушення толерантності до глюкози – проміжний етап між мета-болічним станом здорових людей і хворих на цукровий діабет. Цей стан діагностується на підставі тривалої підвищеної концентрації глюкози в крові після попереднього вживання певної стандартної кількості вуглеводів.

Цукровий діабет I типу – це метаболічне захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією, обумовленою зменшенням секреції інсуліну або практично повною її відсутністю. Причиною абсолютного дефіциту інсуліну є втрата бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози. При цьому порушуються вуглеводний, ліпідний і білковий обмін.

Такий діабет частіше виявляють в дитячому або підлітковому віці. За сучасними уявленнями, виникнення захворювання пов'язане з вірусною інфекцією, неадекватною роботою імунної системи і спадковими причинами (успадковується не сам діабет, а тільки схильність до нього).

Найбільш характерними симптомами діабету I типу є аномальна спрага і сухість у роті, прискорене сечовипускання, нічне нетримання сечі, дефіцит енергії і крайня втома, постійне відчуття голоду, раптова втрата ваги, катаракта та порушення зору.

Діабет I типу діагностується за наявності цих симптомів у поєднанні з результатом аналізу, що вказує на високий рівень глюкози в крові.

Цукровий діабет II типу – це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю.

Цей тип, як правило, розвивається у віці 30-40 років і більше у людей, що мають надмірну вагу. При цьому підшлункова залоза виробляє інсулін, але клітини організму не можуть правильно на нього реагувати, їх чутливість до інсуліну знижена. Через це глюкоза не може проникнути в тканини і накопичується в крові. Згодом при діабеті другого типу може знижуватися і продукція інсуліну, так як довго існуючий високий рівень глюкози в крові згубно діє на клітини, які його виробляють.

Симптомами цукрового діабету II типу є прискорене сечовивипускання, надмірна спрага, надзвичайно сильне почуття голоду, розпливчастість зору, дефіцит енергії і крайня втома, оніміння та поколювання в руках і ногах, повільне загоєння ран і рецидивні інфекції.

Багато людей з діабетом II типу не знають про свій стан протягом тривалого часу, тому що симптоми хвороби зазвичай не такі очевидні, як симптоми діабету I типу.

Основні діагностичні критерії цукрового діабету базуються на дослідженні цукру крові й наявності клінічних симптомів.

Клінічні симптоми цукрового діабету – це поліурія; полідипсія; поліфагія; втрата маси тіла; нічне нетримання сечі; сухість слизових оболонок рота; сверблячка шкіри і слизуватих; підвищена нервова збудливість; головний біль; біль в черевній порожнині, нудота, блювота (особливо при кетоацидозі); діабетичний рум'янець; запах ацетону з рота; стоматит, в т.ч. ангулярний; часті інфекції; фурункульоз, ячмені; порушення зору.

Лабораторні – гіперглікемія; глюкозурія (зазвичай з'являється при рівні глікемії більше, ніж 8,88 ммоль/л); кетонурія, підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну; наявність аутоантитіл до антигенів бета-клітин, до інсуліну, рівень С-пептиду.

Діагностика цукрового діабету базується на наступних дослідженнях:

1. Аналіз рівня глюкози в плазмі натще. Перевіряє рівні глюкози натще. Для його проведення необхідно не їсти і не пити нічого, крім води, протягом 8 годин перед аналізом. Проведення аналізу зазвичай призначається на ранкові години, до сніданку.

2. Вимірювання рівня глюкози в плазмі в будь-який момент без попередньої підготовки до тесту. Цей аналіз, зазвичай, проводиться тоді, коли є очевидні симптоми діабету (несподівана втрата ваги, крайня втома та ін.).

3. Пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ). Перевіряє реакцію організму на цукрове навантаження. Для проведення цього аналізу необхідно випити спеціальний солодкий напій. Рівень цукру в крові вимірюється до пиття і через кожні 30 хв. після нього протягом 2 годин.

4. Аналіз на глікований гемоглобін (HbA1c). Визначає середній рівень цукру в крові за останні 2-3 місяці. Для проведення цього аналізу не потрібно голодувати або пити що-небудь особливе.

Відмінності та особливості перебігу цукрового діабету I-го і II-го типів наведені в таблиці.

	Тип I	Тип II
патогенез	аутоімунне знищення β -клітин; нестача інсуліну	комбінований дефект секреції інсуліну та інсулінорезистентності
епідеміологія (по Європі)	0,02–0,4 %	1–3 %
етіологія	аутоімунна деструкція β -клітин панкреатичних острівців	невідома, недостатня інсулінова секреція або інсулінорезистентність
вік виникнення	дитячий вік	> 30 років
вага тіла	зазвичай знижена	нормальна, часто надлишкова
початок захворювання	швидкий	повільний
схильність до кетоацидозу	висока	низька
ожиріння	рідко	часто
ендогенний інсулін	низький або відсутній	норма чи підвищений
антитіла до клітин острівців Лангерганса	наявні	відсутні
генетична залежність	полігенна	сильна
лабораторна діагностика	гіперглікемія, глюкозурія, кетонурія, кетоацидоз. Додаткові дослідження – низький рівень інсуліну і C-пептиду	гіперглікемія, глюкозурія. Інсулін на початку захворювання високий або в нормі, пізніше – знижується. Кетоацидоз – рідко
лікування	екзогенний інсулін, дієта	дієта, пероральні гіпоглікемічні ліки

В наведеній нижче таблиці зазначені результати визначення рівня глікемії та їх інтерпретація.

Тест	Результат	Діагноз
Рівень глюкози в плазмі венозної крові натще	> 4,0–< 6,1 ммоль/л	Норма
	$\geq 6,1$ –< 7 ммоль/л	Порушення глікемії натще (предіабет)
	≥ 7 ммоль/л	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Випадковий рівень глюкози капілярної крові	$\geq 5,6$ –< 11,1 ммоль/л	Для встановлення діагнозу зробити тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові натще
	$\geq 11,1$ ммоль/л із наявністю класичних симптомів гіперглікемії	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Пероральний глюкозотолерантний тест (ГТТ)	< 7,8 ммоль/л	Норма
	$\geq 7,8$ –< 11,1 ммоль/л	Порушення толерантності до глюкози (ПТГ, предіабет)
	$\geq 11,1$ ммоль/л	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Глікозильований гемоглобін HbA1c (як бажаний тест)	$\geq 6,5$ %	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день

Глюкозотолерантний тест (ГТТ) проводиться для діагностики прихованих порушень вуглеводного обміну. Обстеження показане у випадках, якщо зміст глюкози в крові натще коливається від норми до 7,0

ммоль/л, а також особам з виявленими факторами ризику розвитку цукрового діабету (цукровий діабет у близьких родичів, народження великого плоду, порушення толерантності до глюкози в анамнезі, епізодичні гіперглікемії і глюкозурії, ожиріння (індекс маси тіла $> 27 \text{ кг/м}^2$), клінічна симптоматика цукрового діабету на тлі нормоглікемії, наявність у пацієнта артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, особи, які тривалий час отримують діабетогенні препарати). Показання для тесту толерантності до глюкози можуть залежати від конкретного клінічного випадку.

Впродовж трьох діб перед проведенням ГТТ харчування людини має звичайний характер (з достатньою кількістю вуглеводо-місних продуктів). За 3 доби відміняється прийом тіазидних діуретиків, контрацептивних препаратів, глюкокортикоїдів. При систематичному застосуванні будь-яких препаратів необхідно повідомити лікаря. Тест проводиться вранці натще після 12-годинного попереднього голодування.

При проведенні тесту визначають рівень глікемії натще. Потім обстежуваний впродовж 5 хв. приймає 75 г глюкози, розчиненої в 200-250 мл води (для дітей доза глюкози визначається з розрахунку 1,75 г на 1 кг маси тіла). Під час проведення тесту виключаються підвищене фізичне навантаження, паління, вживання їжі. Рівень глікемії визначається через 1 і 2 год. після прийому глюкози (в певних випадках через 30, 60, 90 та 120 хв.).

У здорової людини вже через 15 хв. після прийому глюкози спостерігається збільшення її вмісту в крові, яке між 30 і 60 хвилинами досягає максимальної величини. Потім починається зниження і до 120 хвилини вміст глюкози сягає вихідного рівня, яке відзначали натщесерце (чи з незначними відхиленнями в сторону підвищення або зниження). У хворих на цукровий діабет відзначається підвищений вихідний рівень глюкози і висока гіперглікемія (понад 8 ммоль/л) вже через годину після цукрового навантаження.

При проведенні ГТТ з **подвійним навантаженням глюкозою** другу порцію дають через 1,5 години після першої. У здорової людини другий пік гіперглікемії буде меншим, ніж перший, а у хворого на цукровий діабет він буде вище першого.

Глікемічна крива має три фази. Перша фаза зумовлена дією вегетативної нервової системи, коли рефлекс із слизової оболонки ротової порожнини, шлунка передається на симпатичні нервові волокна, після чого посилюються продукція адреналіну і розпад гліко-гену печінки. Початок підвищення рівня глюкози в крові спостерігається через 10-15 хв. від початку навантаження.

Друга фаза характеризується максимальним підйомом, який відмічається на 60 хв. після навантаження, і в нормі рівень глюкози на цей час більший від вихідного на 35-80%. Ця фаза зумовлена всмоктуванням глюкози в кров із кишок.

Третя фаза характеризується зниженням вмісту глюкози, і в нормі через 2,5-3 год. може спостерігатися повернення рівня глюкози до вихідного або близького до нього за значенням.

Розрізняють декілька основних видів глікемічних кривих (зображені на схемі нижче).

1) **норма**

2) **діабетоїдна** – крива з високим підйомом, яка через 2-3 години після навантаження не повертається до вихідних значень (2а – простий ГТТ, 2б – подвійний ГТТ). Спостереігається при цукровому діабеті, а також феохромоцитомі, акромегалії, хворобі Іценка-Кушінга та ін.

3) **іритативна** – крива з високим підйомом та швидким падінням. Такі криві спостереігаються при гіпертиреозі, глікогенозах, сильних емоційних або токсико-інфекційних станах

4) **торпідна** – крива з низьким підйомом і швидким або повільним зниженням. Спостереігається при інсуліномах, патології печінки, мікседемі та ін.

Для правильного трактування результатів проведення ТТГ найбільш важливий саме характер глікемічної кривої, хоча в деяких випадках рекомендується також розраховувати й певні коефіцієнти:

коефіцієнт Бодуена (відношення максимального підйому глюкози до її вихідного значення, тобто натще). В нормі він дорівнює 1,3-1,5. Підйом вище 1,5 означає патологію

коефіцієнт Рафальського (відношення цифри мінімального значення глюкози до її вихідного значення, натще). В нормі він дорівнює 0,9-1,04.

В 2011 р. ВООЗ в якості діагностичного критерію цукрового діабету схвалила визначення рівня **глікозильованого гемоглобіну** (HbA1c > 6,5%). Перевага визначення HbA1c полягає в тому, що цей тест, на відміну від ГТТ, може бути проведений у будь-який час, відзначається менша варіабельність його значень у різні дні (залежність від стресів, різних захворювань і т.п.), а за точністю він не поступається вимірюванню глюкози крові.

Для диференціальної діагностики цукрового діабету I і II типів проводять визначення **С-пептиду**. С-пептид – це білок, що відщеплюється від молекули проінсуліну в процесі синтезу інсуліну. Кількість циркулюючого С-пептиду еквівалентна кількості інсуліну. Тому за його кількістю можна умовно оцінити стан збереження інсуліносекреторної здатності бета-клітин підшлункової залози. При цукровому діабеті I типу концентрація С-пептиду в крові низька або він відсутній взагалі, при цукровому діабеті II типу рівень цього білка може тривалий час залишатися в межах нормальних значень або навіть бути підвищеним (гіперінсулінемія).

В багатьох випадках для диференціальної діагностики цукрового діабету I і II типів у хворих, які не отримували інсулінотерапію, можна використовувати визначення **імунореактивного інсуліну** (ІРІ). Визначення ІРІ використовується для оцінки ступеня інсулінорезистентності й

функціональної активності бета-клітин за індексами різних математичних моделей.

Контрольні питання

1. Гіпер- та гіпоглікемія, глюкозурія.
2. Цукровий діабет I і II типів, особливості патогенезу
3. Схеми проведення навантажень глюкозою (однократна, двократна)
4. Патолофізіологічні механізми, що обумовлюють динаміку змін концентрації глюкози після глюкозотолерантного тесту
5. Глікемічні коефіцієнти Бодуена та Рафальського
6. Клініко-діагностичне значення проведення глюкозотолерантного тесту

Завдання для аудиторної роботи

1. Гормони підшлункової залози та їх ефекти.
2. Цукровий діабет: визначення поняття, епідеміологія, класифікація за МКХ-10.
3. Історія вивчення, основи етіології та патогенезу; фактори ризику розвитку цукрового діабету.
4. Прояви (клінічні симптоми) діабету. Цукровий діабет 2 типу, особливості перебігу.
5. Алгоритми лабораторної діагностики цукрового діабету та оцінка результатів досліджень.
6. Диференційна діагностика за синдромами (спрага, поліурія, гіперглікемія, глюкозурія і т.п.).
7. Загальні принципи та основи терапії і профілактики діабету.

Тема 12. Лабораторна діагностика хвороб цивілізації. (Семінар)

Терміном «хвороби цивілізації» (хвороби XX-XXI століть) описують захворювання, які виникли у зв'язку з розвитком людського суспільства в умовах стрімкого росту науково-технічного прогресу. До групи хвороб цивілізації відносять патології серцево-судинної, нервової, імунної, травної, ендокринної систем. З-поміж них серцево-судинні захворювання (ССЗ), онкологічні, легеневі й цукровий діабет (ЦД) займають провідне місце у структурі причин смертності, інвалідизації та тимчасової непрацездатності.

Контрольні питання для обговорення на семінарі

1. Вчення про хвороби цивілізації. Спосіб життя та чинники щодо ризику розвитку патологічних станів глобального характеру.
2. Роль дієтичних порушень та дисліпідемій в розвитку атеросклерозу судин.
3. Ішемічна хвороба серця. Інфаркт міокарда, інсульт.
4. Артеріальна гіпертензія.
5. Ожиріння, метаболічний синдром. Цукровий діабет.
6. Алергічні захворювання.
7. Бронхіальна астма. ХОЗЛ.
8. Алкогольна хвороба.
9. Синдром хронічної втоми та інші психічно-нервові розлади, пов'язані з урбанізованим суспільством.
10. Ятрогенний вплив медикаментозної терапії та медикаментозна хвороба.
11. Що таке "здоров'я"? Описати 3-4 визначення вчених.

Завдання для аудиторної роботи

Підготувати кожному студенту реферат, за темою узгодженою з викладачем.

Тема 13. Патологія вітамінного обміну. Лабораторна діагностика зрушень вітамінного обміну. (Семінар). Підсумковий контроль.

Дефіцит вітамінів у раціоні харчування призводить до зниження працездатності, порушення обміну речовин, імунітету, виникненню різних патологічних станів в організмі. Гіповітаміноз може виникати коли недостатня кількість вітамінів надходить з їжею, їхнє всмоктування та обмін, а також при певних фізіологічних станах (діти, вагітні, люди похилого віку, в післяопераційний період, при фізичних навантаженнях, тощо).

Існує 3 стадії нестачі вітамінів:

1. Дефіцит вітамінів, що підтверджується тільки лабораторними методами, але вже є порушенням метаболічних процесів, у яких бере участь конкретний вітамін. Знижується опір організму до інфекцій, працездатність, загострюються хронічні захворювання та уповільнюються терміни одужання після операцій, травм, опіків.
2. Різке (але не повне) зниження запасів вітамінів в організмі, внаслідок чого з'являються не тільки загальні прояви виснаження (зниження працездатності, швидка втомлюваність), але й специфічна клінічна картина нестачі вітамінів.
3. Крайній ступінь нестачі, авітаміноз, тобто повне виснаження вітамінних ресурсів організму, яке в наш час трапляється рідко.

Контрольні питання для обговорення на семінарі

1. Лабораторна діагностика вітвіміноного обміну, та роль вітамінів в життєдіяльності організму людини.
2. Лабораторна діагностика вітаміну А.
3. Лабораторна діагностика вітаміну Д.
4. Лабораторна діагностика вітамінів групи В.
5. Лабораторна діагностика вітаміну С.
6. Лабораторна діагностика вітаміну К.
7. Лабораторна діагностика вітаміну Е.

Завдання для аудиторної роботи

Підготувати кожному студенту реферат, за темою узгодженою з викладачем.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна:

1. Лабораторна діагностика : навч. посіб. для студ. фармац. ф-тів, вищ. мед. навч. закл., лікарів, лікарів-лаборантів, провізорів, клінічних провізорів / І. Г. Купновицька [та ін.] ; за ред.: І. Г. Купновицької, А. М. Ерстенюка. - Вінниця : Нова книга, 2017. - 320 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. нац. підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю. І. Губський [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської ; рец.: Л. І. Остапченко, О. Г. Резніков, В. О. Калібабчук. - 3-є вид. - Київ : Медицина, 2021. - 544 с.
3. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. – 400 с
4. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 2. – 400 с
5. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2022. Т. 3. – 296 с

Додаткова:

1. Клінічна лабораторна діагностика : нормат. док. Ч. 1 / за ред. В. М. Заболотька. - К. : МНІА Центр медичної статистики ; К. : Медінформ, 2010. - 372 с.
2. Клінічна лабораторна діагностика : нормат. док. Ч. 2 / за ред. В. М. Заболотька. - К. : МНІА Центр медичної статистики ; К. : Медінформ, 2010. - 360 с.

3. Клінічна біохімія : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків [та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. - Київ : Медицина, 2006. - 432 с.
4. Клінічна біохімія : навч. посіб. / за ред. О.П. Тимошенка. - 2-ге вид. - Київ : Професіонал, 2005. - 288 с.
5. Біологічна хімія : підручник для студентів / за ред. проф. Л. М. Вороніної. - Харків : Основа, 2000. - 608 с.
6. Скляров О. Я. Біологічна хімія : підруч. для студ. стомат. ф-тів вищ. мед. навч. закл. освіти III-IV рівнів акредитації / О. Я. Скляров, Н. В. Фартушок, Т. І. Бондарчук. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2015. - 706 с.
7. Клінічні лабораторні методи дослідження : навч. посіб. / І. А. Зупанець, В. Ф. Москаленко, С. В. Місюрьова [та ін.] ; за ред. І. А. Зупанця, В. Ф. Москаленка. - 2-е вид., переробл. та доп. . - Х. : Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2001. - 177 с.